

## **CONFERENCIA DE CONSENSO SOBRE GRIPE**



**Junio 2005**

**Objetivo:**

Conferencia de Consenso para la elaboración entre expertos de las distintas áreas de conocimiento sobre la gripe, de un documento técnico de recomendaciones de: carga de enfermedad, vigilancia, vacunación, profilaxis no inmunológica y tratamiento basado en las mejores evidencias científicas del momento.

**Metodología de trabajo:**

Panel de expertos: miembros de las distintas Sociedades científicas relacionadas, expertos de reconocida experiencia en cada una de las áreas a tratar. Se constituirán entre los miembros del panel de expertos grupos de trabajo por áreas de conocimiento. Cada grupo de trabajo deberá de presentar su documento de análisis y propuestas al panel completo.

**Estructura organizativa:**

La conferencia de Consenso se preside por el presidente de la AEV. Se designó un secretario o coordinador de la conferencia. Cada grupo de trabajo eligió un coordinador.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva abarcando todos los aspectos objeto de análisis; se seleccionó la documentación que aporta la mejor evidencia científica.

Cada experto aportó la experiencia y la información o documentación adicional que posee objeto de su actividad profesional...

**Participantes:****Dr. Javier Arístegui Fernández**

Presidente AEV

Jefe de Sección Infectología Pediátrica

Hospital de Basurto

Universidad del País Vasco

Avda Montevideo 18

48013 Bilbao

**Dra. Pilar Farjas Abadía**

Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública  
Consellería de Pesca e Asuntos Marítimos  
Xunta de Galicia  
Edificio San Caetano  
Santiago de Compostela

**Dra. Ángela Domínguez**

Directora de Programas de Vigilancia de Salud Pública  
Dirección General de Salud Pública  
Departament de Salut  
08028 Barcelona

**Dra. Pilar Pérez-Breña**

Jefe de Servicio de Virología  
Centro Nacional de Gripe del Centro Nacional de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Ctra. Majadahonda a Pozuelo Km 2  
Majadahonda 28220. Madrid

**Dr. Agustín Portela Moreira**

Virólogo  
División de Productos Biológicos y Biotecnología  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Ctra. Majadahonda a Pozuelo Km 2  
Majadahonda 28220. Madrid

**Dr. Francisco Salmerón García**

Virólogo  
Jefe de la División de Productos Biológicos y Biotecnología  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Ctra. Majadahonda a Pozuelo Km 2  
Majadahonda 28220. Madrid

**Dr. Salvador de Mateo Ontañón**

Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Centro Nacional de Epidemiología  
C/ Sinesio Delgado,6  
28029 Madrid

**Dra. M<sup>a</sup> José Álvarez Pasquín**

Coordinadora del Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas  
Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud  
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria  
EAP Santa Hortensia  
C/ Sta Hortensia 14  
28002 Madrid

**Dr. Javier Díez Domingo**

Pediatra  
Instituto de vacunas de Valencia  
Centro de Salud de Nazaret  
C/ Fernando Morais s/n  
46024 Valencia

**Dr. Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo**

Profesor Titular de Microbiología  
Jefe de Sección de Virología. Hospital Clínico Universitario  
Centro Nacional de Gripe de Valladolid  
Área de Microbiología  
Facultad de Medicina 6<sup>a</sup> planta  
C/ Ramón y Cajal 5  
47005 Valladolid

**Dr. Joan Puig-Barberá**

Médico de Familia  
Centro de Salud Pública de Castellón  
Avda del Mar 12  
12003 Castellón

**Dra. Teresa Hernández-Sampelayo Matos**

Presidenta SEIP (Sociedad Española de Infectología Pediátrica)

Jefe Sección Infectología Pediátrica  
Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón  
C/Dr Castelo 47  
28007 Madrid

**Dra. Julia Colomer Revuelta**

Profesora Titular de Pediatría  
Grupo PreInfand de la AEPap y PAPPS  
Instituto de Vacunas de Valencia  
Centro de Salud Fuentes San Luis  
C/ Arabista A. Huici 30  
46013 Valencia

**Dr. Rodrigo Jiménez García**

Profesor Titular  
Universidad Rey Juan Carlos  
Avda Atenas s/n  
28920 Alcorcón

**Dr. Tomás Pumarola Suñe**

Médico Consultor  
Catedrático Universidad  
Servicio de Microbiología  
Centro de Diagnóstico Biomédico  
Hospital Clinic  
08036 Barcelona

**Agradecimientos:**

La Asociación Española de Vacunología (AEV) agradece a los laboratorios Esteve y Berna su colaboración, que ha permitido cubrir parcialmente los costes de la realización del presente documento.

## **INDICE:**

### 1.- Agente causal:

- 1.1.- Descripción del virus
- 1.2.- Capacidad de evolución de los virus gripales
- 1.3.- La gripe aviar y el concepto de virulencia gripal

### 2.- La enfermedad:

#### 2.1.-Patogenia y acción patógena del virus de la gripe:

Concepto

Determinantes de la patogenicidad

Patogenia

Cuadros clínicos

#### 2.2.-Diagnóstico de la infección por el virus de la gripe

Concepto

Toma y transporte de las muestras

Aislamiento de los virus de la gripe en cultivo celular

Detección de los antígenos virales

Detección de los ácidos nucleicos

Diagnóstico serológico

Determinación de la susceptibilidad a antivirales

#### 2.3.- Tratamiento de la gripe

Inhibidores de la Proteína M2

Inhibidores de la Neuranimidasa

### 3.- Epidemiología de la gripe

#### 3.1.- Epidemias y pandemias de gripe

#### 3.2.- Impacto sanitario de la gripe

Morbilidad

Mortalidad

### 4.- Estrategias de vigilancia (pandemias y periodos interpandémicos)

#### 4.1.- Vigilancia de la gripe en el mundo

## 4.2.- Vigilancia de la gripe en España

### 5.- Estrategias de intervención y recomendaciones de las vacunas

5.1. Vacuna de la gripe: antecedentes históricos

5.2. Tipos de vacunas antigripales

5.3.Efectividad de la vacuna antigripal

Adultos (sanos/grupos de riesgo)

Niños (sanos/ grupos de riesgo)

5.4.Evaluación económica de la vacuna antigripal.

5.5.Información de ficha técnica para vacunas antigripales comercializadas (Seguridad, administración, interacciones, conservación, etc)

5.6.Requisitos para la autorización de la vacuna antigripal.

5.7.Recomendaciones actuales de la vacunación antigripal. (CCAA/España/Europa/Resto del mundo)

5.8.Cumplimiento de las recomendaciones de vacunación antigripal en España.

5.9.La vacunación antigripal en caso de pandemia.

### 6.- Recomendaciones del grupo de consenso sobre la vacunación antigripal en pediatría y en el adulto

6.1.-Recomendaciones para el uso de antivirales contra el virus influenza (antigripales)

Consideraciones generales

Opciones para el uso de antivirales

Recomendaciones en caso de pandemia

Recomendaciones en caso de periodo interpandémico

Otras recomendaciones

6.2.- Recomendaciones de uso de las vacunas antigripales

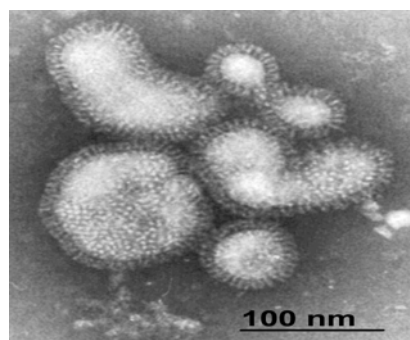
## 1.- AGENTE CAUSAL

### 1.1.- Descripción del virus

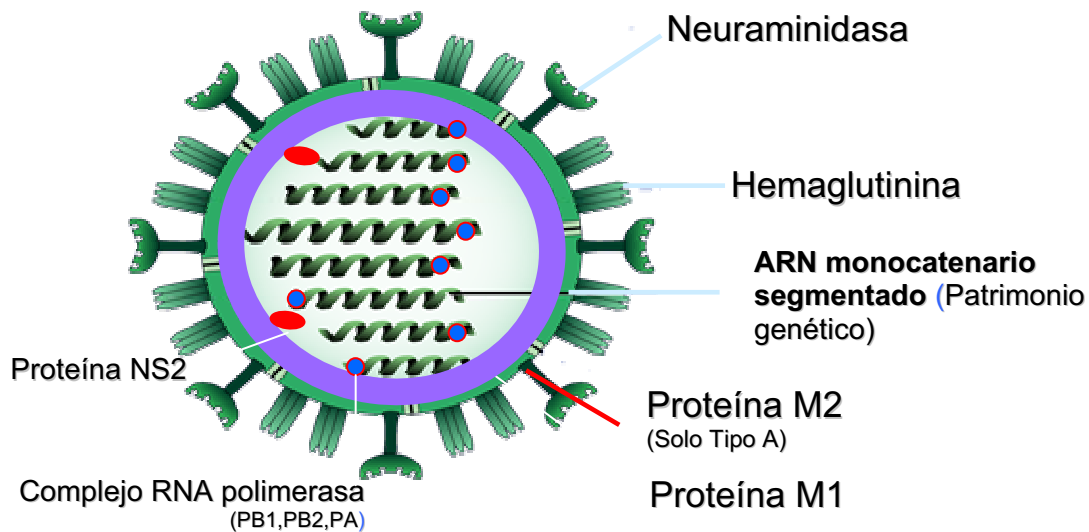
Las partículas víricas, o viriones, vistos al microscopio electrónico (**Figura 1**) son bastante pleomórficas, aunque predominan las de forma esférica, con diámetros que oscilan entre 80 y 120 nm. Según se observa en el esquema de la **Figura 2**, la partícula está constituida por dos estructuras principales, la nucleocápside interna, que contiene el genoma, y la envuelta membranosa exterior, en la que se insertan los antígenos de superficie. El genoma viral consiste en una molécula de RNA monocatenario, de polaridad negativa, dividida en 8 segmentos que se presentan asociados a varias proteínas. La más abundante de ellas es la nucleoproteína (NP), que soporta la estructura helicoidal de las ribonucleoproteínas. En cantidades mucho menores que la NP se encuentran las polimerasas (PB1, PB2 y PA), que constituyen el complejo enzimático viral encargado de la síntesis de los RNA. El genoma, o RNA viral, tiene polaridad (-) por lo que no es infeccioso ya que no puede actuar directamente como RNA mensajero en la síntesis de proteínas. Cada uno de los segmentos genómicos codifica una proteína, excepto tres de ellos que codifican dos péptidos, según la fase de lectura utilizada en la traducción<sup>1</sup>.

La envoltura externa se deriva de la membrana plasmática de la célula huésped y se muestra al microscopio electrónico rodeada de espículas radiales formadas por las glicoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que se insertan en la bicapa lipídica. Internamente, la envuelta está recubierta por la proteína matriz ó de la membrana (M1), que le da consistencia. El mismo fragmento genómico da lugar también a otra proteína llamada M2, proteína minoritaria que en la membrana viral, forma canales iónicos que pueden ser inhibidos por la amantadina, lo que constituye la base de la actividad de este producto frente a los virus de la gripe del tipo A. Finalmente la proteína NS2, llamada así por creerse hasta hace poco tiempo que se trataba de una proteína no-estructural, se encuentra en realidad en muy pequeña cantidad en la partícula vírica y sus funciones no están completamente determinadas. La NS1, que es una verdadera proteína no estructural, lleva a cabo funciones importantes en el ciclo de replicación del virus, ya que puede interactuar con gran número de factores virales o celulares. En el 2001 se descubrió además una pequeña proteína codificada por el gen correspondiente a la PB1, por lo que se la denominó PB1-F2, que parece inducir apoptosis celular<sup>2</sup>.

**Fig. 1. Fotografía de partículas de virus gripales vistas al microscopio electrónico (tinción negativa). Cedida por el Servicio de Microscopía Electrónica del Centro Nacional de Microbiología del ISC III.**



**Fig. 2. Esquema de los principales elementos estructurales del virus gripal**



Cedida por R. Ortiz de Lejarazu

Actualmente se tiene un conocimiento bastante exacto de las funciones de los principales componentes del virión. Las glicoproteínas de la envuelta constituyen los antígenos de mayor interés desde el punto de vista de la historia natural y de la ecología del virus. La HA se sintetiza bajo la forma de Ho, o hemaglutinina naciente, en el retículo endoplásmico y en su transporte a través de las membranas celulares va incorporando las cadenas laterales glucídicas. Antes de alcanzar la envuelta se asocia con otras dos moléculas para formar un trímero con forma de espícula. Para adquirir su funcionalidad, la Ho debe sufrir una ruptura mediada por proteasas tipo tripsina, en la que se generan dos polipéptidos más pequeños llamados HA1 y HA2, que se mantienen unidos por puentes disulfuro. Este proceso, que presenta características diferentes según el tipo de célula infectada y la cepa del virus infectante, determina en último extremo la capacidad infectiva de este<sup>3</sup>. La espícula consta de una parte globular, formada por la HA1 y un vástago, fundamentalmente de HA2, que se inserta en la membrana viral. En la zona globular se encuentra el "sitio o lugar del receptor", por donde el virus se unirá a los residuos de ácido siálico de las moléculas que forman el "receptor" celular. La partícula vírica pasa entonces al interior de la célula por un proceso llamado de endocitosis mediada por receptor. Cuando la HA (HA1+HA2) entra en contacto con el bajo pH del endocito sufre un cambio que activa la fusión de las membranas celular y viral, permitiendo la liberación de las nucleocápsidas en el citoplasma. También en la zona globular se sitúan los determinantes antigénicos, y en estas áreas se concentran principalmente las mutaciones que se producen en la HA y que van a determinar la evolución del virus. La importancia de sus funciones justifica que la HA sea el antígeno principalmente implicado en la virulencia del virus y al que van dirigidos los anticuerpos neutralizantes de la infección.

La segunda glicoproteína, neuraminidasa o NA, forma espículas tetraméricas, por asociación de cuatro monómeros idénticos que se distribuyen formando parches en la envuelta viral. Consta de una región globular comparativamente voluminosa, donde se encuentran los sitios enzimática y antigénicamente activos, que se inserta en la envuelta del virus mediante un vástago o tallo que confiere estabilidad y rigidez a la espícula. Los glúcidos se unen todos a la región globular. A diferencia de la HA, la NA no sufre ruptura proteolítica. Su función es claramente enzimática y se ejerce eliminando restos de ácido siálico de la HA y de la superficie de la célula infectada. Esto evita la autoagregación y facilita la liberación de los viriones formados por gemación en la superficie celular, por lo que su papel en la infección y en la transmisión del virus es muy relevante. Los anticuerpos dirigidos contra ella ejercen un papel protector de la reinfección pero no neutralizan la infectividad del virus. La importancia de la NA a nivel individual reside en evitar o modular la enfermedad y a nivel de población general en facilitar en mayor o menor grado la circulación esporádica o epidémica de los virus.

Los virus de la gripe se integran en la familia *Orthomyxoviridae* y forman los géneros *Influenzavirus A* (VIA), *Influenzavirus B* (VIB) e *Influenzavirus C* (VIC)<sup>4</sup>, que corresponden a los anteriormente definidos como virus gripales tipos A, B y C, muy semejantes desde el punto de vista biológico. Sin embargo, mientras los virus B y C son predominantemente patógenos humanos, los virus A son capaces de infectar de forma natural a numerosas especies de animales pertenecientes a las clases Mamíferos y Aves. La variación dentro del tipo A es tan grande que permite su clasificación en subtipos, definidos en base a sus antígenos de membrana, HA y NA. Hasta el momento se habían identificado 9 NA y 15 HA diferentes, que pueden originar numerosas combinaciones o subtipos. Acaba de publicarse la identificación de la HA número 16, en gaviotas de cabeza negra en Suecia<sup>5</sup>. En los tipos B y C se reconocen diferencias antigénicas y genéticas entre los aislados pero no hasta el punto de poder considerar subtipos. El tipo B es muy semejante al A morfológica y estructuralmente y produce un cuadro clínico muy similar aunque su comportamiento epidemiológico es diferente. El género C se diferencia de los A y B en aspectos importantes del genoma y de la partícula viral, así como desde el punto de vista clínico y epidemiológico. La forma de nombrar los virus gripales es muy descriptiva y tiene en cuenta el huésped de procedencia (excepto en el caso de que sea el hombre), el lugar, número de laboratorio y año de aislamiento y, en el caso de la gripe A, las características de la HA y NA:

- A/New Caledonia/20/99(H1N1) \* Humana
- A/pavo/Iowa/13/85 (H5N9) \* Animal
- B/Shanghai/361/2002 \* Humana
- C/California/ 78 \* Humana

## **1.2.- Capacidad de evolución de los virus gripales**

Los virus gripales muestran una elevada capacidad para cambiar, como corresponde a virus que poseen un genoma de tipo RNA. En el caso de los virus influenza, en que se trata de un genoma fragmentado, se abren además las puertas a otras posibilidades de

variación. Se han identificado dos tipos de mecanismos fundamentales que pueden dar lugar a todos los cambios observados en los virus gripales, sean estos menores (**deriva antigénica o “drift”**) o mayores (**salto antigénico o “shift”**). La deriva antigénica se debe a la acumulación gradual de mutaciones puntuales en las regiones antigénicas de las glicoproteínas de superficie, que originan virus variantes que se separan paulatinamente de los que circulaban hasta ese momento. Los tres tipos de virus gripales A, B y C, exhiben este tipo de cambio, que resulta en la generación de poblaciones genéticamente heterogéneas conocidas como cuasiespecies<sup>6</sup>. La presión inmune permite seleccionar aquellas variantes que escapan a los anticuerpos neutralizantes que fueron inducidos en el huésped por infecciones previas con virus silvestres o por inmunización con virus vacunales.

El salto antigénico sólo se produce en los virus del tipo A y es responsable de la aparición de los distintos subtipos de HA y NA descritos anteriormente, a causa de la introducción de nuevos virus en una especie animal o del intercambio de genes entre virus diferentes que coinfectan el mismo huésped<sup>7</sup>. Esto fue lo que ocurrió en las pandemias de la Gripe Asiática (H2N2) de 1957 y de la Gripe de Hong Kong (H3N2) de 1968, cuyos virus pandémicos adquirieron segmentos genómicos probablemente de un “reservorio” aviar y retuvieron el resto de la cepa pre-pandémica circulante<sup>8</sup>. Otra posibilidad de que se origine un nuevo virus consiste en la transmisión directa de un virus A desde una especie animal al hombre, saltando la barrera interespecie e introduciendo en la población humana una HA nueva para ella. Así ocurrió en la pandemia de 1918 con la infección del hombre por un virus aviar<sup>9</sup>. El principal reservorio de todos los subtipos existentes en el tipo A lo constituyen las aves acuáticas silvestres, en especial los patos silvestres y las gaviotas<sup>10</sup>. Los virus del tipo A también infectan aves domésticas y mamíferos marinos o terrestres, incluido el hombre, bien sea de forma transitoria o bien formando linajes adaptados a su hospedador. Posiblemente todos los virus de la gripe A detectados en mamíferos tengan relaciones más o menos cercanas con ancestros de origen aviar, sin embargo, sólo un número limitado de éstos ha sido capaz de propagarse y circular de forma estable en mamíferos. Tradicionalmente se ha considerado que incluso existe una “barrera interespecie” que impide el paso de los virus aviares directamente al hombre, o viceversa. Las bases bioquímicas de esta barrera parecen residir en la “preferencia” de los virus aviares por unirse a receptores de oligosacáridos con terminaciones de ácido neuramínico-galactosa diferentes a las específicas de los virus gripales humanos, lo que determina el tropismo de los virus en ambos hospedadores<sup>11</sup>. El lugar preferente de replicación de los virus gripales en los patos salvajes es el tracto gastrointestinal, donde producen una infección asintomática en contraposición con la infección respiratoria que originan en el hombre.

### **1.3.- La gripe aviar y el concepto de virulencia gripal.**

En la actualidad nos encontramos en una situación sin precedentes, en la que virus del subtipo H5N1 de alta patogenicidad para las aves (virus HPAI), están produciendo enormes epidemias en los países del este asiático y, como resultado de ello, una serie de infecciones humanas con letalidad también muy elevada<sup>12</sup>. La gripe aviar es una infección muy contagiosa que afecta a la mayoría de las aves y que con frecuencia se presenta en brotes epidémicos, especialmente en las granjas de producción avícola. El origen de las grandes epidemias del este asiático probablemente ha sido el contagio de las aves domésticas por las aves migratorias. Después, el tipo de mercados, el

movimiento de los gallos de pelea y otras costumbres de los países de esta zona del mundo, han facilitado la gran difusión de las epidemias y las dificultades para su control. Los virus variantes HPAI infectan a las aves domésticas de forma brusca, llegándose a alcanzar una mortalidad cercana al 100% de las aves infectadas. Las aves que sobreviven presentan un periodo de excreción viral de hasta 10 días en secreciones respiratorias y heces, lo que hace que su capacidad de contagio sea muy alta. Hasta el 2003 se habían declarado en el mundo 21 brotes de gripe aviar por virus HPAI, la mayoría de los cuales habían ocurrido en EE.UU. y Europa. En 1997 en HongKong, mientras se estaban produciendo brotes debidos a virus A (H5N1) en las granjas de la zona, se detectó por primera vez un brote humano por virus aviares. Se trataba de un cuadro de infección respiratoria muy grave que afectó a 18 personas, de las cuales 6 fallecieron. Aparentemente la situación se resolvió con el exterminio de más de 1 millón de pollos, pero desde mediados de diciembre de 2003 los brotes por virus A (H5N1) se fueron extendiendo por el este asiático, produciendo en 8 países extensos brotes de forma continuada, excepto durante el verano de 2004, causando directa o indirectamente la muerte de mas de 100 millones de aves. También se han producido infecciones interespecie, que se han detectado en gatos, tigres y en el ser humano. Los primeros casos humanos en esta segunda etapa se identificaron en Vietnam en diciembre de 2003 y casi inmediatamente en Tailandia. Muy recientemente se ha detectado el único caso ocurrido en Camboya. En la mayoría de ellos ha podido demostrarse que la infección ha pasado directamente de las aves enfermas al hombre por un contacto muy cercano, comprobándose además que los virus aislados en el hombre eran genéticamente idénticos a los de los pollos. Se ha estudiado la posibilidad de transmisión interhumana en todos los casos en que había relación entre los pacientes, sin que haya podido demostrarse su existencia. Sin embargo parece probable la transmisión persona a persona durante la exposición intensa y sin protección, como es el caso de prestación de cuidados a familiares que están en condiciones críticas<sup>13</sup>. En cambio entre el personal sanitario al cuidado de los enfermos no se han observado casos de enfermedad grave, lo que también indica que la transmisión persona a persona es muy ineficaz.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad respiratoria grave, con progresión a neumonía y fallo respiratorio en el término aproximado de una semana, necesitando ventilación asistida. En muchos casos había afectación de otros órganos distintos, produciéndose diarrea, hepatitis o fallo renal<sup>14</sup>. La letalidad se calcula actualmente en alrededor del 70%, aunque a medida que se conozcan datos sobre la existencia de infecciones más leves se situará en un nivel más bajo. El número acumulado de casos confirmados por laboratorio entre el 28/01/04 y el 4/05/05 es de 89 con 52 muertes, correspondiendo a los países de Camboya (4/4), Tailandia (17/12) y Vietnam (68/36).

El mecanismo por el que este virus aviar H5 ha logrado infectar al hombre mientras otros virus aviares no lo han hecho, así como su elevada virulencia, continúan en estos momentos. Estudios recientes de virus aislados de muestras clínicas humanas, demuestran la existencia de mutaciones en la secuencia de aminoácidos de la zona de la HA que interviene en el reconocimiento del receptor celular<sup>15</sup>. Este es el primer requisito para que pueda llevarse a cabo el cruce interespecie. Por la misma razón, el virus A H5N1 (HPAI) ha visto ampliado su tropismo, adquiriendo la capacidad de replicar en diferentes tipos de células y en consecuencia pudiendo originar una infección diseminada multiorgánica de elevada mortalidad. Aunque la virulencia de los virus gripales es un carácter ligado a varios genes, en el que junto con la HA participan otros, como el de la proteína NS1 o el de la polimerasa PB2, se ha podido comprobar

que la HA es quien juega el papel más decisivo en ella. Otra secuencia relacionada con el poder patógeno es la del sitio de corte proteolítico que genera los péptidos HA1 y HA2, ya que puede determinar una mayor o menor facilidad para la ruptura del péptido. Cuando la HA de los virus de baja patogenicidad sufre mutaciones en esta secuencia, puede ampliarse el espectro de las proteasas capaces de realizar la proteólisis, lo que confiere al virus la capacidad de infectar muchos tipos de células y órganos, convirtiéndose en un virus HPAI. En cambio las variantes no virulentas presentan un tropismo restringido al tracto respiratorio e intestinal, donde existen enzimas específicos para esta proteólisis.

El 9 de febrero, ante los casos humanos confirmados, la OMS declara el establecimiento del Nivel 2 de la Fase 0 en las actuaciones previstas en los planes pandémicos y continúa manteniéndolo hasta hoy (\*). Este nivel incluye: 1. Ayuda en la investigación del brote, 2. Refuerzo de la vigilancia regional e internacional y 3. Desarrollo y evaluación de vacunas frente a la nueva cepa del virus.

\*([http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EDC\\_99\\_1/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_EDC_99_1/))

## **2.- LA ENFERMEDAD**

### **2.1.-Patogenia y acción patógena del virus de la gripe**

#### **Concepto**

La gripe es el nombre de la enfermedad respiratoria aguda causada por los virus gripales A y B caracterizada por su alta contagiosidad y aparición en forma de epidemias anuales y ocasionalmente pandemias. La infección gripal cursa con un amplio abanico de presentaciones clínicas que incluye formas autolimitadas de cuadros respiratorios de vías altas y bajas con repercusión sistémica y, otras veces, complicaciones graves en órganos vitales.

Las epidemias de gripe ocurren cada año y suelen estar producidas por variantes menores de los tipos A y B de forma que dentro de los primeros años de vida casi nadie escapa a estas infecciones que dejan inmunidad protectora exclusivamente frente a la cepa de virus infectante, siendo habitual que las personas sufran varios episodios gripales a lo largo de su vida. Podría indicarse, como regla general, que la gripe estacional es una infección vírica de gran morbilidad en niños y personas jóvenes y mayor mortalidad en ancianos y pacientes con patologías crónicas<sup>16</sup>. El virus gripal A es responsable de los graves episodios pandémicos que tienen patrones de afectación poblacional distintos.

## **Determinantes de patogenicidad**

La virulencia de una cepa de virus gripal se caracteriza por la infectividad o capacidad de infectar un determinado sistema celular o tejido, por su transmisibilidad o capacidad de difusión y en el caso de la gripe A también por la gama de hospedadores a los que es capaz de infectar.

La hemaglutinina es el principal responsable del poder patógeno de los virus gripales. La activación de la HA se produce como resultado de la acción proteolítica por enzimas celulares del tipo de la tripsina y depende, por lo tanto, de la existencia de un sistema enzimático adecuado para producir esa escisión en los tejidos en los que se multiplica el virus. La existencia de ese enzima en las células o tejidos depende en última instancia de la constitución genética del hospedador. La gama de posibles hospedadores dependerá por lo tanto de que la HA de un virus gripal pueda activarse en células de diversas especies animales y de receptores específicos en las células diana<sup>3</sup>.

Se ha descrito una elevada virulencia de algunas cepas aviares; fuera del tracto respiratorio y entérico, asociada a la inserción de múltiples aminoácidos básicos próximos al sitio de escisión proteolítica de la HA. Esa característica facilita la escisión por otros enzimas además de la tripsina, localizada habitualmente en los tejidos y órganos diana del virus gripal, dotando al virus de capacidad para infectar otros tejidos distintos al respiratorio. Por consiguiente, la presencia de múltiples secuencias aminoácidas básicas en el dominio de escisión de la HA hace al virus infeccioso para diversos órganos no habituales incluidos corazón y cerebro, esta estructura molecular se encuentra presente en los virus gripales de alta patogenicidad de linaje aviar (subtipos H5N1 y H7N7)<sup>17,18</sup>.

La capacidad de escapar a la respuesta inmune mediante la deriva antigénica es obviamente un factor de virulencia importante sin embargo no explica la razón por la cual las variantes actuales del subtipo A (H3N2) son más patogénicas que los virus de tipo B y estas más que las del subtipo A (H1N1)<sup>19,20</sup>. Tampoco se explica porqué los virus H1N1 actuales son mucho menos patogénicos que sus antecesores responsables de la gran pandemia de 1918. El estudio de ARN viral de restos de fallecidos por la gripe de 1918 puede permitir dilucidar alguno de estos interrogantes<sup>9</sup>.

La neuraminidasa interviene también en la infectividad, pero sus funciones biológicas son menos conocidas. En algunas cepas, la NA es necesaria para que la HA sufra la escisión proteolítica postraslacional indispensable para la infectividad. Se ha observado que alguna NA del tipo antigénico N1 es capaz de fijar plasminógeno y potenciar por el efecto proteasa de la plasmina el desdoblamiento de la HA de forma más eficaz, facilitando de esta forma la infección de otros tejidos distintos al respiratorio. Por otra parte, la NA juega un papel primordial en la liberación del virus de la célula y en la difusión del virus de célula a célula rompiendo los radicales de a. siálico que producen agregación del virus. Es una proteína que al romper la mucoproteína, facilita la difusión del virus por la mucosa respiratoria y también al resto del organismo<sup>21</sup>.

Los determinantes de patogenicidad señalados son factores necesarios pero no suficientes para explicar el complejo problema de la patogenicidad y virulencia de los virus gripales. Algunos de ellos guardan relación con la eficiencia de transmisión, así existe relación entre la infectividad de algunos virus aviares a través del agua, con el grado de salinidad de ésta, pH, T<sup>a</sup>, etc. En los virus humanos la transmisión puede guardar relación con el tamaño de los aerosoles formados, facilitando la propagación del virus, aspecto en el que parecen intervenir la acción de la NA, fluidificando el moco respiratorio, y las propiedades biológicas del virus (resistencia a los agentes externos,

humedad relativa, etc.). Por otra parte; para que un virus gripal pueda infectar y sobre todo pueda difundir en una especie determinada, debe poseer una constelación de genes óptima y un periodo de varios años, tras el salto de especie, en el que se suceden mutaciones secuenciales que adaptan mejor el virus a la nueva especie huésped.

Las reordenaciones genéticas afectan tanto a los genes de glicoproteínas superficiales como a los de proteínas internas esenciales para la replicación vírica. Todas las experiencias de reordenamiento genético realizadas permiten asegurar que la patogenicidad no depende de un solo gen, sino de una determinada combinación en la que intervienen los ocho segmentos genómicos, jugando un importante papel, además de los genes de la HA y de la NA, los segmentos que codifican el complejo ARN polimerasa y la NP.

## **Patogenia**

El virus llega a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores; también contribuyen a la defensa los inhibidores inespecíficos existentes en el moco y sistema mucociliar. La infección se inicia por la fijación del virus a los receptores mucoprotéicos de las células del epitelio columnar respiratorio, donde tiene lugar una intensa replicación en las 48-72 horas siguientes y durante un periodo más largo en niños. Desde aquí el virus es eliminado en grandes dosis infectantes por microaerosoles (gotitas de Pflügge) emitidos al ambiente al hablar, estornudar o toser. Este aspecto implica cierta resistencia del virus en el medio ambiente favorecido por las condiciones de elevada humedad relativa y baja temperatura, concentración del virus en las secreciones respiratorias y tamaño de los aerosoles formados. Todos estos factores facilitan la flotabilidad en el ambiente de microaerosoles cargados de virus infecciosos. El grado e intensidad de replicación del virus en la mucosa respiratoria, la acción de la NA viral facilitando la ruptura de la mucoproteína de las secreciones y la formación de gotitas muy pequeñas cargadas de virus son propiedades biológicas distintas entre unas cepas y otras sobre todo entre virus de origen animal aviar, mamíferos y humanos.

El virus gripal produce infecciones respiratorias que, aunque raramente tienen una fase de viremia, provocan una repercusión sistémica importante. El virus desde la mucosa respiratoria difunde por contigüidad ocasionando un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior; también puede afectar al tracto respiratorio inferior (bronquios, bronquiolos y alvéolos) produciendo serias complicaciones broncopulmonares y neumonía gripal. La enfermedad tiene una incidencia similar en todas las edades, aunque suele ser más frecuente en los niños y más grave en las edades avanzadas, lo que se relaciona con las experiencias antigénicas previas, la patología subyacente y el importante papel de colegios y guarderías como factores de agregación que favorecen la difusión<sup>22,23</sup>.

La gravedad de la gripe varía ampliamente en función de la cepa causal y de los factores de riesgo de complicaciones presentes en los individuos infectados.

## Cuadros clínicos

La gripe no complicada o el síndrome gripal es el cuadro más frecuente producido por los virus gripales A y B. El virus C se sabe que produce cuadros respiratorios de vías altas sin la repercusión sistémica de la gripe y en general más banales <sup>16,22,24</sup>.

El espectro de síntomas de la gripe es muy amplio aunque los cuatro síntomas básicos son: fiebre, cefalea, quebrantamiento general y síntomas respiratorios. El comienzo es casi siempre brusco e incluso abrupto. En los primeros días las manifestaciones sistémicas predominan sobre las respiratorias que se instauran paulatinamente. El diagnóstico clínico es fácil cuando existe un ambiente epidémico y notificación de aislamiento de virus por el laboratorio, pero resulta más difícil de establecer fuera de periodos epidémicos o en instituciones cerradas. Los síntomas pueden cambiar en función de la edad, hábitos de la persona, procesos gripales sufridos anteriormente, virulencia de las cepas y antecedentes médicos. Entre estos últimos cabe destacar los procesos cardiopulmonares crónicos, otras patologías crónicas, la inmunosupresión, el tabaquismo y el embarazo.

Se debe prestar atención a las complicaciones que la gripe puede presentar en edades extremas de la vida (otitis en niños y neumonía en ancianos) así como su influencia en el curso de procesos crónicos de las vías aéreas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, etc.) y en otros procesos crónicos de distintos órganos y sistemas.

La infección gripal puede producir también formas ambulatorias leves semejantes al resfriado común, bronquitis aguda o faringitis e infecciones inaparentes. Las formas leves e inaparentes parecen ocurrir por la inmunidad parcial conferida por infecciones previas.

**Gripe en adultos.** La gripe se caracteriza por su comienzo brusco tras un periodo de incubación breve (24h-48 h) que permite en algunos casos “identificar” la fuente de contagio entre los contactos. El enfermo debuta con sensación distérmica importante y escalofríos que normalmente le obligan a encamarse.

La fiebre suele ser el signo más frecuente entre los casos con diagnóstico de laboratorio confirmado y generalmente se sitúa entre los 38° a 39’5° C. Hasta un 20% de los casos sufren fiebre o picos febriles de 40°-41° C. La temperatura más alta se observa en las primeras 24 horas descendiendo luego 0’5° a 1° C. La fiebre suele durar por término medio 3 días, con un rango entre 1 y 8 días, observándose a veces una curva bifásica febril tras una breve remisión. La cefalea suele ser intensa y posterior al inicio de la fiebre destacando entre los síntomas iniciales, la anorexia y las mialgias que afectan principalmente a la espalda y miembros acentuándose al moverse el enfermo en la cama o con la presión de las masas musculares a la palpación.

Los síntomas iniciales se acompañan de sintomatología respiratoria que varía de unos enfermos a otros y de unas epidemias a otras. Generalmente se traduce en un cuadro de tos no productiva que puede dar paso a congestión nasal en los tres primeros días, produciéndose en ocasiones ronquera o dolor retroesternal. La auscultación pulmonar evidencia en el 10% de los pacientes roncus y sibilancias que revelan la participación bronquial. En ancianos y niños puede observarse obstrucción nasal similar a la que ocurre en el catarro común pero de menor intensidad.

En el 10%-15% de los casos se palpan ganglios cervicales pequeños, rodaderos y blandos. Otras manifestaciones clínicas son: dolor ocular retroorbitario, fotofobia,

lagrimeo y sensación de quemazón ocular. En el 2-3% de los casos confirmados de gripe se producen manifestaciones digestivas, siendo más frecuentes los vómitos, la diarrea en menor proporción, y los dolores abdominales raros; generalmente los enfermos refieren estreñimiento en el curso de la enfermedad.

La evolución del cuadro es generalmente benigna y autolimitada, el periodo de máxima intensidad del cuadro sistémico y síntomas mayores dura entre tres y cuatro días por término medio, aunque la astenia y la tos pueden persistir una e incluso dos semanas más. En las formas leves falta la sintomatología típica y puede manifestarse como traqueobronquitis, faringitis, resfriado vulgar o simplemente como un cuadro febril de instauración brusca sin síntomas respiratorios que cede espontáneamente. En ausencia de ambiente epidémico estas presentaciones confunden el diagnóstico con otros cuadros febriles <sup>16,22,24</sup>

**Gripe en niños.** Los niños y adolescentes son los primeros afectados en las epidemias de gripe y la infección gripal ocasiona fiebre que tiende a ser más elevada. Los neonatos y lactantes a menudo presentan síntomas poco específicos con apnea y rechazo del alimento y cuadros respiratorios más semejantes al croup y a la bronquiolitis. En casi la mitad de los niños menores de cuatro años se aprecia un grado importante de somnolencia y letargia. En más del 20% de los niños hospitalizados, menores de cinco años, se han podido documentar cuadros convulsivos y una mayor incidencia de otitis media (4-5%). Las abdominalgias, vómitos y diarrea pueden observarse en niños mayores con menor frecuencia. El síndrome sistémico gripal puede ser especialmente intenso y postrante en niños pequeños encontrándose la CPK elevada y la GOT discretamente elevada como manifestaciones enzimáticas de la afectación muscular. La frecuencia de complicaciones y la gravedad en niños guarda relación con la menor capacidad de respuesta a la infección y la ausencia de experiencias previas gripales.

**Gripe en grupos de especial riesgo.** Algunas manifestaciones de la gripe y complicaciones solo se producen en pacientes con ciertas enfermedades de base. La exacerbación del asma en asmáticos, el agravamiento en la fibrosis quística, las cetosis en diabéticos, responden a este planteamiento <sup>16,22,24</sup>. En otros casos el padecimiento de la infección gripal puede resultar en un incremento de la mortalidad o de morbilidad grave (enfermos crónicos cardiopulmonares, fumadores).

En enfermos cardiopulmonares la gripe se asocia a un exceso de mortalidad y mayor incidencia de agudizaciones de síndromes cardiovasculares, referidas a fracasos de cuadros isquémicos cardíacos y como factor de riesgo para infarto de miocardio en arteriosclerosis. En los periodos epidémicos las muertes de pacientes con EPOC pueden aumentar hasta un 50%. En los pacientes diabéticos se ha observado un aumento de hospitalizaciones por cetosis y mayor riesgo de muerte durante las epidemias de gripe que en el resto del año. La gripe Asiática y sucesivas epidemias pusieron de manifiesto un incremento en el porcentaje de muertes por diabetes, oscilando desde un 7,9% a un 30% más. En diabéticos el riesgo de neumonía asociada a gripe es 1,7 veces mayor que en la población general. La combinación de neumonía gripal y diabetes es especialmente grave y la mortalidad en estos casos muy importante

Los pacientes inmunodeprimidos pediátricos y adultos, trasplantados, enfermos con síndromes linfomioproliferativos malignos, especialmente los sometidos a terapia inmunosupresora, tienen una mayor persistencia y excreción del virus gripal y sufren

con mayor frecuencia neumonía primaria viral. En transplantados la mortalidad se asocia con el grado de neutropenia. No se ha demostrado un mayor riesgo de rechazo en receptores de trasplante sólido. La información respecto a pacientes con SIDA o infección VIH es escasa. En estos individuos se ha comunicado mayor duración del proceso, afectación respiratoria más evidente y curso más prolongado.

En embarazadas se ha comprobado una mayor incidencia de complicaciones entre el segundo y el tercer trimestre de la gestación pero no se ha probado riesgo añadido de malformaciones congénitas.

**Complicaciones de la gripe.** Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades, sin embargo son más frecuentes en personas con patologías crónicas subyacentes, inmunosupresión o edad avanzada (>65 años). Algunas, como el síndrome de Reye es exclusivo de niños y jóvenes. Las más frecuentes son las respiratorias, y entre las no respiratorias se incluyen manifestaciones cardiovasculares, musculares, nerviosas, incluyendo el SNC, renales, endocrinas, gastrointestinales y hemáticas<sup>16,22,24</sup>.

La bronquitis aguda es la complicación respiratoria más frecuente y se asocia a dos factores: pacientes *naive* para el virus gripal y edad avanzada. La más grave es la neumonía primaria viral, más frecuente con los virus A. La sintomatología gripal de los primeros días da paso a fiebre alta que no remite, tos, disnea y cianosis; la gasometría sanguínea revela hipoxia acusada. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos de localización peribronquial sin consolidación. El deterioro del enfermo y de la función pulmonar es rápido y la media de supervivencia es inferior a la semana, la mortalidad es muy elevada.

La neumonía secundaria bacteriana se debe a la sobreinfección bacteriana sobre la lesión pulmonar producida por el virus gripal. La sintomatología es superponible a las neumonías bacterianas y suele ocurrir tras una pequeña remisión de la sintomatología gripal 11 a 14 días después del comienzo de la enfermedad gripal. La forma bronconeumónica es la más frecuente y grave y ha sido la responsable de más del 80% de las muertes ocurridas en las grandes pandemias. Se observan casos en los que se producen neumonías mixtas víricas y bacterianas y se han descrito cuadros de empiema, absceso pulmonar, neumotórax y enfisemas secundarios a gripe con una incidencia menor al 0,1%.

Entre las demás complicaciones deben tenerse en cuenta las cardíacas. Hasta el 80% de los casos hospitalizados por gripe y el 40% de otros pueden hallarse alteraciones transitorias (24 horas) del ECG (inversión de T, elevación de ST, ritmo nodal, etc.) que pueden persistir meses o años y unidas a alteraciones previas subyacentes ser causa de arritmia grave o cardiomiopatía congestiva.

Las complicaciones más frecuentes en niños son: la otitis media, traqueobronquitis, laringotraqueitis, y bronquiolitis.

El síndrome de Reye es una encefalopatía con degeneración hepática grasa que ocurre en la infancia (2 a 18 años) y cursa con una alta mortalidad (10-40%). Aunque se ha asociado a muy diversas infecciones víricas, sobre todo a varicela, se presenta fundamentalmente como una complicación de la gripe B y, en menor medida de la gripe A. La incidencia tras la infección gripal se ha estimado en 0,3 a 0,8 casos por 100.000 menores de 18 años; existiendo una forma leve del síndrome mucho más frecuente. La asociación entre este síndrome y el tratamiento con ácido salicílico desaconseja la administración de derivados salicílicos en los niños con gripe. Por último, son

complicaciones raras descritas en la gripe la encefalitis y encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, miositis, fracaso renal, síndrome de coagulación intravascular, y el síndrome hemofagocítico

Durante los grandes brotes epidémicos de virus A, la gripe es una importante causa de infecciones nosocomiales y brotes en instituciones cerradas. La edad y la institucionalización son los factores más influyentes, los internados en residencias geriátricas constituyen un grupo especialmente vulnerable y en menor medida los de centros de internamiento psiquiátrico, infantiles o campamentos militares.

## **2.2.- Diagnóstico de la infección por el virus de la gripe**

### **Concepto**

Aunque el diagnóstico de la gripe es fundamentalmente clínico el diagnóstico virológico de laboratorio tiene un papel primordial en el manejo del paciente y en el control de los brotes epidémicos anuales. Existen dos tipos de ensayos en el diagnóstico virológico de la gripe<sup>25</sup>. Aquellos capaces de recuperar el virus, como el aislamiento en cultivo celular, o aquellos que detectan únicamente su presencia en las secreciones respiratorias del paciente (detección de antígenos y de ácidos nucleicos) o la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo humoral a través de la detección de anticuerpos específicos en suero. La detección de antígenos y de ácidos nucleicos permite la realización de un diagnóstico de laboratorio rápido y preciso ayudando a la toma de decisiones terapéuticas. Por el contrario, el aislamiento en cultivo celular es un diagnóstico lento y tardío en la historia natural de la infección gripal, pero de extraordinaria importancia en la vigilancia virológica de los virus de la gripe ya que permite realizar estudios epidemiológicos, antigénicos y filogenéticos con objeto de controlar y actualizar continuamente los datos de la circulación de estos virus, sobre los que se basan las recomendaciones anuales de composición de la vacuna de la gripe. En la actualidad, el interés de la serología reside principalmente en la realización de estudios poblacionales de cobertura vacunal.

### **Toma y transporte de las muestras <sup>26</sup>**

Las muestras tomadas del tracto respiratorio deben contener el mayor número posible de células epiteliales, que son las que fundamentalmente soportan la replicación del virus. De hecho la calidad de la muestra es crítica, especialmente en las técnicas de aislamiento del virus o de detección de sus antígenos. Así, las muestras respiratorias apropiadas para el análisis de los virus gripales incluyen los frotis de faringe o nasofaringe y los lavados o aspirados nasales o bronquiales. Estas muestras deben ser tomadas durante los primeros cuatro días de la enfermedad.

El transporte de las muestras debe realizarse a 4° C (o en su defecto congeladas a -70° C) con objeto de asegurar la infectividad de las partículas víricas. La recuperación de los virus gripales a partir de la muestra se favorece utilizando un medio de transporte adecuado, que consiste en una solución salina a pH neutro con estabilizadores de proteínas, como seroalbúmina bovina y con antibióticos para reducir el crecimiento de bacterias comensales.

### **Aislamiento de los virus de la gripe en cultivo celular<sup>26</sup>**

Los virus de la gripe son capaces de replicarse en diferentes líneas celulares primarias, diploides o continuas, aunque la susceptibilidad a la infección es baja en la mayoría de ellas. La línea celular más comúnmente utilizada son las células de riñón de perro Madin Derby (MDCK).

Las líneas celulares inoculadas con las muestras respiratorias de los pacientes se incuban a 33-35° C en presencia de tripsina para asegurar la activación proteolítica de los virus. La identificación del crecimiento del virus sobre la monocapa de células se puede realizar mediante la observación del efecto citopático causado sobre ellas, que consiste en la aparición de células degeneradas y redondeadas que se desprenden de la monocapa. En ocasiones el efecto citopático es difícil de apreciar por lo que es necesario disponer de otros métodos para identificar el crecimiento vírico en los cultivos celulares, como son la hemaglutinación, la hemadsorción. Actualmente se ha generalizado la detección de los antígenos virales utilizando técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales.

Una de las principales desventajas del aislamiento de los virus de la gripe es el tiempo necesario de crecimiento e identificación del virus en el cultivo celular (4-7 días). Por ello se han desarrollado métodos capaces de detectar la presencia de los virus de la gripe a los 1-3 días después de la inoculación de la línea celular y antes de la aparición del efecto citopático. El más comúnmente utilizado es el shell vial, en el que las muestras son directamente centrifugadas sobre la monocapa celular para facilitar la adherencia y penetración vírica. Posteriormente, a las 24h-48h se detecta la presencia de proteínas víricas mediante inmunofluorescencia.

Los virus de la gripe también pueden aislarse tras inocular la muestra en la cavidad alantoidea de huevos de gallina embrionados, ya que estos virus se replican profusamente en las células de la cavidad alantoidea del huevo. Los huevos inoculados se incuban a 33-35° C durante 3 días para los virus de la gripe procedentes de mamíferos, y a 37° C para los virus aviarios de la gripe A. Una vez finalizada la incubación, se deben analizar por hemaglutinación los fluidos amniótico y alantoideo en busca de la presencia de estos virus. Los virus de la gripe C, sin embargo, solamente crecen en la cavidad amniótica de los embriones de pollo.

### **Detección de antígenos virales<sup>26</sup>**

La principal ventaja de los métodos basados en la detección de los antígenos víricos es su independencia de la infectividad del virus, aunque la calidad de la muestra sí es muy importante para preservar la estructura antigénica en el transcurso de la recogida y el transporte hasta el laboratorio. Además, es un método que permite una rápida obtención de resultados, generalmente en unas pocas horas después de la recepción de la muestra. No obstante, también hay que destacar que los resultados a menudo son difíciles de interpretar, la especificidad dependerá de la experiencia del personal que los realice y la sensibilidad suele ser baja. Los métodos de inmunofluorescencia y EIA (enzimo-inmuno-ensayo) se emplean habitualmente para la detección de la presencia de los antígenos virales directamente en la muestra clínica o bien en las células del cultivo en las que previamente se ha inoculado la muestra.

Los antígenos virales más adecuados para el diagnóstico son en principio las moléculas que se sitúan en la superficie del virus, la hemaglutinina y la neuraminidasa, que

también pueden encontrarse frecuentemente en la superficie de las células infectadas. No obstante, puesto que estas moléculas están sometidas a una continua variación evolutiva, también es posible emplear otras proteínas menos accesibles, pero también menos variables, del virus, como la nucleoproteína. Sin embargo, en un laboratorio de referencia de gripe, con objeto de realizar vigilancia y estudios epidemiológicos, es importante realizar el subtipado de los virus de la gripe A. La diferenciación del virus de la gripe A del tipo B es tan importante como la diferenciación de los subtipos H1 y H3 dentro de los virus de la gripe A. Por ello, también se comercializan actualmente anticuerpos monoclonales que van a distinguir específicamente el subtipo H1 del H3.

Adicionalmente se están comercializando técnicas de lectura visual que permiten detectar la presencia de virus gripales o sus antígenos en pocos minutos sin la necesidad de instrumental. Estos ensayos ofrecen resultados rápidos y pueden ayudar al clínico en el tratamiento individual de los pacientes, ya que se obtienen resultados en menos de una hora. No obstante, su utilidad se ve limitada debido a su elevado coste y baja sensibilidad y especificidad.

### **Detección de ácidos nucleicos<sup>26</sup>**

Los métodos moleculares de diagnóstico están basados en la detección del genoma viral en la muestra. Aunque el uso de estos métodos se está incrementando rápidamente, el papel que tienen en el diagnóstico de rutina es aún escaso. Las técnicas moleculares se dividen en dos grandes grupos: aquellas que no necesitan una amplificación previa del ácido nucleico de la muestra, como por ejemplo los ensayos de hibridación con sondas, y aquellas que sí precisan una fase de amplificación, como la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Esta técnica es la más empleada y se usa precedida de una transcripción reversa para transformar en DNA cualquiera de los 8 segmentos de RNA que contiene el genoma de los virus de la gripe A y B o de los 7 segmentos del genoma del virus de la gripe C. La PCR es una técnica de amplificación genómica utilizada de manera habitual para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas de origen vírico, debido a su elevada sensibilidad y especificidad. Entre las aplicaciones de la PCR no solamente se encuentra la detección del virus sino también su cuantificación, especialmente al utilizar las denominadas técnicas de PCR a tiempo real.

La amplificación de los ácidos nucleicos por PCR puede llevarse a cabo directamente en las muestras respiratorias proporcionando un método de diagnóstico rápido que puede acoplarse a técnicas de tipaje rápido y caracterización, como la determinación del polimorfismo del virus en función de los fragmentos obtenidos tras la digestión del mismo con enzimas de restricción (RFLP: restriction fragment length polymorphism) y, especialmente, la secuenciación de fragmentos de los genes. Esto permite la evaluación y caracterización genética de los linajes de virus circulantes y mejora el seguimiento de la evolución de los virus de la gripe.

La sensibilidad y especificidad de la RT-PCR ha revolucionado el análisis molecular de las cepas circulantes de los virus de la gripe, mejorando la calidad de los datos de la vigilancia de la circulación de estos virus para la toma de decisión sobre la composición de la vacuna de la gripe que se realiza anualmente y permitiendo un análisis más preciso de los brotes de enfermedades respiratorias que surgen cada temporada.

## **Diagnóstico serológico<sup>26</sup>**

En el diagnóstico serológico se detecta la presencia de anticuerpos frente al antígeno hemaglutinina del virus gripal en el suero de un paciente. Esta aproximación al diagnóstico de la gripe, raramente se utiliza en la práctica clínica habitual, aunque puede ser una herramienta básica en la vigilancia epidemiológica de la circulación de los virus gripales. No obstante, un diagnóstico retrospectivo puede establecer un diagnóstico clínico en ausencia de aislamiento de virus o de la detección de sus antígenos o ácidos nucleicos.

Una de las principales dificultades del diagnóstico serológico es la necesidad de evaluar muestras de sueros en pares. Esto se debe a que la infección por los virus de la gripe es frecuentemente una reinfección. Así, debe constatarse un incremento significativo del título de anticuerpos entre dos tomas consecutivas separadas 2-3 semanas. Los ensayos más frecuentemente utilizados son la reacción de fijación del complemento, la inhibición de la hemaglutinación y la neutralización, los dos últimos constituyen la base del análisis de la respuesta serológica frente a la infección gripal y miden la concentración de anticuerpos frente a los antígenos específicos de subtipo y de variante.

La inhibición de la hemaglutinación se usa habitualmente para el diagnóstico y tipado de los virus de la gripe A y B y para el subtipado de los virus de la gripe A. También se utiliza para medir la respuesta del paciente a la administración de la vacuna de la gripe. Los títulos de anticuerpos neutralizantes presentes en el suero del paciente, obtenidos mediante el ensayo de neutralización, se correlacionan con los obtenidos en los ensayos de inhibición de hemaglutinación.

La reacción de fijación del complemento se utiliza para la medición de anticuerpos generados frente a la nucleoproteína que a diferencia de la hemaglutinina es una proteína estructural interna muy conservada. No obstante, el aumento en el título de fijación del complemento después de una infección gripal es lento y el ensayo por sí solo tiene una sensibilidad relativamente baja.

## **Determinación de la susceptibilidad a antivirales**

Con el creciente aumento de la disponibilidad de antivirales, en un futuro no muy lejano el diagnóstico de la infección gripal se completará mediante la monitorización de la susceptibilidad a una serie cada vez mayor de antivirales. Por otra parte, el uso de antivirales promoverá la selección de las cepas con mayor capacidad para eludirlos, dando lugar a la aparición de virus resistentes a los mismos. Su identificación y la caracterización de los cambios que han originado esta resistencia serán parte fundamental del diagnóstico de la infección gripal en el futuro.

### **2.3.-Tratamiento de la gripe**

En la actualidad se hallan comercializadas dos familias de fármacos antigripales, los inhibidores de la proteína M2 y los inhibidores de la neuraminidasa<sup>27</sup>.

#### **Inhibidores de la proteína M2**

Los inhibidores de la proteína M2 o adamantanos (amantadina y rimantadina), desarrollados en la década de los años 60, son aminas primarias tricíclicas que inhiben

la decapsidación vírica al neutralizar la acción del canal iónico M2 en la acidificación del interior de la partícula vírica. La rimantadina no se halla actualmente comercializada en España. Han demostrado ser fármacos activos frente a los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 del virus de la gripe A humana y también frente a subtipos aviáres, lo que sugiere la posible susceptibilidad de las futuras cepas pandémicas. Sin embargo, estudios preliminares parecen indicar que las cepas del subtipo A (H5N1) circulantes en el sudeste asiático son resistente a esta familia de antigripales. Son fármacos de administración oral y han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la infección aguda por el virus de la gripe A, cuando se administran durante las primeras 24 horas del inicio del cuadro clínico, reduciendo la sintomatología en 1-2 días<sup>28</sup>. A dosis terapéuticas no poseen efecto sobre el virus de la gripe B u otros virus respiratorios. La amantadina<sup>29</sup> posee una buena absorción, alcanzando concentraciones en mucosa nasal de aproximadamente la mitad de las plasmáticas. El 90% de la amantadina se excreta sin modificar por la orina por filtración glomerular y secreción tubular. Las concentraciones de rimantadina<sup>30</sup> en mucosa nasal son superiores (x1,5) a las plasmáticas. El 75% del fármaco es metabolizado en el hígado y los diferentes estudios demuestran que es mejor tolerada que la amantadina a dosis equivalentes. La amantadina y la rimantadina pueden ser causa de efectos secundarios ligeros de tipo gastrointestinal y sobre el SNC, que cesan tras la retirada del fármaco. Se han descrito efectos secundarios severos sobre SNC (cambio de comportamiento, delirio, alucinaciones, convulsiones, etc.) asociados a elevadas concentraciones de amantadina en plasma en pacientes con insuficiencia renal, alteraciones del SNC o edad avanzada, debiéndose administrar con precaución y ajustando las dosis en estas situaciones<sup>27</sup>. Debido a la actividad anticolinérgica de la amantadina, ésta no debe administrarse con antihistamínicos o anticolinérgicos, ya que aumentaría la incidencia de efectos secundarios sobre el SNC.

La amantadina y la rimantadina han mostrado una eficacia de prácticamente el 90% en la prevención de la infección por el virus de la gripe A<sup>27-31</sup>. Cuando se utilizan como quimioprolácticos previenen la enfermedad pero no evitan la infección subclínica y el consecuente desarrollo de respuesta inmunitaria protectora al virus circulante. La amantadina y la rimantadina no interfieren en la repuesta inmunitaria humoral a la vacunación. Diversos estudios han probado la eficacia de los inhibidores de la proteína M2 en el control de los brotes de gripe en comunidades cerradas, geriátricos y en el ámbito familiar.

Uno de los principales inconvenientes del tratamiento con amantadina y rimantadina es la rápida selección de cepas con resistencia cruzada a ambos fármacos a los 2-3 días de iniciado el tratamiento en, aproximadamente, un tercio de los pacientes<sup>32</sup>. Las variantes resistentes no presentan disminuciones de su eficacia biológica y pueden transmitirse especialmente en los brotes en comunidades cerradas, siendo causa del fracaso de la quimioprolaxis en estas situaciones. Sin embargo, el cribado de cepas epidémicas del virus de la gripe tan sólo ha detectado de forma esporádica cepas resistentes a los adamantanos, incluso en países que utilizan la amantadina regularmente en el tratamiento de la gripe, como es el caso de Japón desde 1998<sup>33</sup>.

### **Inhibidores de la neuraminidasa**

En la actualidad existen dos fármacos inhibidores de la neuraminidasa aprobados para uso clínico, el zanamivir y el oseltamivir<sup>34</sup>. Se ha mostrado su eficacia frente a una gran variedad de subtipos del virus de la gripe A, tanto humanos como aviáres, y frente al

virus de la gripe B. Su administración en el tratamiento de la infección aguda por los virus de la gripe A y B, debe realizarse durante las primeras 24-48 horas del inicio del cuadro clínico, reduciendo la sintomatología en aproximadamente 2 días<sup>27</sup>. El zanamivir<sup>35</sup> es un fármaco bien tolerado que se administra por inhalación oral, depositándose un 14% del polvo inhalado en los bronquios y los pulmones y el 78% en la orofaringe. Aproximadamente un 10% se absorbe a nivel sistémico y se elimina sin modificarse por orina. El fármaco no absorbido se elimina por heces. Se han descrito casos esporádicos de disminución de la función respiratoria y de broncoespasmo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica tras la administración de zanamivir. El oseltamivir<sup>36</sup> se administra por vía oral como profármaco siendo metabolizado en el hígado a oseltamivir carboxilato, su forma activa, por esterasas hepáticas y se elimina por orina. Los principales efectos secundarios de oseltamivir son náuseas y vómitos, que mejoran tras la ingesta de alimento y que no suelen ser causa de retirada del tratamiento.

La selección de cepas resistentes a zanamivir y oseltamivir se ha demostrado *in vitro*<sup>37</sup>. Las mutaciones de resistencia se generan en regiones altamente conservadas de la neuraminidasa y son causa de una disminución importante de la eficacia biológica vírica, lo que probablemente comprometería su capacidad de transmisión. Sin embargo, y a pesar de que el número de aislamientos tras el tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa es escaso, tan sólo se han descrito casos puntuales de selección de variantes resistentes *in vivo*.

Los estudios realizados en la comunidad en adultos sanos, han demostrado una eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa en la quimioprofilaxis del 85%<sup>38,39</sup>. La experiencia con estos fármacos en la profilaxis de la gripe en pacientes con enfermedades crónicas es limitada en relación a los inhibidores de la proteína M2. Un estudio de administración prolongada de oseltamivir durante 6 semanas demostró una reducción del 92% de los casos de enfermedad en una comunidad de personas de edad avanzada<sup>40</sup>. La utilización de zanamivir ha demostrado no alterar la respuesta inmunitaria a la vacunación<sup>41</sup>.

Ninguno de los cuatro antigripales ha demostrado ser eficaz en la quimioprofilaxis de la gripe en los pacientes con inmunodepresión severa.

En caso de una nueva pandemia y debido a la más que probable ausencia de una vacuna eficaz durante las primeras fases, los fármacos antigripales serán de gran utilidad tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis durante la primera ola pandémica. En la actualidad, los diferentes países, a través de sus autoridades sanitarias, están concretando las condiciones de utilización, a través de sus planes de preparación frente a una nueva pandemia de gripe. En estos debe darse respuesta a: fármacos a utilizar, pautas de tratamiento y quimioprofilaxis, disponibilidad, almacenamiento preventivo de grandes cantidades de estos fármacos o sus precursores, grupos de población prioritarios, monitorización de la selección de variantes resistentes y control y seguimiento de los efectos adversos.

Finalmente, es importante destacar que para la instauración de una correcta quimioprofilaxis, y en su caso tratamiento, es necesario establecer una adecuada vigilancia epidemiológica y un diagnóstico rápido y eficaz. No hay que olvidar que no todos los antigripales poseen el mismo espectro de actividad frente a los virus de la gripe A y B, y que estos no son activos frente a otros virus causantes de infección respiratoria aguda.

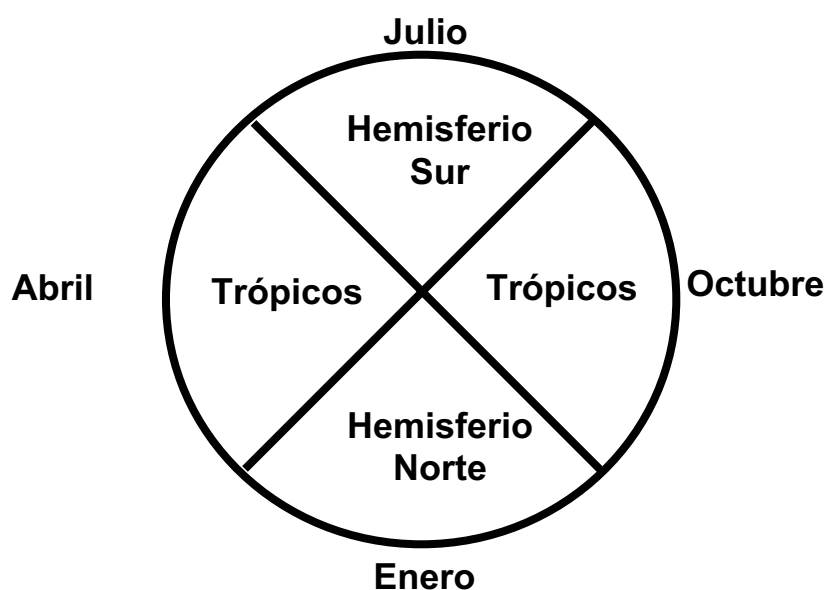
### 3.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA GRIPE

La gripe se transmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias. El período de transmisibilidad se extiende desde 24-48 horas antes del inicio de síntomas hasta 5-6 días después, pudiéndose alargar en los niños. Aunque no está absolutamente demostrado, parece ser que la mayoría de las infecciones se adquieren por inhalación de partículas pequeñas (<5  $\mu$ m de diámetro) que pueden permanecer suspendidas algún tiempo en el aire y transportarse de un lugar a otro. Ello explicaría que se hayan producido brotes con elevadas tasas de ataque en colectivos en los que no había un contacto personal entre los afectados. No hay infecciones latentes<sup>42</sup>. El período de incubación corto (de 1 a 5 días) y la naturaleza explosiva de las epidemias y pandemias, así como el inicio simultáneo en diversas comunidades sugieren que una sola persona puede transmitir la infección a un gran número de individuos susceptibles. La importancia de la transmisión a través de fómites no está bien evaluada, aunque se han descrito brotes en los que la transmisión se ha producido a través de las manos o de fómites<sup>43</sup>.

Aunque pueden presentarse casos esporádicos y brotes que afectan exclusivamente a una institución (p. ej., guardería, residencias geriátricas o escuelas), la presentación más característica es en forma de epidemias que en breve período de tiempo (5 o 6 semanas) afectan a una proporción importante de la población de una región o país (del 10 a 20% de la población general), pudiendo llegar al 40-50% en grupos específicos de población<sup>44</sup>.

La estacionalidad es una característica muy importante para los virus A y B, que ocasionan epidemias en la estación fría en las regiones de clima templado, entre diciembre y marzo en el hemisferio norte y de abril a octubre en el hemisferio sur. Los brotes que ocurren en el hemisferio sur en julio sirven para predecir que pasará en el hemisferio norte en el próximo invierno (**Figura 3**)<sup>45</sup>. Los casos esporádicos pueden presentarse durante todo el año en los países de clima templado e incluso puede haber algún pequeño brote fuera de la temporada de invierno<sup>46</sup>.

**Figura 3. Patrón de estacionalidad de la gripe A y B**



Fuente: Simonsen L<sup>45</sup>

En los países tropicales la gripe tiene una presencia constante y son frecuentes los brotes bianuales, aunque probablemente la falta de datos no permite identificar adecuadamente las epidemias. No se conocen con precisión los determinantes de esta estacionalidad, pero parece ser que el frío favorece la supervivencia del virus y que determinados factores conductuales predisponen a la exposición y facilitan su transmisión<sup>22,23</sup>.

Las tasas de ataque son superiores en los niños y en la población joven, pero la letalidad, que se ocasiona fundamentalmente por complicaciones respiratorias, es muy superior en las personas de edad avanzada (más de 65 años) o con enfermedades de base (cardiopatía, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, insuficiencia renal, neoplasia e inmunodeficiencias)<sup>47,48</sup>.

El virus tipo A es el más asociado a una presentación epidémica y el único que puede ocasionar pandemias.

El tipo B ocasiona casos esporádicos y brotes epidémicos localizados y de intensidad moderada<sup>22</sup>.

### **3.1.-Epidemias y pandemias de gripe**

La presentación de la gripe en forma de epidemias, que pueden durar de 5 a 10 semanas, se explica por los cambios antigénicos menores que experimentan los virus de la gripe A y B.

Los cambios antigénicos mayores implican el cambio total del antígeno H, del antígeno N o de ambos. Se producen por reagrupación o reordenamiento genético entre cepas de virus del tipo A exclusivamente. Los cambios antigénicos mayores pueden dar lugar a pandemias, ya que el virus resultante es un nuevo subtipo frente al cual la población puede no tener inmunidad. El virus de la gripe A es el único virus que tiene capacidad de causar tanto epidemias como pandemias<sup>49</sup>.

Las características esenciales de las pandemias de gripe son:

- Se trata de epidemias que progresan muy rápidamente, llegando en 6 ó 9 meses a zonas muy amplias del planeta.
- Se producen brotes simultáneos en distintos lugares.
- Abarcan períodos fuera de la estación fría.
- Ocasionan elevadas tasas de ataque (superiores al 50%) en la población.
- Antes y después del pico principal se producen varias ondas epidémicas.
- La letalidad es variable (0,1% en la gripe asiática de 1957 y 3% en la pandemia de 1918).

En el siglo XX se produjeron tres grandes pandemias. La pandemia de 1918-1919 duró desde la primavera de 1918 hasta mayo de 1919 y cursó en tres oleadas. Ocasionó enfermedad al 50% de la población mundial y la letalidad fue muy elevada. Se calcula

que el número de defunciones fue de 40 a 50 millones, principalmente personas jóvenes, si bien hay que tener en cuenta que se produjo un subregistro de defunciones muy importante a causa de la guerra mundial. En algunos países, como en la India se estima que en dicha pandemia se pudo perder una generación entera de la población<sup>49,50</sup>. En España el número oficial de defunciones fue de 140.000. El virus causal fue un virus de origen porcino H1N1.

La pandemia de 1957 se produjo por el subtipo H2N2. Duró desde enero de 1957 hasta marzo de 1958 y cursó en dos oleadas. La morbilidad fue muy elevada, declarándose en España más de 6 millones de casos. La letalidad no superó el 0,1%.

La pandemia de 1968 se produjo por el subtipo H3N2. Se inició en julio de 1968 y se extendió hasta mayo de 1969, cursando en dos oleadas. La morbilidad fue limitada, si bien en algunos países afectó el 20% de la población. La incidencia más acusada correspondió a adultos jóvenes. Se produjeron incrementos de la mortalidad en todos los países.

El intervalo que transcurre entre pandemia y pandemia, aunque ha intentado cuantificarse, en la actualidad se admite que es impredecible. En los últimos 150 años el intervalo ha oscilado entre 10 y 40 años y no se dispone de ninguna evidencia para presuponer que esta cadencia vaya a romperse en el futuro<sup>51</sup>.

Sin embargo, no siempre que se produce la aparición de casos humanos de infección por un nuevo subtipo se produce la pandemia. Probablemente, además del fenómeno de reordenamiento genético antes referido, existan otros condicionantes, aún no conocidos, que determinan la aparición de la pandemia.

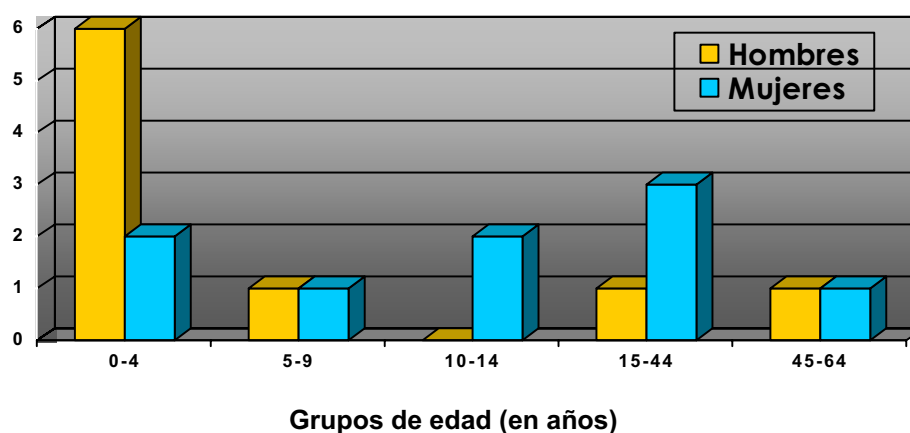
En 1976 se produjo una epidemia en un campamento militar (Fort Dix) de los Estados Unidos producido por una cepa H1N1 que era distinta a las circulantes hasta entonces y similar a una cepa porcina<sup>52</sup>. A pesar de que se temía que esta nueva cepa ocasionara una pandemia, el episodio fue autolimitado.

Más recientemente, en 1997, en Honk Kong se produjeron 18 casos con 6 defunciones ocasionadas por una cepa del subtipo H5NI de origen aviar que, por razones desconocidas, había atravesado la barrera interespecie<sup>17</sup>. Como puede observarse en la **Figura 4** la mayoría de los casos se produjeron en menores de 15 años<sup>53</sup>. También en este episodio se especuló sobre la posibilidad de reagrupamiento genético, pero la difusión de la cepa aviar entre los humanos fue limitada. En 1999 también se aisló en humanos virus A del subtipo H9N2 (común en aves), sin que el fenómeno haya teniendo más trascendencia<sup>54</sup>.

En abril de 2003 se produjo en Holanda un brote de infección por virus A del subtipo H7N7 que afectó a 89 personas. La mayoría de casos presentaron conjuntivitis como manifestación clínica, pero se produjo una defunción asociada a afectación pulmonar grave<sup>55</sup>.

**Figura 4. Distribución de los casos humanos de gripe A H5N1 en el episodio de 1997**

Número de casos



*Fuente: PHLS Communicable Diseases Surveillance Center*<sup>53</sup>

En el año 2004 se han producido 89 casos humanos de infección por el virus aviar de la gripe A H5N1 en Tailandia y Vietnam de los que 52 han fallecido. Por el momento no se ha demostrado una transmisión interhumana eficiente, que sería un aspecto clave para que se produjera una pandemia.

### **3.2.-Impacto sanitario de la gripe**

#### **Morbilidad**

En España, como puede verse en la **Tabla 1**, los casos de gripe notificados durante las temporadas gripales desde 1980 a 2004 han oscilado entre los 851.114 de la temporada 2000-2001 hasta los 4.548.622 de la temporada 1989-1990.

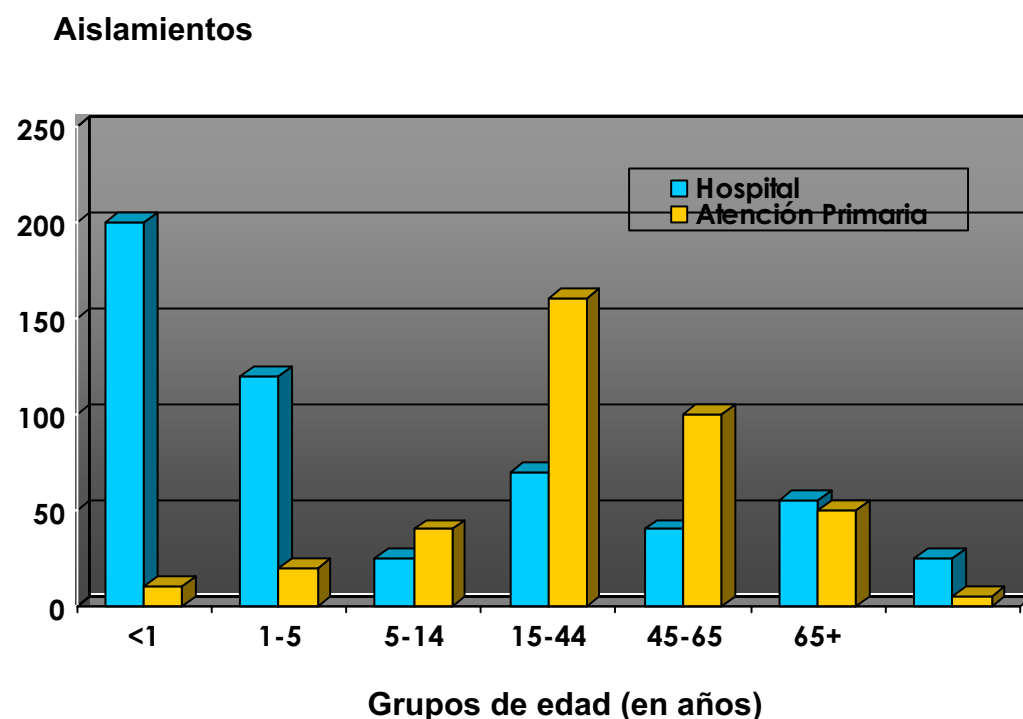
**Tabla1. Incidencia notificada de gripe en España.  
Temporadas 1980-2004**

<b>Temporadas</b>	<b>Casos notificados</b>	<b>Tasa / 100.000</b>
1980-1981	2155135	5710,26
1981-1982	1239942	3267,85
1982-1983	3640089	9548,20
1983-1984	2700575	7054,89
1984-1985	3346744	8711,01
1985-1986	4714579	12234,05
1986-1987	4552819	11785,18
1987-1988	3705014	9569,53
1988-1989	4387556	11310,36
1989-1990	4548622	11707,77
1990-1991	3393387	8718,91
1991-1992	3199277	8200,99
1992-1993	3769123	9640,65
1993-1994	3017950	7705,49
1994-1995	3429619	8743,90
1995-1996	3156905	8037,17
1996-1997	3415689	8680,71
1997-1998	2581067	6542,06
1998-1999	3130301	7899,58
1999-2000	2354538	5897,05
2000-2001	851114	2113,75
2001-2002	1643058	4010,96
2002-2003	1003914	2409,57
2003-2004	1077017	2543,41

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología

Con respecto a la edad, hay que tener en cuenta que los estudios basados en la vigilancia de la gripe no reflejan fielmente la distribución por edad de la enfermedad, ya que el número de muestras clínicas investigado refleja tanto la incidencia de la enfermedad como la probabilidad de que los individuos acudan a los servicios médicos. La **Figura 5** muestra cómo la conclusión a la que puede llegarse respecto a la afectación de la gripe según edad es muy distinta si se tiene en cuenta las muestras procedentes de médicos de atención primaria o las de personas que acuden a los servicios hospitalarios<sup>55</sup>. En general, los menores de cinco años y los ancianos están infradetectados en los estudios basados en vigilancia poblacional a partir de los servicios de atención primaria <sup>56</sup> debiendo recurrirse a otro tipo de información.

**Figura 5. Distribución por edad de los aislamientos de virus de la gripe A según procedencia de la muestra. Reino Unido, 1998-1999**



Fuente: Whiting et al <sup>56</sup>

La mayoría de infecciones y de cuadros clínicos de gripe ocurren en los niños menores de 15 años, probablemente porque en este grupo de edad todavía no es tan importante el aumento de inmunidad frente a la infección conforme aumenta la edad y también porque en estas edades los niños tienen gran movilidad y la infección se disemina muy fácilmente en las escuelas y lugares de actividades infantiles. En las escuelas las tasas de ataque son muy elevadas (60-75%)<sup>57</sup>. Los niños son una fuente de infección muy importante, habiéndose observado que la incidencia de la enfermedad es considerablemente superior en familias convivientes de niños en edad escolar que en familias sin ellos<sup>58</sup>.

Un estudio reciente sobre incidencia y complicaciones de la enfermedad realizado en Finlandia, mostró una tasa de 179 por 1.000 habitantes en menores de 3 años, de 175 en niños de 3 a 6 años y de 142 en mayores de 6 años<sup>59</sup>.

El riesgo de complicaciones de la gripe no es homogéneo, sino que aumenta considerablemente en las edades extremas de la vida (niños pequeños y mayores de 65 años) y en aquellas personas que presentan determinadas condiciones médicas como diabetes, enfisema, cardiopatía, cáncer, linfoma, leucemia, asma diagnosticado en los últimos 12 meses, bronquitis crónica o insuficiencia renal<sup>27</sup>. El impacto de la enfermedad tanto en niños como en adultos es particularmente importante en asmáticos<sup>60</sup>. En un estudio de base de poblacional de cuatro años de duración la gripe fue la infección que más hospitalizaciones ocasionó en niños asmáticos<sup>61</sup>.

En el antes mencionado estudio realizado en Finlandia<sup>59</sup> la complicación más frecuente fue la otitis media (23%), seguida de la sinusitis (3,5%) y de la neumonía (2,4%).

Las tasas de hospitalización asociada a la gripe varían según grupos de edad. Clásicamente se ha admitido que es en la población mayor de 65 años en la que mayor número de hospitalizaciones se produce<sup>47</sup>. Sin embargo, también en los niños la gripe es causa importante de hospitalizaciones. Así, en los menores de 5 años sin condiciones de riesgo, las tasas de hospitalización son de 100 por 100.000, pudiendo llegar a ser cinco veces superiores cuando se trata de niños que presentan condiciones de riesgo<sup>62,63,64</sup>.

En los niños menores de 1 año las tasas de hospitalización son similares a las de personas de 65 o más años, si bien es posible que las especiales dificultades diagnósticas que plantea la gripe en niños se traduzca en una subdetección del problema<sup>65</sup>.

A partir de los datos del Tecumseh Community Health Study en los Estados Unidos se pudo estimar que la gripe es responsable de 13,8 a 16 millones de episodios adicionales de enfermedad respiratoria por año en los menores de 20 años y de 4,1 a 4,5 millones en los individuos de más edad<sup>66</sup>.

En estudios realizados en Canadá<sup>67,68</sup> también se pudo observar un marcado exceso en las admisiones hospitalarias por causas respiratorias en niños y personas de más de 65 años durante las epidemias gripales.

Además, debe tenerse en cuenta que la gripe ocasiona, incluso en individuos previamente sanos, malestar e incapacidad, por lo que las epidemias anuales causan interrupción de los servicios y de la vida social<sup>50</sup>. Se estima que un caso típico de gripe restringe la actividad durante 5 o 6 días, y causa 3 días de absentismo laboral o escolar<sup>69</sup>.

El número medio de visitas de los pacientes que requieren servicios médicos varía entre 1,1 y 3,6 y los costes directos médicos suponen el 20% de todos los costes que ocasiona la gripe<sup>22</sup>.

## **Mortalidad**

La letalidad general de la gripe es baja (0,01% o menos), pero en las epidemias se observa un incremento del número de defunciones respecto a los períodos no epidémicos<sup>22</sup>.

Las muertes relacionadas con la gripe se deben a neumonías o bien a complicaciones cardiopulmonares. Se estima que las tasas de mortalidad por gripe o complicaciones cardiopulmonares oscilan entre 0,2 y 0,3 por 100.000 en las persona menores de 50 años, siendo de 22,1 por 100.000 en las personas mayores de 65 años<sup>69</sup>. En niños las defunciones por gripe son raras, aunque los estudios disponibles son todavía limitados<sup>70</sup>. En niños con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, enfermedad neuromuscular o cáncer la gripe es más grave y puede ocasionar la muerte.

En las residencias de ancianos que presentan enfermedades subyacentes la mortalidad relacionada con la gripe es muy importante, pudiendo llegar a ser de 2,8% por año<sup>71</sup>.

La gripe también ocasiona mayor mortalidad en sujetos con infección por VIH<sup>72</sup>, inmunosupresión yatrogénica<sup>73</sup> y mujeres en el segundo o tercer trimestre de embarazo<sup>74</sup>.

Como puede verse en la **Tabla 2**, en España las muertes por gripe y neumonía desde 1980 a 2001 han oscilado entre las 7.172 registradas en 2001 y las 11.321 alcanzadas en 1981. En Estados Unidos se estima que se producen casi 6000 defunciones por gripe y neumonía en la temporada gripal<sup>60</sup>.

Aunque menos precisas que las muertes por gripe y neumonía, probablemente la mortalidad por todas las causas sea un mejor reflejo de la carga que supone la gripe, ya que no todas las muertes relacionadas con la gripe se manifiestan como neumonía<sup>22</sup>. Si bien la temperatura, la humedad y la combinación de otros factores ambientales pueden modular la magnitud del incremento en el número de defunciones, el determinante más importante para el incremento de la mortalidad en el invierno es la gripe<sup>75</sup>.

En el Reino Unido en la temporada 1989-90 se estimó que la epidemia de gripe produjo 20.000 defunciones<sup>76</sup>. En Canadá se ha observado durante los períodos epidémicos un incremento en la mortalidad en las personas de más de 65 años, pero no en las personas por debajo de dicha edad<sup>67</sup>.

**Tabla 2. Mortalidad por gripe y neumonía en España, 1980-2001**

<b>Año</b>	<b>Defunciones</b>	<b>Tasa / 100.000</b>
1980	10302	27,45
1981	11321	30,00
1982	8320	21,93
1983	9908	25,99
1984	7991	20,88
1985	8721	22,70
1986	8620	22,37
1987	7488	19,38
1988	7248	18,72
1989	7369	19,00
1990	8177	21,05
1991	6975	17,92
1992	6787	17,40
1993	7411	18,96
1994	6959	17,77
1995	7519	19,17
1996	7579	19,30
1997	7772	19,75
1998	8491	21,52
1999	9488	23,94
2000	8313	20,82
2001	7172	17,81

Fuente: Movimiento Nacional de la Población. Instituto Nacional de Estadística

#### **4.- ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA:**

##### **4.1.- Vigilancia de la gripe en el mundo**

En un período interpandémico como el actual, el control de la gripe está basado casi exclusivamente en la administración de la vacuna<sup>77</sup> a los diferentes grupos de población que se consideran con un mayor riesgo de sufrir complicaciones. Ahora bien, debido al constante cambio antigénico de los virus de la gripe, la vacuna antigripal debe ser modificada anualmente adaptándola a las cepas que se cree que circularán en cada temporada. Y es aquí precisamente donde juega un importante papel la vigilancia internacional de la gripe, que tiene como objetivo fundamental caracterizar adecuadamente los virus circulantes y su difusión entre la población.

Las primeras experiencias en la vigilancia de esta enfermedad en poblaciones humanas, basadas en la notificación de casos por redes de médicos generales, se implantaron en algunos países europeos a comienzos de los años cincuenta del pasado siglo<sup>78</sup> y ayudaron a evaluar el impacto y difusión de la enfermedad en la población. Para asegurar una rápida identificación de las cepas de virus circulantes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó, por esa misma época, una red internacional de laboratorios<sup>79</sup>, que actualmente cubre a 85 países, a través de la colaboración de 114 centros nacionales de gripe y 4 centros de referencia. Esta red (FluNet; <<http://www.who.int/GlobalAtlas/home.asp>>), que aún hoy sigue siendo la base para las recomendaciones que la OMS hace todos los años sobre la composición antigénica de la vacuna antigripal<sup>80</sup>, fue sin duda un gran logro, pero el conocimiento de cómo se comporta esta enfermedad se está alcanzando gracias a la vigilancia integral de las mismas, uniendo los datos epidemiológicos y de laboratorio de una misma población.

El origen de los primeros programas de vigilancia integral de la gripe humana en el continente europeo hay que buscarlo en la creación de una red internacional, en 1992, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y financiada por la Unión Europea –Proyecto CARE Telematics<sup>81</sup>–, que tenía como objetivo la vigilancia de la gripe, a través de la unión de información epidemiológica y virológica de una misma población. En 1995, finalizado ese proyecto, la red que se había creado mantuvo su funcionamiento, beneficiándose de las mejoras en la comunicación electrónica que supuso Internet, y se convirtió en lo que hoy conocemos como Sistema de Vigilancia de la gripe en Europa –European Influenza Surveillance Scheme; EISS<sup>82</sup>–, que actualmente agrupa a un total de 26 países europeos y permitió, por vez primera en nuestro continente, disponer de forma rápida de datos epidemiológicos y virológicos útiles para la vigilancia de la enfermedad.

La vigilancia de la gripe animal, tan importante como la efectuada en la población humana, por ser animal el reservorio del virus de la gripe, se lleva a cabo con la colaboración de la Organización Mundial de Salud Animal (denominada también Oficina Internacional de Epizootias –OIE-) y la OMS, aunque la responsabilidad incumbe a la primera de estas organizaciones, creada en 1924 por deseo expreso de la Sociedad de Naciones. Históricamente, los orígenes de los virus de la gripe involucrados en pandemias han estado ligados a especies animales. Todos los virus de la gripe que afectan a mamíferos, incluyendo aquí a la población humana, derivan de un extenso conjunto de subtipos víricos diferentes que se mantienen en las aves, reservorio

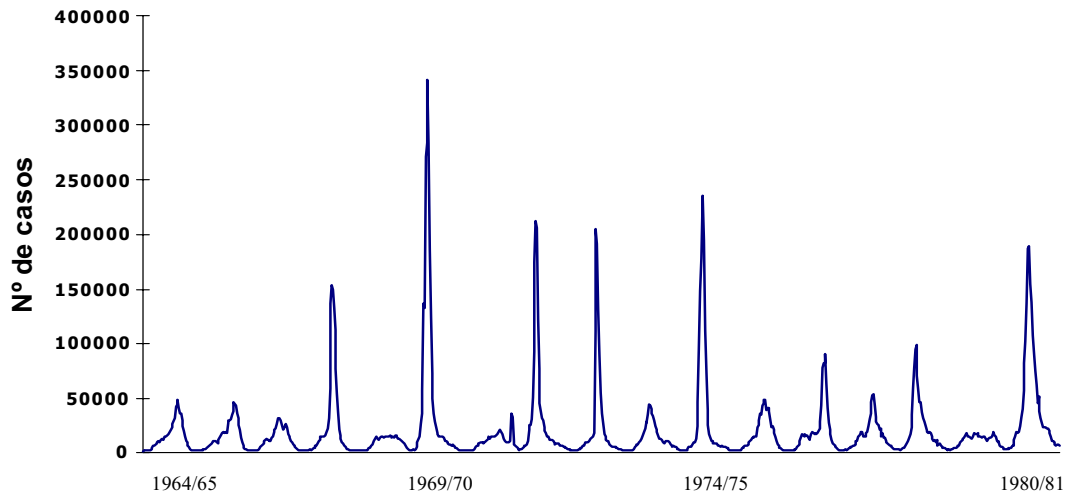
natural de los virus de la gripe A. Los mamíferos, y en particular los cerdos, pueden jugar un importante papel en la aparición de virus con potencial pandémico y, por tanto, la integración de la vigilancia animal, con la colaboración estrecha de los servicios veterinarios, es un requisito imprescindible en la vigilancia de la gripe. En España, las funciones y actividades de la salud animal dependen exclusivamente del Ministerio y Consejerías Autonómicas de Agricultura y Ganadería, y es a ellos a quienes corresponde la vigilancia de la gripe, como de cualquier zoonosis, en animales.

Las recientes epizootias en pollos, por cepas de gripe aviar H5N1 de alta patogenicidad, detectadas inicialmente a mediados de diciembre de 2003 en la República de Corea y que posteriormente se han extendido a un conjunto de ocho países del sureste asiático<sup>83</sup>, ocasionando una serie de casos de infección humana grave, ilustran la importancia de la vigilancia de la gripe en animales y han puesto de manifiesto los peligros potenciales de la aparición de un nuevo subtipo de virus de la gripe. Aunque se ha observado en los últimos años la aparición de casos de infección humana por virus de la gripe aviar H5N1 (Hong Kong; 1997 y 2003) y H7N7 (Holanda; 2003), nunca antes un virus de la gripe aviar, con capacidad probada de infectar a las personas, había causado brotes en animales de amplia difusión en tantos países. Por el momento, la transmisión interhumana de estos virus se ha demostrado ineficaz, pero esta situación ha supuesto un mayor riesgo de emergencia de una nueva pandemia<sup>84</sup>.

#### **4.2.-Vigilancia de la gripe en España**

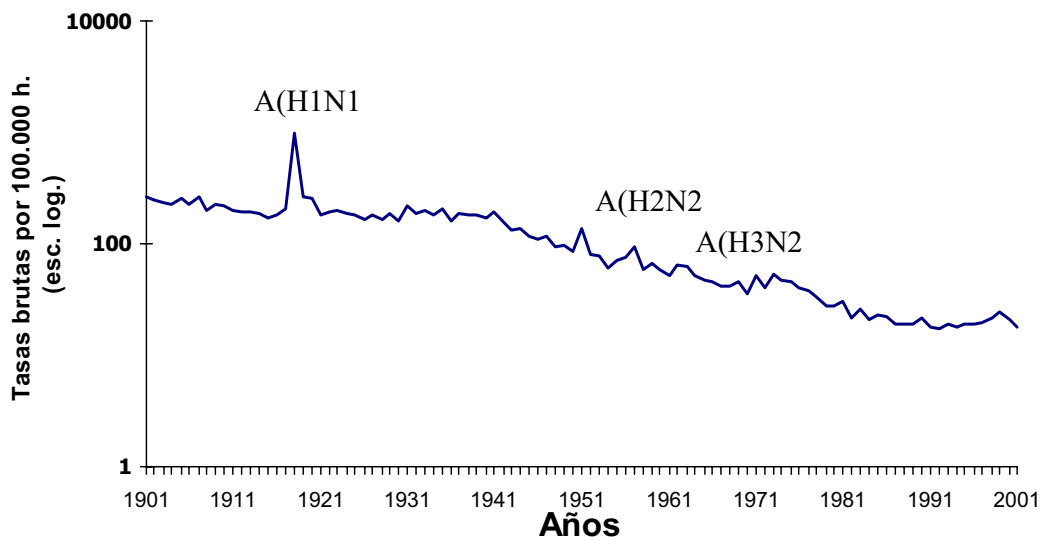
En España, la gripe fue considerada enfermedad de declaración obligatoria (EDO) desde 1904 y la notificación pasiva de casos incidentes efectuada por todos los médicos en ejercicio ha sido durante gran parte del pasado siglo la base de la vigilancia de la enfermedad, aunque se supiera que este procedimiento de notificación universal de casos no era eficaz para la vigilancia de enfermedades, como la gripe, de elevada incidencia. La imposibilidad de llevar a cabo un registro y análisis de casos individuales de gripe condujo a mantener la declaración agregada, sin previa definición de esos casos y sin datos de laboratorio específicos de confirmación etiológica de los mismos, lo que redundaba en una falta de especificidad de los datos recogidos. Aun así, los datos de incidencia notificada de gripe en este sistema ayudaron a describir el impacto de la última pandemia de gripe registrada en el siglo pasado en 1968, pero que en nuestro país incidió en la temporada siguiente, 1969-70 (**Figura 6**). El total de casos declarados de gripe en esa temporada fue 2.354.987, frente a los 753.665 casos notificados como media anual de las cinco temporadas anteriores. Pandemias anteriores, como las de 1918 y 1957, sólo pueden describirse a partir de datos de mortalidad (**Figura 7**), destacando la registrada en 1918, año en que la tasa de mortalidad por neumonía y gripe llegó a alcanzar la cifra de 982,55 defunciones por 100.000 habitantes, multiplicando por más de cinco la tasa media anual del quinquenio anterior.

**Figura 6. Vigilancia de la Gripe. España.  
Temporadas 1964-1981.  
Casos de gripe declarados por semanas.**



*Fuente: Sistema EDO (CNE).*

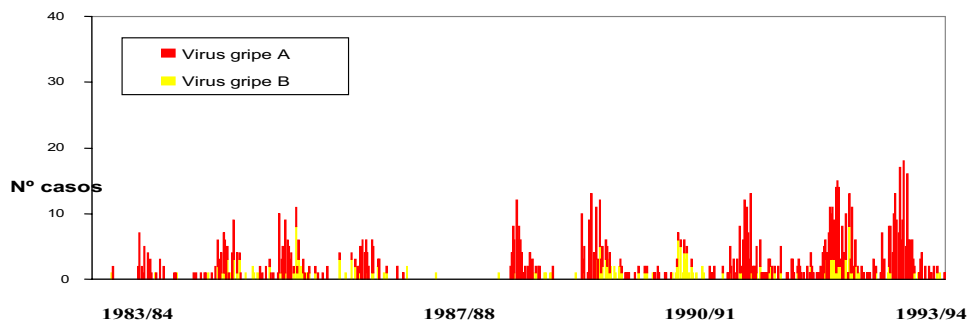
**Figura 7. Mortalidad por neumonía y gripe  
en España. 1901-2001**



*Fuente: Mov. Nat. Población (INE).*

La creación de centros nacionales de referencia de gripe en Madrid (1949), Valladolid (1975) y Barcelona (1970), permitió disponer, si bien de forma bastante sesgada, de los primeros datos virológicos, y la instauración, a principios de la década de los ochenta, de un Sistema de Información Microbiológica (SIM), con la colaboración de un conjunto de laboratorios repartidos por todo el país, ayudó a caracterizar la circulación de los virus de la gripe (**Figura 8**), aun conociendo las limitaciones derivadas de que esos datos virológicos no tenían una cobertura definida de población. Por esta razón, desde comienzos de los años noventa, se inició la vigilancia de la gripe con redes de médicos centinela apoyadas por laboratorios con capacidad de identificar y aislar virus de la gripe y otros virus respiratorios. La vigilancia de poblaciones de menor tamaño permitió iniciar una declaración individualizada de los casos de gripe, recogiendo datos clínicos y epidemiológicos de interés, e hizo posible la confirmación analítica de los casos, tras la toma de muestras a nivel local y su envío a los laboratorios de apoyo. Esta unión de datos epidemiológicos y virológicos de una misma población ayudó a identificar precozmente, por primera vez, los virus circulantes en cada momento y su patrón de difusión en las poblaciones sujetas a vigilancia.

**Figura 8. Identificaciones de virus de la gripe notificadas al Sistema de Información Microbiológica. Temporadas 1983-1994**



*Fuente: Sistema SIM (CNE).*

### **Red centinela de vigilancia de la gripe**

La red centinela de vigilancia de la gripe en España surge con la integración de nuestro país en los primeros sistemas de vigilancia de la enfermedad en Europa. La colaboración en el primer proyecto de red antes mencionado (Proyecto CARE Telematics) se inició en la temporada 1993-1994, con la transmisión de datos virológicos generados por el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda y datos epidemiológicos procedentes de la Red Centinela de gripe de la Comunidad de Madrid. Desde entonces, España ha seguido integrada en la red europea de vigilancia de la gripe (EISS), al mismo tiempo que se han incorporado redes centinelas de vigilancia de otras Comunidades Autónomas.

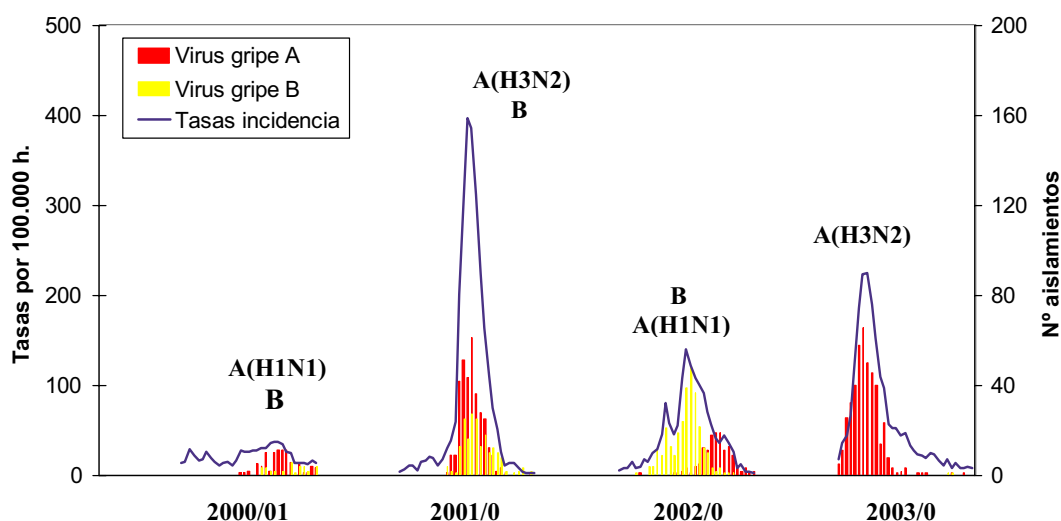
Actualmente, en la temporada 2004-2005, el sistema centinela de vigilancia de la gripe en nuestro país está compuesto por un total de 14 redes, cubriendo otras tantas

Comunidades Autónomas, que extienden la vigilancia a un 75% de la población española<sup>85</sup>. Todas combinan una red de médicos centinela, que cumple una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a distintas variables como la edad, sexo y grado de urbanización, y un laboratorio de apoyo con capacidad de aislamiento de virus de la gripe.

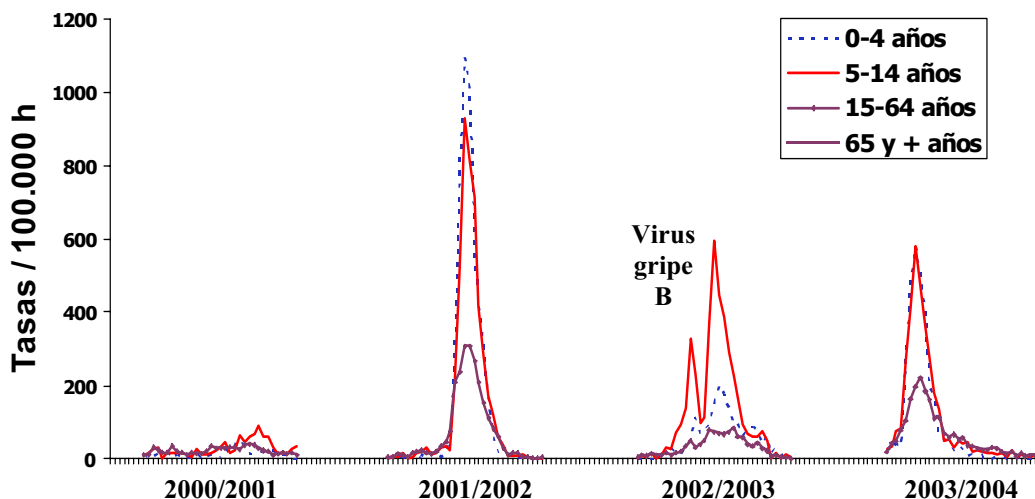
En el sistema centinela, los médicos participan de forma voluntaria (en la última temporada las redes integran un total de 391 médicos generales y 102 pediatras) y declaran individualizadamente las consultas por síndromes gripales detectados en sus poblaciones de referencia, atendiendo a una previa definición de caso de gripe, dentro de los períodos de vigilancia identificados como las temporadas invernales (habitualmente desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente). Además, el envío regular de muestras a los laboratorios permite disponer de la confirmación virológica de los casos declarados y la caracterización genética y antigénica de los virus de la gripe circulantes.

El conjunto de información recogida de cada caso es amplio e incluye datos epidemiológicos y clínicos, integrándose después la información microbiológica. Estos datos individualizados, junto a la cobertura de población alcanzada, son enviados rápidamente, en ficheros informáticos, al nivel estatal con periodicidad semanal. Los datos están disponibles en el nivel central en un período de 24-48 horas, tras la finalización de cada semana, y su agregación y análisis permiten una descripción continua de la situación de la enfermedad y de su evolución. No sólo se dispone precozmente de los niveles de difusión e intensidad de la actividad gripal en el territorio sujeto a vigilancia, sino que la declaración individualizada de casos con información epidemiológica y virológica permite valorar de forma conjunta los tipos de virus predominantes en cada momento y su impacto en la morbilidad de la población total (**Figura 9**) o en determinados grupos de edad (**Figura 10**).

**Figura 9. Gripe. Incidencia semanal y aislamientos virales. Sistemas centinela. Temporadas 2000-2004.**



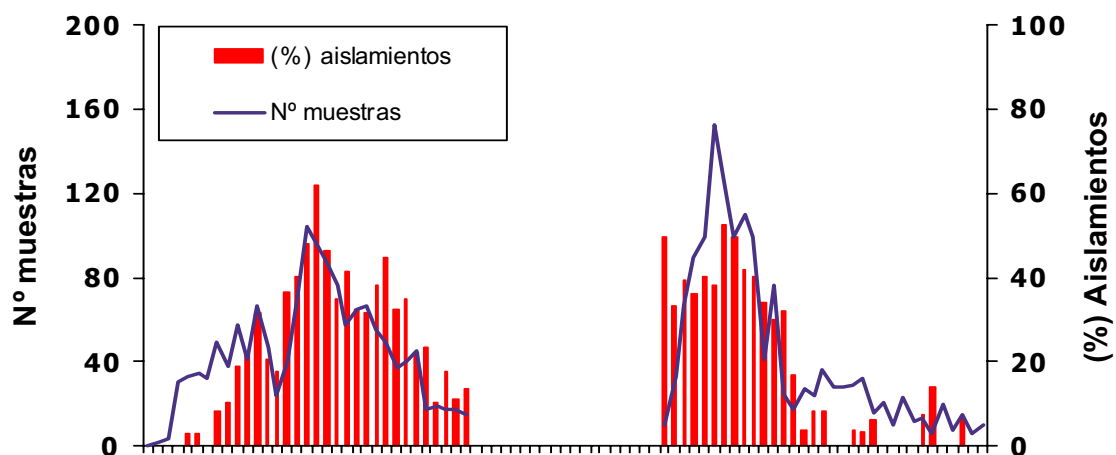
**Figura 10. Gripe. Evolución de la incidencia por grupos de edad. Sistema Centinela. Temporadas 2000-2004.**



*Fuente: SistemaCentinela. CNE*

Por otra parte, la información virológica permite el cálculo de otros parámetros como la tasa de aislamiento de virus de gripe, considerado un indicador muy sensible para detectar precozmente la circulación del virus en la población (**Figura 11**). Otros datos de interés recogidos en el sistema son los concernientes al estado vacunal de los casos notificados de gripe, lo que permite, cuando se dispone además de datos de cobertura vacunal alcanzada en la población vigilada, la evaluación continua de la efectividad de la vacuna antigripal.

**Figura 11. Muestras remitidas y tasas de aislamiento de virus de la gripe (%). Sistema centinela. Temporadas 2002-2004.**



*Fuente: SistemaCentinela. CNE*

La oportunidad del sistema centinela es uno de sus principales atributos. La rapidez en la transmisión de la información al nivel central permite, por una parte, la integración de la red centinela española en el EISS, ayudando a la vigilancia internacional de la enfermedad, y, por otra, posibilitando una rápida difusión de resultados y recomendaciones mediante el uso de medios electrónicos de comunicación. Durante el período de vigilancia se elaboran y difunden boletines semanales, con información complementaria tabular y gráfica, que describen la evolución de la situación de la gripe y los niveles de actividad gripal alcanzados. Estos boletines llegan a los responsables regionales de cada red centinela y un extracto de los mismos se hace público en la página web central del sistema <<http://cne.isciii.es/htdocs/ve/ve.htm>>, mientras que las comunicaciones de interés son ofrecidas de forma continua a los integrantes del sistema, a través de una lista electrónica de distribución.

## **5.- ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN Y RECOMENDACIONES DE LAS VACUNAS**

### **5.1. Vacuna de la Gripe. Antecedentes históricos**

La vacuna de la gripe se comercializó en USA en 1945. Era una vacuna inactivada de virus completo, que se obtenía tras la replicación del virus en huevos embrionados<sup>86</sup>. Solo dos años después, en 1947, se hizo evidente que los cambios antigénicos en la hemaglutinina de las cepas que circulaban afectaban a la efectividad de la vacuna<sup>87</sup>. Desde entonces, en 1948, se organizó un sistema de vigilancia epidemiológica y virológica por parte de la OMS, que permite recomendaciones en relación con las cepas circulantes. Así mismo y desde los primeros años de la década de los setenta, en el caso de los virus A, se ha utilizado la cepa A/Puerto Rico/8/34 (PR8) para producir reagrupados (RNAs de HA y NA de la cepa salvaje y el resto de la cepa Puerto Rico), con el objeto de mejorar el rendimiento del crecimiento de los virus en los huevos embrionados.

Recientemente, se ha establecido producción de vacunas en cultivos celulares de mamíferos, existiendo vacuna autorizada en Holanda. La producción en huevos embrionados se ha considerado históricamente como una barrera para la propagación de virus humanos que pudieran contaminar la semilla. Aunque varias alternativas se han utilizado para la producción de vacunas atenuadas (cepas sensibles a la temperatura (ts); cepas adaptadas al frío (ca) y cepas mutantes generadas por pase en huéspedes no humanos (hs); diversos problemas, en especial la inestabilidad genética, han hecho que sólo se hayan autorizado las vacunas atenuadas adaptadas al frío.

### **5.2. Tipos de vacunas antigripales.**

Se ha investigado en líneas de trabajo muy diversas con el objeto de desarrollar vacunas antigripales. Algunos esfuerzos se han hecho en el campo de las vacunas DNA,

utilizando plásmidos conteniendo los genes relevantes del virus de la gripe<sup>88</sup>. También se han utilizado vectores que expresan hemaglutinina y/o neuraminidasa para infectar cultivos celulares y obtener grandes cantidades de estas proteínas<sup>89</sup>. Por distintos motivos, incluido una respuesta pobre en seres humanos, estas aproximaciones no han tenido éxito. Las vacunas existentes en la actualidad son fundamentalmente vacunas inactivadas, aunque ya se ha autorizado en USA una vacuna atenuada.

### **Vacunas atenuadas.**

Las vacunas atenuadas generan producción de anticuerpos IgA en la mucosa del tracto respiratorio, y se considera que, en este tipo de vacunas, esta respuesta es la más relacionada con la protección. Se han desarrollado diversas cepas atenuadas de gripe [cepas sensibles a la temperatura (ts), cepas adaptadas al frío (ca) y cepas mutantes generadas por pase en huéspedes no humanos (hs)] aunque las que se han finalmente comercializado son las cepas adaptadas al frío (ca). La producción adaptada a la deriva antigénica se logra mediante la obtención de reagrupados con las cepas recomendadas por la OMS con las cepas atenuadas A y B<sup>90</sup>. En el año 2003, se autoriza una vacuna atenuada en USA para niños, adolescentes y adultos de 5 a 49 años. La vacuna no se debe administrar a personas con historia de Guillain- Barré, embarazadas, ni jóvenes ni niños recibiendo salicilatos. La vacuna es de administración intranasal y parece segura desde un punto de vista de la no transmisibilidad persona a persona<sup>91</sup>. En Europa y España, en el momento actual no se comercializan este tipo de vacunas.

### **Vacunas inactivadas.**

Los virus gripales se hacen crecer en células ó en huevos embrionados y posteriormente se pueden inactivar con b-propiolactona ó formalina. En España, sólo se comercializan vacunas inactivadas producidas sobre huevos embrionados. Las vacunas pueden ser de virus completos, fraccionadas o de subunidades. Las primeras vacunas eran de virus completo, aunque se fueron introduciendo modificaciones del proceso de producción en orden a romper la membrana del virus con etil-éter, polisorbato 80 y detergentes como deoxicolato, tri-N butil fosfato, Triton N101, triton X-100 y bromuro de cetil trimetil amonio. Las vacunas que contienen virus roto por tratamiento con detergente son las vacunas fraccionadas. Más recientemente, se fueron añadiendo etapas de purificación (centrifugación y cromatográficas) posteriores para eliminar los componentes internos del virus dando lugar a vacunas de antígenos de superficie (de subunidades)

Durante el proceso de producción se utilizan antibióticos, aunque tras los procesos de purificación sólo quedan trazas de los mismos (neomicina, kanamicina, polimixina y gentamicina). El tiomersal se ha utilizado de modo clásico para reducir las posibilidades de contaminación de productos biológicos. En España sólo en algunas vacunas quedan trazas de dicho producto. El tiomersal se utiliza además en vacunas multidosis, que tampoco existen en España.

Las preparaciones inactivadas, históricamente, se han utilizado sin adyuvantes, no obstante las vacunas de virus completo, de algún modo, podían considerarse adyuvantadas por la membrana. En la actualidad existen vacunas con adyuvantes, tales como los virosomas o la utilización de emulsiones como la MF-59 con escualeno y

detergentes. La adición de estas emulsiones o de virosomas contribuye a aumentar la inmunogenicidad, no existen estudios del significado en cuanto a protección de este aumento. Además, la adición de adyuvantes puede incrementar la reactogenicidad, efecto que era usual en las vacunas de virus completo y la relación riesgo/beneficio puede establecerse como satisfactoria para indicaciones más restringidas.

Aunque han existido a lo largo de la historia vacunas desde monovalente a pentavalentes, en los últimos años las vacunas han sido siempre trivalentes (una cepa H1N1, otra H3N2 y otra del tipo B), salvo en 1986 en que se incorporó una vacuna monovalente adicional (A/Taiwan/21/86).

El proceso de producción anual se inicia con la recomendación de las cepas por la OMS entre febrero y marzo, y con la preparación de los reagrupados de las cepas A con la cepa A/Puerto Rico/8/34 (hasta marzo) y de los reactivos de inmunodifusión radial (febrero a junio). Las vacunas comienzan a estar listas en los meses de Junio/Julio y comienzan a distribuirse hacia el mes de agosto.

### **5.3.-Efectividad de la vacuna de la gripe en el adulto.**

#### **Efectividad de la vacuna de la gripe en el adulto.**

La apreciación de la eficacia de la vacuna de la gripe debe ser realizada con cautela ya que las estimaciones pueden diferir en función del tipo de vacuna antigripal estudiada, de la adecuación de las cepas incluidas en la vacuna con las circulantes en la temporada o temporadas investigadas, de la edad y comorbilidad de los participantes en los estudios, de la definición de los resultados medidos o de la calidad metodológica.

Las revisiones sistemáticas de lo publicado permiten describir, estimar y tener en cuenta el impacto de los elementos enumerados en la heterogeneidad de los resultados y la influencia de los mismos en la cuantificación de la efectividad de la administración de la vacuna de la gripe<sup>92,93,94,95,96,,97,98,99,100</sup>.

#### ***Eficacia de la vacuna de la gripe en el adulto sano sin factores de riesgo.***

La protección conferida por la vacuna de la gripe (**Tabla 3**) en el caso del adulto sano sin factores de riesgo se produce sin diferencias significativas entre los distintos tipos de vacunas utilizadas y aún en aquellas temporadas en las que el virus circulante no coincide exactamente con el de la vacuna y es definido como similar. La variabilidad en las observaciones viene dada fundamentalmente por la calidad metodológica de los estudios y la edad de los sujetos incluidos en los mismos<sup>98</sup>.

**Tabla 3. Eficacia de la vacuna de la gripe en el adulto (14 a 64 años de edad) Sin factores de riesgo<sup>97,98</sup>**

<b>Resultado</b>	<b>Eficacia* en % (IC del 95%)**</b>
Casos de gripe confirmados por la clínica	22 (16 a 28)
Casos de gripe confirmados por laboratorio	63 (53 a 71)
Complicaciones***	23 (-147 a 76)
Ingresos hospitalario asociado a gripe	35% (-22 a 66)
Reducción absoluta en los días de de trabajo perdidos por caso de gripe****	0,16 (0,04 a 0,29)

\* Eficacia o reducción relativa del riesgo ((incidencia en vacunados-incidencia en no vacunados)/incidencia en no vacunados)), también:(1-riesgo relativo).

\*\* IC Intervalo de confianza

\*\*\* El valor negativo significa que la estimación incluye la posibilidad de la ausencia de efecto.

\*\*\*\* Vacuna recomendada para la temporada frente a placebo u otra vacuna. Diferencia de medias ponderadas (efectos aleatorios).

Cabe resaltar que la mejor estimación disponible de la reducción absoluta de los casos de gripe clínica en los adultos vacunados frente a los no vacunados es del 6%, con un IC del 95% de 4% al 8%. De forma similar, el efecto es muy limitado en cuanto a morbilidad asociada y prácticamente nulo sobre ingresos hospitalarios.

En general, los resultados parecen desalentar la utilización de la vacunación universal frente a la gripe en adultos sanos.

### ***Eficacia de la vacuna en otros grupos de riesgo.***

#### *Embarazada*

La gripe se ha asociado con una mayor morbilidad en mujeres embarazadas<sup>74</sup> y a pesar de no contar con evidencias sólidas de la efectividad de la vacuna para evitar este exceso de morbilidad se dispone de información sobre su seguridad para la madre y el feto<sup>101,102</sup> y de la obtención en la gestación de una inmunogenicidad similar a la obtenido en mujeres no embarazadas<sup>103</sup>. La vacunación de la madre, por otra parte, confiere protección al recién nacido en los primeros meses de vida a través de los anticuerpos maternos<sup>104</sup>.

### *Adultos con co-morbilidad asociada*

En el caso del asma se ha discutido la aparición de recaídas tras la vacunación. Una revisión sistemática reciente no confirma la asociación de la vacunación con recaídas, pero tampoco que la vacunación, con independencia del tipo de vacuna o de la edad de los pacientes, confiera protección frente a reagudizaciones relacionadas con la infección gripal<sup>99</sup>.

En cuanto a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se estima una efectividad del 87% (IC95% de 55 a 96%) de la vacuna antigripal inactivada para prevenir reagudizaciones ocurridas tres o más semanas después de la vacunación<sup>100</sup>.

La información disponible sobre la efectividad de la vacuna antigripal en personas no ancianas con diabetes<sup>105</sup>, cardiopatía o inmunodeficiencias<sup>106</sup> es muy escasa por lo que no es posible apuntar estimaciones fiables sobre la efectividad de la vacuna en estos casos, a pesar de lo cual se presume que la efectividad debería ser similar a la observada en sujetos de la misma edad pero sin comorbilidad<sup>107</sup>, valorándose el mayor riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares durante la temporada de gripe.

Sólo en fechas muy recientes hemos podido disponer de las primeras estimaciones sobre la efectividad de la vacuna antigripal para reducir la morbimortalidad en las personas menores de 65 años con factores de riesgo. Se trata de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes holandeses con factores de riesgo, atendidos en 91 centros de atención primaria, en el que para el grupo de personas de 18 a 64 años de edad y en una única temporada con alta circulación de una cepa del virus de la gripe A(H3N2), se observa una reducción del 87% (IC95% de 39 a 97%) en el número de ingresos hospitalarios por diversos motivos relacionados con la infección gripal, y del 78% (IC95% de 39 a 92%) en la mortalidad por cualquier causa<sup>108</sup>.

### *Efectividad de la vacuna de la gripe en los mayores*

A pesar de que la gripe afecta a todos los grupos de edad, las personas con más edad son las que definen un grupo con mayor riesgo de complicaciones<sup>47</sup>. Mientras se afirma que la respuesta a la vacuna de la gripe en los mayores es menor que la observada en el adulto joven, lo cierto es que en el único ensayo clínico publicado en personas de 60 o más años se observó que la vacuna redujo el número de casos de gripe confirmados mediante serología en un 50% (IC95% de 39 a 65%), un efecto similar al observado en el grupo de 14 a 64 años<sup>97</sup>.

Los resultados del metaanálisis más reciente publicado sobre la efectividad de la vacuna en las personas de 65 o más años no institucionalizadas se muestra en la **Tabla 4**.

**Tabla 4. Eficacia de la vacuna de la gripe en los mayores de 64 años<sup>94</sup>**

<b>Resultado</b>	<b>Eficacia en % (IC del 95%)</b>
Casos de gripe confirmados por la clínica	35% (19 a 47%)
Ingresos por neumonía y gripe	33% (27 a 38%)
Mortalidad tras ingreso por neumonía y gripe	47% (25 a 62%)
Mortalidad por todas las causas	50% (45 a 56%)

Eficacia o reducción relativa del riesgo ((incidencia en vacunados-incidencia en no vacunados)/incidencia en no vacunados), también:(1-riesgo relativo).

La vacuna de la gripe reduce la enfermedad y la mortalidad asociada a la infección gripal en las personas no institucionalizadas de 65 o más años. Cuando el virus circulante es similar al incluido en la vacuna la vacunación puede evitar uno de cada cinco casos de gripe, uno de cada 4 ingresos por neumonía y gripe y uno de cada cuatro fallecimientos tras el ingreso por neumonía y gripe.

#### *Vacunas adyuvadas.*

La vacuna adyuvada con MF59 ha demostrado la inducción de mayor inmunogenicidad en las personas mayores cuando se ha comparado con vacunas de virus fraccionados o de virosomas<sup>109</sup>, también se ha descrito una mejor respuesta, comparada con vacunas fraccionadas de composición similar, en presencia de comorbilidad<sup>110</sup> y, por último, en presencia de virus de la gripe circulantes no similares a los incluidos en la vacuna<sup>111</sup>, siendo dispares, por otra parte, las estimaciones de una mayor reactogenicidad (108). En un estudio de casos y controles realizado en nuestro medio<sup>112</sup>, el uso de la vacuna adyuvada con MF59 se ha asociado a una disminución en el riesgo de ingreso urgente por neumonía en los mayores de 64 años no institucionalizados del 48% (IC95% de 20 a 66%).

#### **Efectividad de la vacuna de la gripe en la infancia.**

La vacuna recomendada actualmente en la población infantil en Europa es la vacuna inactivada, por lo que en todo momento nos referiremos a ésta. La vacuna de virus vivos atenuados, adaptada al frío, de administración intranasal, está en periodo de estudio y evaluación, por lo que no se comentará.

Existe evidencia cuantitativa definitiva de la protección de la vacuna de la gripe en la infancia<sup>113</sup>, a pesar de haber sido estudiada con intervenciones heterogéneas (diseño, lugares, tamaño poblacional, edades de los participantes, concordancia entre antígenos vacunales y circulantes), (**Tabla 5**).

**Tabla 5: Eficacia de la vacuna inactivada en niños sin factores de riesgo** <sup>113</sup>

Resultado	Eficacia en % (IC del 95%)
Infección confirmada por cultivo	65% (45%-77%)
Infección confirmada serología	63% (43%-76%)

Eficacia o reducción relativa del riesgo ((incidencia en vacunados-incidencia en no vacunados)/incidencia en no vacunados)), también:(1-riesgo relativo).

No obstante no existen estudios suficientes que demuestren la eficacia en niños menores de dos años (**Tabla 6**).

Cuando se analiza la efectividad de la vacuna inactivada, no hay datos que permitan su evaluación en este grupo de edad<sup>115</sup> (**Tabla 7**). La ausencia demostrada de eficacia en los niños pequeños no indica que carezca de ella, sino que no se ha demostrado adecuadamente.

**Tabla 6: Eficacia de la vacuna inactivada por grupos de edades** <sup>114</sup>

Grupo de edad	Eficacia en % (IC 95%)
2 años o menores	24% (-37%-88%)
6 años o menores	58% (-20%-86%)
Mayores de 6 años	72% (60%-80%)
Total	65% (37%-76%)

<b>Tabla 7: Efectividad de la vacuna inactivada por grupos de edades<sup>114</sup></b>	
<b>Grupo de edad</b>	<b>Eficacia en % (IC 95%)</b>
2 años o menores	Sin datos disponibles
6 años o menores	48% (-98%-86%)
Mayores de 6 años	28% (22%-34%)
Total	28% (22%-33%)

#### *Eficacia en niños con asma*

Aunque existen pocos datos, parece que la vacuna reduce la tasa de hospitalización por enfermedades similares a la gripe y tiene una eficacia frente a las exacerbaciones agudas de asma de 22-54 % entre los 2 y 6 años y de del 60-80% entre los 7 y 14 años<sup>115,116</sup>.

#### *Impacto de la gripe en los convivientes*

A la eficacia en el niño vacunado, hay que añadir la eficacia en la prevención de enfermedad en el resto de la comunidad (disminución de la infectividad), aspecto de reciente actualidad y discusión<sup>118-121</sup>.

Los estudios epidemiológicos observacionales sugieren que los niños tienen las tasas de ataque mas elevadas de gripe (a menudo > 30%) y que la propagación precoz de los virus en la comunidad se concentra alrededor de los niños, que actúan como vectores<sup>114</sup>.

Los familiares de niños con gripe confirmada enferman con más frecuencia, reciben mas antipiréticos y antibióticos, realizan mas visitas médicas, pierden más días de trabajo y de escolarización y necesitan más ayuda para el cuidado del menor enfermo que los familiares de niños con infecciones respiratorias por otros agentes infecciosos<sup>117,118</sup>.

Existen estudios que apoyan que la inmunización a gran escala de niños sanos reduce la incidencia de enfermedad y mortalidad en todos los grupos de edad<sup>119</sup>. El más

importante corresponde a la experiencia de 20 años en Japón<sup>120</sup> donde la introducción de la vacunación en escolares se acompañó de la disminución de la mortalidad en ancianos (calculándose que previno una muerte por cada 420 niños vacunados) y cuando esta vacunación se interrumpió el exceso de mortalidad se incrementó de nuevo, si bien han sido contestados de acuerdo a las limitaciones de los estudios ecológicos.

Los convivientes de niños sanos vacunados<sup>121</sup> experimentan menos infecciones respiratorias, menos días de trabajo perdidos y necesitan menos ayuda para el cuidado de sus hijos enfermos, que los de niños no vacunados (**Tabla 8**).

<b>Tabla 8: Efectividad de la vacuna de la gripe en los convivientes –no vacunados- con niños sanos vacunados y con controles no vacunados<sup>121</sup></b>		
<b>Evento</b>	<b>Efectividad vacunal (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Infecciones del tracto respiratorio	30	0.0005
Visitas médicas por enfermedades respiratorias	32	0.002
Días de trabajo perdidos por la madre	33	0.001
Días de trabajo perdidos por el padre	43	0.001
Días en el domicilio para el cuidado del menor enfermo	83	< 0.0001

#### *Impacto sobre la salud del infectado*

Los niños menores de 5 años experimentan tasas de ingresos hospitalarios elevadas, similares a las observadas en el grupo de edad de 50 a 64 años<sup>122</sup>.

#### *Prevención de otitis media aguda (OMA)*

No hay datos concluyentes que apoyen que la vacuna inactivada de la gripe disminuya la incidencia de OMA. Aunque estudios iniciales mostraban una eficacia de la vacuna para su prevención entre el 31 y el 36%, existen problemas metodológicos en los ensayos que ponen en duda su valor. Un estudio posterior bien diseñado y realizado en niños sanos no encontró diferencias en la incidencia de OMA en el grupo control respecto al vacunado.<sup>123,124</sup>

#### **5.4. Evaluación económica de la vacuna antigripal**

Las decisiones relativas a la introducción o modificación de un programa de inmunización deben tener en cuenta tanto el coste de la enfermedad como la relación coste-efectividad del nuevo programa o de las nuevas recomendaciones.

##### **Coste de la gripe**

Además de producir una considerable morbilidad y mortalidad, la gripe supone una importante carga económica tanto para el individuo como para la sociedad.

Los Centers for Disease Control and Prevention estima que en los Estados Unidos la gripe causa anualmente unos costes directos de entre 1.000 y 3.000 millones de dólares, siendo los costes indirectos mucho mayores oscilando las estimaciones entre los 10.000 y 15.000 millones de dólares<sup>125,126</sup>.

En un trabajo realizado en Alemania se estimó un coste para la epidemia de gripe de 1995-1996 de 1.147 millones de dólares. La mayor proporción del coste derivado de la gripe proviene de la pérdida de productividad. Se estima que la gripe es responsable de la décima parte de todos los días de baja por enfermedad que se producen y que cada episodio de gripe o cuadro pseudogripal provoca una media de 2,8 días de absentismo laboral<sup>126</sup>.

Mauskopf et al han diseñado un modelo informático que permite predecir el coste de la gripe o cuadros pseudogripales para diferentes tipos de pacientes. Utilizando este modelo se han estimado unos costes sanitarios de 72\$ para cada paciente de la población general y 330\$ para los de alto riesgo. El coste total por paciente (incluyendo los costes sanitarios y los derivados de la pérdida de productividad) asciende a 320\$ para la población general y 546\$ para los sujetos de alto riesgo<sup>127</sup>. Los niños que padecen gripe también ocasionan un alto coste económico derivado fundamentalmente de la pérdida de días de trabajo de sus padres<sup>59</sup>.

Además de los costes directos e indirectos, no se puede olvidar el coste intangible de la gripe. Un ejemplo de estos costes intangibles serían los derivados de un posible aumento de la siniestralidad laboral que se produce cuando un sujeto con gripe continúa trabajando con sus capacidades mermadas por la enfermedad (se estima que alrededor del 50% de los trabajadores continúa trabajando pese a sufrir gripes o catarros)<sup>128</sup>. Otro ejemplo sería el coste intangible que representa la pérdida en la calidad de vida de los familiares de un niño o un anciano con gripe<sup>125, 126, 59, 128</sup>.

##### **Coste efectividad de la vacunación antigripal**

Diferentes estudios han demostrado que la vacuna antigripal es coste efectiva para trabajadores sanos, ancianos (edad >65 años) y sujetos con enfermedades crónicas concomitantes independientemente de su edad.

Postma et al realizaron en el año 2002 una revisión sobre los aspectos fármaco económicos de la vacunación en adultos trabajadores sanos<sup>129</sup>. Localizaron once trabajos de los que tres señalaban que el coste de vacunar a este colectivo era mayor que

los beneficios y los restantes ocho trabajos indicaban una relación beneficio/coste de al menos 2 o más. Los autores señalan que el ahorro está estrechamente relacionado a la inclusión en los modelos de los beneficios indirectos causados por los días de trabajo perdido evitados. Postma concluye que la evidencia fármaco económica sugiere que la vacunación de adultos sanos trabajadores es favorable desde el punto de vista del coste-efectividad.

En los sujetos con edad igual o superior a los 65 años la vacunación antigripal ha demostrado ser tanto coste efectiva, en términos de coste por año de vida ganado, así como provocar un beneficio neto. Dentro de los sujetos ancianos los que presentan patologías crónicas asociadas son los que presentan una relación coste-efectividad más favorable<sup>130,131</sup>.

Los estudios de evaluación económica realizados en población infantil obtienen resultados menos consistentes que los obtenidos en adultos<sup>37,132,133,134</sup>. Todos los trabajos coinciden en señalar que el ahorro deriva fundamentalmente de los costes indirectos que la vacunación evitaría, en particular, los ocasionados por el absentismo laboral de los padres. Meltzer señala que en los Estados Unidos la vacunación de cohortes de niños sanos (6 meses a 14 años) no produciría unos ahorros netos de manera uniforme y que la probabilidad de que se produzcan estos ahorros aumenta cuando se vacunan niños de cualquier edad con patologías concomitantes. Este autor señala que se hace preciso desarrollar estrategias que reduzcan el coste de la vacunación ya que esto mejoraría enormemente el impacto económico de los programas de vacunación en niños<sup>130</sup>. Sin embargo, otros autores señalan que la vacunación de niños sanos (tanto con la vacuna inactivada como la atenuada) ocasiona beneficios netos<sup>37,132-135</sup>, en especial si se valoran adecuadamente los costes asociados al tratamiento y cuidado ambulatorio de la gripe y sus complicaciones (otitis) en niños<sup>59</sup>.

### **Eficiencia de la vacunación infantil frente a la gripe.**

En el estudio de la eficiencia de diferentes estrategias de vacunación frente a la gripe para la población infantil española con vacuna inactivada de administración intramuscular (TIVs), debemos hacer las siguientes consideraciones previas:

El hecho de que la vacunación universal de los menores suponga un coste o un beneficio para una sociedad determinada depende de varios factores:

- Razón de ataque: El más importante de todos. Varía de año en año y presenta variaciones regionales incluso en una misma estación. Estas variaciones hacen imposible el realizar una simple estimación precisa del coste-efectividad o del coste-beneficio de la inmunización universal infantil.
- Proporción de resultados en salud: Incluye visitas ambulatorias, hospitalizaciones y muertes.
- Coste de la vacunación y de la enfermedad: Incluye
  - Costes directos:
    - Material fungible, jeringuilla, vacuna y medicación.

- Gastos de personal sanitario.
- Coste de hospitalización.
- Costes indirectos
  - Tiempo de trabajo perdido por los padres o cuidadores para llevarles a vacunar.
  - Tiempo que los padres dejan de asistir al trabajo por la enfermedad del niño.
  - De gran impacto en los estudios llevados hasta ahora es el coste por años de vida perdidos.

### **Evaluaciones económicas:**

Varias publicaciones (**Tabla 9**) han valorado las implicaciones económicas de la vacunación universal de la gripe y concluyen que esta sería beneficiosa desde el punto de vista económico si se pudiera realizar en grupos concentrados en un lugar determinado, con horarios no laborales y de fin de semana que no hicieran perder trabajo a los padres.

**Tabla 9.-Estudios económicos de vacunación de la gripe en menores**<sup>63,97,113-120,122,123,136 ,137 ,138 ,139 ,140</sup>

<b>Autor</b>	<b>País /</b>	<b>Población</b>	<b>Conclusión respecto vacunación</b>	<b>Comentarios</b>
Cohen and Nettleman <sup>141</sup>	EE.UU.	Pre-escolares	Ahorra costes	Ahorro de 1,2 a 21,28 US\$ por niño vacunado
White et al.	EE.UU.	Escolares	Ahorra costes	Ahorro de 4 a 35\$ por niño vacunado
Luce et al.	EE.UU.	De 15 a 71 meses	Posiblemente coste efectivo	Efectivo con coste de vacuna inferior a 5.28 \$US.
Meltzer et al.	EE.UU.	De 0 a 19 años.	Ahorra costes	Para un coste vacunal inferior a 45-48 \$US.
Fitzner et al.	Hong Kong	De 0 a 19 años	No coste beneficio	La relación coste beneficio fue 0.26
Dayan et al.	Argentina	6 meses a 15 años de alto riesgo.	Ahorra costes	Ganancias de 10.04 \$US (de 1998) por vacunado.
Turner et al.	Reino Unido	0-12 años	No coste beneficio	Relación coste beneficio de 0,14

El traslado de los resultados de los modelos económicos realizados en los EE.UU. a Europa, y en particular a España, son engañosos, ya que la valoración de los costes tanto directos como indirectos allí es muy superior a los estimados en España. Por ello, a pesar de que se han comentado someramente los resultados, estos no son extrapolables a nuestro país.

Dado que hay factores que modifican los costes de forma importante, deben desarrollarse estrategias de vacunación infantil que reduzcan el coste del programa de vacunación de forma que se mejore la relación coste beneficio.

Por último añadir que además de las consideraciones económicas, para establecer un programa de vacunación universal frente a la gripe en niños sanos se debe tener en cuenta los problemas logísticos, que ya ha sido comentada por el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría.<sup>132,142,143,144</sup> Se relacionan con: cantidad limitada de vacuna, disponibilidad estacional de vacuna, múltiples inyecciones, programación de la secuencia complicada, sistema de repesca, recursos profesionales, recompensas e incentivos.

### **5.5. Información más relevante de las fichas técnicas de las vacunas comercializadas.**

Todas las vacunas se han producido en huevos de gallina y tienen 15 microgramos de hemaglutinina de cada una de las tres cepas de virus incluidas en la misma. En alguna de ellas se ha utilizado tiomersal por lo que pueden quedar trazas de dicho producto. Pueden existir trazas también de uno o varios de los siguientes antibióticos: neomicina, kanamicina, polimixina y gentamicina.

Las vacunas tienen un periodo de validez de un año y deben de mantenerse en nevera, protegidas de la luz y no deben congelarse.

La administración puede realizarse por la vía intramuscular y en algunos casos por la vía subcutánea profunda. Se pueden administrar a adultos y niños a partir de los 6 meses de edad a los que se recomienda también dosis de 0.25 mL y la repetición de la dosis, si no han sido previamente vacunados. Algunas de las vacunas sólo deben emplearse en adultos o en personas de más de 65 años.

La vacuna de la gripe puede administrarse concomitantemente con otras vacunas en extremidades distintas. Se puede vacunar a embarazadas a partir del segundo trimestre del embarazo y, en caso de riesgo médico elevado por gripe, se puede considerar la vacunación en cualquier momento del embarazo. Así mismo se puede vacunar durante la lactancia. La vacunación se pospondrá cuando exista enfermedad febril ó infección aguda.

Entre las reacciones adversas muy raras se han incluido, encefalomielitis, vasculitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré. Las raras incluyen neuralgias, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria y reacciones alérgicas con shock. Las reacciones más frecuentes son locales y algunas sistémicas (fiebre, malestar, cefalea, escalofríos, sudoración, mialgia, artralgia, etc.).

## **5.6. Requisitos para la autorización de la vacuna antigripal en una situación interpandémica.**

En el momento actual varios fabricantes tienen autorizada la comercialización de vacuna antigripal en España. La autorización es dependiente de uno de los procedimientos de autorización existentes (nacional, centralizado, reconocimiento mutuo), que en este caso el de reconocimiento mutuo.

Como consecuencia de la deriva genética de la gripe y de la consecuente recomendación de nuevas cepas que la OMS efectúa anualmente, los titulares de las actuales vacunas de la gripe solicitan anualmente una variación de su autorización para adaptarse a la recomendación de la OMS. Las nuevas vacunas se obtienen tras la preparación de las nuevas semillas de las cepas H1N1 y H3N2 mediante la obtención de reagrupados de las cepas seleccionadas por la OMS (que donan los RNAs de la hemaglutinina y neuraminidasa) con la cepa A/Puerto Rico/8/34 (que donan a los reagrupados los otros seis RNAs). También se selecciona una nueva cepa del tipo B. Las semillas son preparadas por Centros Colaboradores de la OMS y se ponen a disposición de los Laboratorios Fabricantes.

Existe una directriz que armoniza los estudios que deben realizarse en esta adaptación (Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96, 12 March 1997). Esta armonización afecta a las vacunas fabricadas en huevos embrionados (en este momento todas las vacunas comercializadas en España), y existen también recomendaciones para vacunas inactivadas producidas en cultivos celulares (Cell culture inactivated influenza vaccines. CPMP/BWP/2490/00, 17 January 2002). En el momento actual, hay una vacuna autorizada en Holanda con estas características. Así mismo se han elaborado instrucciones para la preparación de vacunas atenuadas (en la Unión Europea no hay ninguna autorizada pero sí en USA): Points to considered on the development of live attenuated influenza vaccines. EMEA/CPMP/BWP/2289/01, 20 February 2003.

La vacuna de la gripe, como consecuencia de la deriva antigénica, es una vacuna cuya eficacia es difícil de valorar. La eficacia va a depender por una parte de la finura de la relación entre la cepa seleccionada por la OMS y la que finalmente circule. Va a depender así mismo de características propias de cada proceso de producción. Por ejemplo, en la composición de la vacuna hay neuraminidasa, y los anticuerpos frente a neuraminidasa contribuyen a la protección, sin embargo no hay una especificación de contenido de la neuraminidasa para las vacunas. Por último no hay un parámetro subrogado de protección, es decir, no hay un valor de respuesta de anticuerpos que pueda ser considerado como predictivo de protección tras la vacunación. Por otra parte, la protección puede valorarse teniendo en cuenta la protección frente a la infección, la protección frente a la enfermedad, la protección frente a las complicaciones severas de la enfermedad, incluida la muerte.

Lo que parece claro es que no es posible cada año un estudio de eficacia clásico de protección con un grupo placebo de control. Ante esta dificultad, en EE.UU. se acepta cada año el cambio sin una regulación especial de la valoración de la capacidad inmunogénica de la vacuna. En Europa, la directriz sobre armonización de vacunas antigripales, establece un ensayo clínico anual que dé soporte a la variación. El ensayo clínico comprende la valoración en dos grupos de al menos 50 individuos cada uno (uno de entre 18 y 60 años y otro de personas de más de 60 años), no vacunados de gripe en los últimos 6 meses, a los que se les toma sangre antes de la vacunación y

aproximadamente tres semanas después. Posteriormente, se valoran reacciones adversas y respuesta de anticuerpos. En el caso del grupo de personas de entre 18 y 60 años, debe obtenerse que:

- El número de seroconversiones o aumento significativo del título de anticuerpos sea mayor del 40%.
- Que el incremento del título medio sea  $> 2.5$ .
- Que la proporción de sujetos consiguiendo un valor de  $\geq 40$  en inhibición de hemaglutinación (IH) o de  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> en el caso de inmunodifusión radial simple (SRD) deba ser  $> 70\%$ .

Para el grupo de mayores de 60 años estos valores son: 30% para las seroconversiones, 2 para el incremento medio del título, y 60% para la proporción de sujetos con  $\geq 40$  en IH o  $> 25$  mm<sup>2</sup> en SRD.

Originalmente, estos criterios eran acumulados, es decir, tenían que cumplirse todos. Actualmente, debido a las dificultades de conseguirlo, hecho que ha ocurrido en alguna ocasión, el criterio se ha rebajado a cumplir cualquiera de ellos, con la particularidad de que alguna vez sólo se cumplió el 3, que es previo a la administración de la vacuna. Es decir la vacuna, cada año, puede generar eficacias diferentes y de muy difícil valoración.

## **5.7. Recomendaciones actuales de la vacunación antigripal**

### **Recomendaciones de las sociedades y países**

Existe unanimidad en la recomendación de vacunación antigripal en todas las personas mayores aunque las diferentes sociedades o grupos de trabajo difieren en cuanto al límite de edad por encima del cual se recomienda la vacunación poblacional.

- *Programa Ampliado de Prevención en atención Primaria de Salud: PAPPS<sup>145</sup>, International Computer Science Institute: ICSI<sup>146</sup> y EUROPA<sup>147</sup>*: Personas  $> = 65$  años (excepto Austria, Alemania y Hungría que recomienda la vacunación a los  $\geq$  de 60 años). CCAA: personas  $> 64$  años, Cataluña y Madrid:  $>60$  años; Centers for Disease Control: CDC (ACIP): personas  $> 50$  años.
- También existe consenso en cuanto a la vacunación de personas de más de 5 meses de edad que, por sus condiciones clínicas, tuviesen aumentado el riesgo de sufrir las complicaciones derivadas de padecer la enfermedad, bien por complicaciones propias de la gripe, bien por la posibilidad de que el padecimiento de la enfermedad gripal pueda descompensar su patología de base.

Los trabajadores de la salud y otras personas (familiares) que estén en contacto íntimo con personas de riesgo también deberían ser vacunados para disminuir el riesgo de transmitirles la infección.

- Algunas personas de alto riesgo (por ejemplo: ancianos, receptores de transplantes o personas con SIDA) pueden no responder adecuadamente a la vacunación y permanecer con riesgo de padecer la gripe, por lo que se les debe proteger intentando minimizar las posibilidades de que sus cuidadores les transmitan la infección. Los estudios llevados a cabo evidencian que la

vacunación del personal sanitario o de personal de instituciones cerradas está asociada con un descenso de la mortalidad de las personas a las que atienden.

- *PAPPS*: Pacientes con enfermedades crónicas (cardiopulmonares, metabólicas); gestantes en el 2º ó 3º trimestre embarazo. Actividad laboral: trabajadores sanitarios y de centros donde están institucionalizadas personas > 64 años o con riesgo de complicaciones de la gripe; trabajadores de servicios públicos esenciales como bomberos, policías y profesores. Convivientes con personas de riesgo de complicaciones.
- *CCAA*<sup>148</sup>: Pacientes con enfermedades crónicas pulmonares o cardiovasculares (incluye asma), residentes en instituciones cerradas con procesos crónicos, enfermedades metabólicas crónicas (incluye diabetes mellitus), alteraciones renales, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo inmunosupresión debida a la medicación), niños y adolescentes (6 meses a 18 años) con tratamientos prolongados con aspirina, mujeres embarazadas (segundo o tercer trimestre), grupos potencialmente capaces de transmitir la enfermedad a otras personas de alto riesgo (personal médico, de enfermería y cualquier otro personal hospitalario o ambulatorio, empleados de instituciones cerradas y otras instituciones para enfermos crónicos, asistentes domiciliarios y convivientes de personas incluidas en grupos de riesgo), viajeros con factores de riesgo y trabajadores de servicios esenciales para la comunidad como bomberos, policías y profesores.
- *CDC (ACIP)*<sup>27</sup>: Residentes en centros de crónicos; pacientes con enfermedades crónicas (cardiopulmonares -incluyendo asma-, metabólicas -incluyendo diabetes-, renales; hemoglobinopatías); inmunodeprimidos, 2º ó 3er trimestre embarazo. Actividad laboral: trabajadores sanitarios y de centros donde están institucionalizadas personas > 64 años o con riesgo de complicaciones de la gripe. Mujeres que están dando de mamar. Viajeros. Convivientes con personas de riesgo de complicaciones (incluyendo entorno familiar de pacientes crónicos, mayores de 64 años y de niños hasta 23 meses). Niños y adolescentes (6 meses a 18 años) con tratamientos prolongados con aspirina. Niños de 6 a 23 meses.
- *ICSI*: <65 años de grupos de riesgo: Pacientes con enfermedades crónicas (cardiopulmonares -incluyendo asma-, metabólicas -incluyendo diabetes-; renales; hemoglobinopatías; inmunodeprimidos), con tratamiento inmunosupresor o de aspirina, institucionalizados o en centros con dormitorios comunes -militares...-, cuidadores de estas personas incluyendo trabajadores sanitarios.
- *CANADA*: niños de 6 a 23 meses de edad; ≥ 6 meses de grupos de riesgo cardiovascular, respiratorio, diabetes mellitus, enfermedad crónica renal e

inmunodeficiencia, tratamiento prolongado con aspirina...; > 64 años de edad; convivientes y cuidadores de personas de riesgo, incluyendo convivientes con niños de <6 meses; trabajadores de servicios esenciales y trabajadores de mataderos de aves afectadas por gripe aviar. Recomienda estimular la vacunación entre las personas no pertenecientes a grupos de riesgo de 24 meses a 64 años, dejando a las autoridades sanitarias regionales de la decisión de ampliar la vacunación sistemática a otros grupos de edad (50 y + años)<sup>149</sup>.

- *EUROPA*:  $\geq$  6 meses de grupos de riesgo cardiovascular, respiratorio, diabetes mellitus, enfermedad crónica renal e inmunodeficiencia. Hay menor unanimidad en la recomendación de vacunación de los pacientes HIV+ y en niños que están bajo tratamiento prolongado con aspirina. Tampoco es unánime la recomendación de vacunación de los contactos familiares de personas de riesgo, y sólo Bélgica, Suiza y Rumania recomiendan de forma generalizada la vacunación de las mujeres embarazadas.

### **5.8. Cumplimiento de las recomendaciones de vacunación antigripal en España**

El resultado final de los programas de vacunación antigripal depende de la eficacia de la vacuna en cada subgrupo de población y del cumplimiento de las recomendaciones es decir, de la cobertura vacunal alcanzada, por estos<sup>150</sup>.

La utilidad práctica de los estudios de coberturas vacunales es que permiten diseñar estrategias adecuadas para mejorar dichas coberturas, aportando datos útiles para la toma de decisiones y la gestión de los programas de vacunación<sup>150,151,152,153</sup>. Es más, la OMS señala que el documentar los cambios en el nivel de utilización de las vacunas antigripales puede ayudar a los países a prepararse para la próxima pandemia<sup>152,153</sup>. Las fuentes de información más frecuentemente empleadas para estimar las coberturas vacunales antigripales incluyen las encuestas (personales, telefónicas o por correo), la revisión de historiales médicos y datos sobre el número de dosis de vacunas consumidas.

España se encuentra a la cabeza de Europa en cuanto a número de dosis consumidas. Tanto en España como en el resto de los países la mayor parte de los trabajos sobre coberturas antigripales se centran en sujetos de edad igual o superior a 65 años<sup>154,155,156</sup>. En la **Tabla 10** se presentan las coberturas antigripales en España para la población mayor de 64 años por Comunidades Autónomas en la temporada 2003-2004 según datos de Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). El MSC calcula estas coberturas a partir de los datos suministrados por las Comunidades Autónomas. Según estas estimaciones, la cobertura para este grupo de edad en España sería del 68% y, como en otros países, se observa una tendencia a la mejoría a lo largo de los últimos años (ver **Tabla 11**)<sup>154-156</sup>. Si bien, las coberturas vacunales antigripales en este grupo de edad conseguidas en nuestro país se encuentran entre las más altas del mundo la mejoría es todavía insuficiente ya que la Organización Mundial de la Salud, en su Consejo Ejecutivo de noviembre de 2002, instó a los Estados Miembros a la aplicación de estrategias para aumentar las coberturas, con el fin de conseguir para el año 2010 una cobertura de al menos el 75% en las personas de edad avanzada.

**Tabla 10. Cobertura de vacunación antigripal en mayores de 64 años, temporada 2003-2004. Datos del Ministerio de Sanidad y Consumo por Comunidades Autónomas**

CC.AA	Población	Vacunados	Cobertura
Andalucía	1.074.990	654.497	60,9
Aragón	272.047	173.733	63,9
Asturias	234.478	159.520	68
Baleares	132.975	96.384	72,5
Canarias	204.006	99.145	48,6
Cantabria	105.715	74.795	70,8
Castilla-León	569.021	434.071	76,3
Castilla La Mancha	370.593	260.441	70,3
Cataluña*	1.123.862	824.915	73,4
Comunidad Valenciana	656.364	436.482	66,5
Extremadura	194.223	159.101	81,9
Galicia	585.977	397.292	67,8
Madrid	820.344	532.980	65
Murcia	174.785	113.614	65
Navarra	100.609	65.338	64,9
País Vasco	387.751	279.269	72
La Rioja	57.444	43.618	75,9
Ceuta	7.156	2.389	33,4
Melilla	6.975	2.912	41,7
<b>Total Nacional</b>	<b>7.079.315</b>	<b>4.810.496</b>	<b>68,0</b>

Tomado de  
[http://www.msc.es/Diseno/enfermedadesLesiones/enfermedades\\_transmisibles.htm](http://www.msc.es/Diseno/enfermedadesLesiones/enfermedades_transmisibles.htm)  
 (Acceso 02/06/2005)

**Tabla 11. Cobertura de Vacunación Antigripal en mayores de 64 años, temporada 1996-1997 hasta 2003-2004. Datos del Ministerio de Sanidad y Consumo para España**

TEMPORADA	COBERTURA* (%)
1996-1997	62,7
1997-1998	66,8
1998-1999	63,5
1999-2000	59,8
2000-2001	61,5
2001-2002	61,9
2002-2003	67,2
2003-2004	68,0

\* Calculada a partir de las coberturas de aquellas CC.AA de las que se dispone de información

Tomado de

[http://www.msc.es/Diseno/enfermedadesLesiones/enfermedades\\_transmisibles.htm](http://www.msc.es/Diseno/enfermedadesLesiones/enfermedades_transmisibles.htm)

(Acceso 02/06/2005)

Los datos sobre otros grupos de riesgo en los que esta recomendada la vacunación antigripal son escasos. Así, la escasez de estudios para el grupo de sujetos de menos de 65 años con enfermedades crónicas se refleja en un trabajo reciente en el que se preguntaba a 26 países europeos sobre las coberturas vacunales en los grupos de riesgo por tener enfermedades crónicas asociadas, independientemente de la edad, solo 3 países disponían de datos oficiales<sup>154</sup>. La falta de datos en otros grupos de edad que los mayores de 64 años se debe en gran medida a la dificultad para disponer de denominadores sobre personas en las que estaría indicada la vacunación (personas con enfermedades crónicas asociadas que constituyen una indicación para la vacunación)<sup>157</sup>.

Utilizando las Encuestas Nacionales (ENS) de Salud Jiménez-García et al han estimado las coberturas desde el año 1993 hasta el 2001 según el grupo de edad y la existencia de una enfermedad crónica concomitante (diabetes, asma, bronquitis crónica, y enfermedad del corazón) los resultados aparecen en la **Tabla 12**<sup>158</sup>. Se observa que en todos los años estudiados e, independientemente de los grupos de edad, los sujetos con enfermedades crónicas asociadas se vacunan en proporciones significativamente mayores que los sujetos sin dichas enfermedades ( $p < 0.001$ ). La cobertura antigripal global cruda para todos los sujetos de menos de 65 años con enfermedad crónica asociada en el periodo 1993-2001 es del 31.24% (CI 95% 29.70-32.78) no siendo estadísticamente significativa la variación entre las cuatro ENS.

**Tabla 12. Coberturas antigripales en las Encuestas Nacionales de Salud (ENS) de los años 1993,1995, 1997 y 2001 por presencia de enfermedad crónica asociada\* y edad mayor / igual o menor de 65 años<sup>158</sup>**

		< 65 AÑOS		≥ 65 AÑOS		TOTAL	
		Cobertura (%)	IC 95%	Cobertura (%)	IC 95%	Cobertura (%)	IC 95%
<b>1993</b>	SI	<b>31.56</b>	29.04-34.09	<b>58.67</b>	55.67-61.67	<b>43.46</b>	41.46-45.46
	NO	<b>10.39</b>	9.92-10.87	<b>44.70</b>	42.67-46.74	<b>14.64</b>	14.13-15.15
	TOTAL	<b>12.00</b>	11.51-12.48	<b>49.04</b>	47.35-50.74	<b>18.02</b>	17.49-18.54
<b>1995</b>	SI	<b>33.33</b>	28.81-37.86	<b>63.59</b>	58.67-68.50	<b>47.52</b>	44.02-51.01
	NO	<b>8.99</b>	8.17-9.81	<b>44.93</b>	41.34-48.51	<b>13.88</b>	12.96-14.79
	TOTAL	<b>10.85</b>	10.01-11.69	<b>51.12</b>	48.19-54.05	<b>17.90</b>	16.96-18.84
<b>1997</b>	SI	<b>32.71</b>	28.25-37.17	<b>60.38</b>	55.37-65.39	<b>45.51</b>	42.04-48.98
	NO	<b>7.88</b>	7.11-8.64	<b>46.92</b>	43.30-50.54	<b>13.12</b>	12.22-14.02
	TOTAL	<b>9.88</b>	9.07-10.69	<b>51.27</b>	48.32-54.22	<b>17.09</b>	16.16-18.02
<b>2001</b>	SI	<b>29.80</b>	27.35-32.26	<b>64.01</b>	61.57-66.44	<b>47.88</b>	46.03-49.72
	NO	<b>8.36</b>	7.92-8.79	<b>51.80</b>	49.92-53.67	<b>14.88</b>	14.36-15.39
	TOTAL	<b>10.06</b>	9.60-10.51	<b>56.11</b>	54.62-57.61	<b>19.44</b>	18.90-19.97
<b>TOTAL</b>	SI	<b>31.24</b>	29.70-32.78	<b>61.86</b>	60.19-63.52	<b>46.02</b>	44.83-47.20
	NO	<b>9.17</b>	8.89-9.45	<b>47.95</b>	46.74-49.17	<b>14.47</b>	14.15-14.78
	TOTAL	<b>10.88</b>	10.59-11.17	<b>52.58</b>	51.59-53.57	<b>18.40</b>	18.07-18.72

\* Diabetes, asma, bronquitis crónica, y enfermedad del corazón.

Otro grupo en el que esta recomendada la vacunación antigripal en España son los profesionales sanitarios siendo las coberturas vacunales observadas inferiores a las deseables<sup>159,160</sup>. Así, para la temporada 2003-2004 en el Hospital 12 de octubre se vacunó 38% de los profesionales sanitarios tras instaurarse estrategias activas para incentivar la vacunación<sup>169</sup>.

Es de gran trascendencia conocer los motivos por los que los sujetos en los que esta recomendada la vacunación no se vacunan. Mulet Pons et al estudian los motivos de no vacunarse en sujetos mayores de 65 años mediante una encuesta telefónica y encuentran que la principales causas para no vacunarse incluyen: pensar que no precisaban la vacuna (63.5%), desconocimiento de la existencia de la campaña de vacunación (35.7%) y miedo a las reacciones adversas (10.4%)<sup>161</sup>. Gene et al coinciden en señalar el no sentirse susceptible a la enfermedad como un motivo frecuente que explica la no vacunación<sup>162</sup>.

Algunos autores han estudiado los factores individuales y estructurales que se asocian a la vacunación antigripal en España. La variable que de forma más constante se asocia a una mayor probabilidad de vacunarse es la edad, aumentando las coberturas en paralelo con la misma. También se han demostrado mayores coberturas vacunales entre los sujetos que viven en municipios de menor tamaño y los que tienen una peor percepción de su salud<sup>163,164,165,166</sup>.

Dentro de los factores estructurales Puig-Barbera et al encuentran que el mayor número de profesionales por habitantes se asocia a mejores coberturas y Schwarz Chavarri et al señalan que a medida que aumenta el porcentaje de ancianos asignados a la consulta de atención primaria disminuyen las coberturas<sup>166,167</sup>.

La utilidad de las mejoras organizativas y educacionales realizadas por las instituciones y servicios sanitarios para mejorar las coberturas de vacunación han sido señaladas por diferentes autores<sup>166,168,169,170,171,172</sup>. Algunas de las estrategias organizativas que han demostrado su eficacia incluyen, el uso de recordatorios personales telefónicos o por correo, la monitorización del cumplimiento, el uso de sistemas informáticos para identificar a los pacientes de alto riesgo, la mejora de los registros médicos, el que las enfermeras puedan vacunar al paciente directamente, y el habilitar horas específicamente para la vacunación antigripal<sup>166,168-173</sup>. La gran importancia del consejo médico para conseguir la vacunación antigripal ha sido señalada en estudios realizados en España<sup>159-160</sup>. En nuestro medio las actividades enfocadas a impulsar la participación de los profesionales sanitarios han conseguido mejorar las coberturas antigripales y en consecuencia deben ser recomendadas<sup>165</sup>.

La información disponible sobre el cumplimiento de las recomendaciones de vacunación antigripal entre los niños de nuestro país es prácticamente nula. Los datos de países en los que las recomendaciones son iguales a las nuestras sugieren un muy bajo cumplimiento, así, por ejemplo en niños con asma las coberturas oscilan entre el 5 y el 10%<sup>174</sup>.

En Estados Unidos, donde este año la recomendación para el grupo de 6-23 meses ha sido por primera vez universal, se estima se han vacunado el 36.6% de los niños de 6-23 meses y el 26.8% de los de 2-17 años con enfermedades crónicas concomitantes<sup>175</sup>. En la temporada 2002-3, según datos de la National Immunization Survey (NIS), solo el 7,4% de los niños de 6 a 23 meses recibieron al menos una dosis de la vacuna antigripal<sup>176</sup>. El análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud de España del año 2001 señala que para los menores de 24 meses solo el 4,3% de los padres refería haber vacunado a su hijo en la campaña anterior.

Principi et al señalan seis posibles obstáculos para el cumplimiento de las recomendaciones en niños<sup>174</sup>: 1) Falta de entendimiento del riesgo que las complicaciones de la gripe pueden tener en los niños. 2) Falta de conocimiento sobre la eficacia que la vacunación anual tiene como prevención primaria. 3) Reacción negativa que produce una vacuna inyectable más a los padres. 4) Necesidad de dar dos dosis en la primovacunación de los menores de 9 años 5) Preocupación sobre posibles efectos adversos. 6) Falta de precisión en las recomendaciones actuales. Este autor señala que la mejora en el conocimiento sobre la gripe entre los padres y los pediatras sería la estrategia más eficaz para aumentar las coberturas entre los niños<sup>176-177</sup>.

## **5.9. La vacunación antigripal en caso de pandemia.**

### **5.9.1. Marco en el que se adoptarán las decisiones de autorización de comercialización de vacunas pandémicas de gripe.**

En el punto 5.6 de este documento se ha revisado el procedimiento que se sigue para modificar las autorizaciones anuales de las vacunas de la gripe, como consecuencia de la deriva antigénica. Si se produjera un cambio antigénico que diera lugar a una pandemia, y como consecuencia circularan nuevos subtipos (H5N1, H5N3, H9N2, etc.), no se podría establecer una vacuna pandémica sobre una variación de las vacunas actualmente autorizadas. Una vacuna pandémica, sería distinta en el número de cepas que se utilizan, en la potencia de la preparación, en el número de dosis que se administren, en la experimentación clínica que se precisa, etc. Además, las actuales vacunas se han autorizado por un procedimiento de reconocimiento mutuo, mientras que es probable que para el establecimiento de vacunas pandémicas se precise de la genética inversa, lo que obligará a realizar las autorizaciones por un procedimiento centralizado.

La semilla que haya que establecer para una vacuna pandémica (H5N1, H5N3, H9N2, H2N2, H7N1, etc.) se podría obtener por alguno de los siguientes procedimientos:

- a. Por reagrupamiento de 6 RNAs de la cepa Puerto Rico y la HA y NA de la nueva cepa, mediante genética inversa y tras modificar el ácido nucleico de la HA para reducir la patogenicidad.
- b. Por reagrupamiento de 6 RNAs de la cepa Puerto Rico y HA y NA de la nueva cepa (no altamente patogénica) mediante:
  - b.1. Genética inversa.
  - b.2. Métodos convencionales.
- c. Tras la selección de un virus adecuado no patogénico y que crece de modo adecuado sin la necesidad de preparar reagrupados.

Por las evidencias que se han ido acumulando, la situación más probable será la “a”, aunque no deben descartarse las otras. Si la alternativa es la “a” o la “b.1.”, la vacuna pandémica se autoriza por un procedimiento centralizado, mientras que si es la “b.2.” o la “c” se podrá hacer por un procedimiento de reconocimiento mutuo ó centralizado a elección del fabricante y todo ello independientemente del tipo de vacuna (atenuada ó inactivada), producida en cultivo celular ó huevo embrionado, y en el caso de la vacuna inactivada, independientemente de que la vacuna sea completa, fraccionada, o de antígenos de superficie.

Desde un punto de vista regulatorio, se han preparado unas recomendaciones para autorizar una vacuna pandémica. En esencia esta constará de dos fases, una consistirá en la autorización de una vacuna de prueba (con cambio antigénico) y que no se pondrá en el mercado, y otra que se iniciará en el momento en que se desarrolle la pandemia, mediante una variación de la anterior. La presentación para la autorización de la vacuna de prueba deberá hacerse de acuerdo con la directriz: “Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorization application, CPMP/VEG/4717/03”, y ello independientemente de si la solicitud se hace por

procedimiento centralizado ó de reconocimiento mutuo. En el caso de que se utilice el procedimiento centralizado, se ha preparado un procedimiento específico, que incluye la segunda fase (Guideline on submission of marketing authorization applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure EMEA/CPMP/VEG/4986/03). En el procedimiento de evaluación intervendrán tres Comités: El JEIF (Joint EMEA Industry Task Force), el ETF (EMEA Task Force) y el EPT (Evaluation Project Team), reuniéndose el primero cuando se declare la fase 0 Nivel 3 de la OMS y los dos últimos cuando se declare por parte de la OMS la fase 1 (anuncio de la pandemia). Las variaciones tendrán en cuenta el Reglamento 1085/2003 de la Comisión y específicamente sus artículos 7 y 8 sobre gripe y situaciones pandémicas.

Si finalmente la solicitud se realiza por el procedimiento de reconocimiento mutuo, se tendrá en cuenta el Reglamento 1084/2003 de la Comisión y sus artículos 7 y 8.

Todos estos procedimientos se han preparado para agilizar al máximo la autorización de vacunas en una situación pandémica. Lo mismo se ha efectuado en el caso del control de la vacuna, ya que en Europa y España está sometida a liberación previa de lotes. Dicha autorización de lotes se realizará de acuerdo con el procedimiento: “OCABR. Independent Laboratory Testing of a Pandemic Influenza Vaccine. July 2004”.

## **5.9.2. Marco de distribución de vacunas.**

Es difícil de predecir el modo en que transcurrirán los hechos. Lo más probable es que tras una utilización de antivirales de modo preventivo y terapéutico en la primera fase de la pandemia, se esté en condiciones de haber producido, controlado y autorizado una vacuna pandémica. La distribución deberá resolver dos problemas. El primero de ellos es fundamentalmente político y organizativo, y afecta a la distribución de vacuna entre países. En este punto se está trabajando en la Unión Europea y en la OMS. El segundo problema es fundamentalmente científico, y aunque en el momento actual se podrían señalar algunos grupos de riesgo, el estudio epidemiológico de las primeras fases de la pandemia, dará claves para adoptar y pulir decisiones en relación con los grupos que deberán vacunarse de modo prioritario.

Respecto del marco en que se muevan las decisiones de movilidad de vacunas entre países, debe decirse que afectará mucho a la disponibilidad de vacunas en España, ya que en nuestro país no existe producción de las mismas.

## **6.- RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE CONSENSO SOBRE EL USO DE ANTIVIRALES Y DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPE EN PEDIATRÍA Y EN EL ADULTO**

### **Recomendaciones de estrategias vacunales frente a la gripe**

#### **1.- Recomendaciones de vigilancia epidemiológica:**

La importancia del conocimiento de la incidencia de la gripe según grupos de edad y estado de salud, de la probabilidad de complicaciones, ingresos y mortalidad, así como

de la verificación del estado vacunal y del conocimiento de las coberturas vacunales según edad y estado de salud orienta las siguientes recomendaciones:

- Seguir ampliando las redes de médicos centinelas y de laboratorios para la vigilancia de la gripe.
- Ampliar los sistemas de registro de vacunación o los estudios de cobertura vacunal para conocer las coberturas vacunales según grupos de edad, profesión y estado de salud y la mejora en las mismas.
- Ampliar los estudios de evaluación de la eficacia, eficiencia, efectividad e impacto en la morbilidad, mortalidad e ingresos hospitalarios, por grupos de edad y de riesgo, con especial interés en la edad pediátrica.

## **2.- Recomendaciones de población diana según nivel de riesgo:**

### **A.- Adultos (> 18 años)**

1.- Personas en las que está demostrado el efecto protector de la vacuna frente a la mortalidad asociada a la gripe, la hospitalización o complicaciones de la gripe:

- Personas mayores > 64 años, especialmente ancianos internados en residencias.
- Enfermos crónicos institucionalizados.
- Personas que, por sus condiciones clínicas, tuviesen aumentado el riesgo de sufrir las complicaciones derivadas de padecer la enfermedad, bien por complicaciones propias de la gripe, bien por la posibilidad de que el padecimiento de la enfermedad gripal pueda descompensar su patología de base: Pacientes con enfermedades crónicas pulmonares o cardiovasculares (incluyendo asma), enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes mellitus), alteraciones renales, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo inmunosupresión debida a la medicación).
- Mujeres gestantes cuyo 2º o 3º trimestre de embarazo coinciden con la temporada gripal.

2.- Personas que trabajan o conviven con adultos o niños de riesgo y que pueden actuar como agentes transmisores de la gripe a las mismas:

- Los trabajadores de la salud: personal médico, de enfermería y cualquier otro personal hospitalario o ambulatorio, incluyendo empleados de instituciones cerradas y otras instituciones para enfermos crónicos.
- Convivientes y cuidadores de personas infectadas por el VIH o de otras personas de alto riesgo de complicaciones de gripe, como enfermedades crónicas pulmonares, cardiovasculares (incluyendo asma), enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes mellitas), alteraciones renales, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo inmunosupresión debida a medicación).

3.- Trabajadores de servicios públicos esenciales como bomberos, policías y profesores.

4.- Personas que viajan al extranjero

Las personas con alto riesgo de complicaciones por la gripe que no fueron vacunados durante el otoño-invierno precedente deberían recibir la vacuna disponible antes de iniciar un viaje:

- A los trópicos en cualquier época del año

- Al hemisferio sur entre abril y septiembre

Las personas de alto riesgo que recibieran la vacuna de la temporada anterior previamente al viaje, se revacunarán durante el otoño-invierno siguiente, con la vacuna actualizada.

#### 5.-Personas infectadas por el VIH

Dado que la gripe puede derivar en una enfermedad grave y con complicaciones y debido a que la vacunación puede dar lugar a la producción de títulos adecuados de anticuerpos, se aconseja la vacunación de estas personas incluyendo las mujeres embarazadas infectadas por VIH.

### **B.- Niños:**

1. Niños de  $\geq 6$  meses de edad que, por sus condiciones clínicas, tuviesen aumentado el riesgo de sufrir las complicaciones derivadas de padecer la enfermedad, bien por complicaciones propias de la gripe, bien por la posibilidad de que el padecimiento de la enfermedad gripal pueda descompensar su patología de base: Pacientes con enfermedades crónicas pulmonares o cardiovasculares (incluyendo asma), enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes mellitus), alteraciones renales, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo inmunosupresión debida a la medicación), niños y adolescentes (6 meses a 18 años) con tratamientos prolongados con aspirina.
2. Niños que conviven con personas de alto riesgo de complicaciones por gripe descritas en apartados anteriores y que actúan como agentes transmisores de la gripe a las mismas, incluyendo los niños que conviven con niños de  $< 6$  meses en los que las vacunas actuales no están indicadas
3. Niños que viajan al extranjero. Los niños con alto riesgo de complicaciones por la gripe que no fueron vacunados durante el otoño-invierno precedente deberían recibir la vacuna disponible antes de iniciar un viaje:
  - a. A los trópicos en cualquier época del año
  - b. Al hemisferio sur entre abril e septiembre

Si recibieron la vacuna de la temporada anterior previamente al viaje, se revacunarán durante el otoño-invierno siguiente, con la vacuna actualizada.

4. Niños infectados por el VIH.

### **3.- Recomendaciones de estrategias de vacunación:**

Las políticas de vacunación antigripal deben de garantizar no sólo la vacunación a las personas en las que está demostrado el beneficio de la vacunación, sino además la cobertura vacunal suficiente de las mismas.

Por el efecto protector de la vacuna frente a complicaciones y muerte asociadas a la gripe, porque el estar vacunados frente a las cepas circulantes en años anteriores así como tener garantizado el suministro y la logística de vacunación operativa, ágil y

eficaz son los primeros mecanismos de actuación ante una posible pandemia se recomienda:

- Deberían establecerse estrategias de identificación de personas no vacunadas y de captación activa con el fin de alcanzar altas coberturas (>80%) en personas institucionalizadas y mayores de 65 años.
- Conseguir altos niveles de vacunación entre los profesionales sanitarios y trabajadores o convivientes de pacientes de alto riesgo, mediante programas de sensibilización y de captación especialmente dirigidas a estos colectivos.
- Abordar estrategias eficaces de vacunación en adultos y niños de riesgo que permitan incrementar los actuales porcentajes de cobertura en estos grupos.

Se deberían establecer programas de vacunación específicos para los pacientes incorporados a programas de seguimiento de patologías crónicas (diabéticos, hipertensos, broncopatas, cardiopatas...) con sistemas de seguimiento activo.

En estos últimos años en algunos países y CCAA se ha establecido como estrategia para aumentar las coberturas vacunales en los grupos de personas de riesgo la disminución del límite inferior de las edades de las campañas de vacunación a los 60, 55 o 50 años, por lo que se deberá estar atento a la eficacia de esta estrategia para su potenciación o modificación.

Deben establecerse estrategias de estímulo activo a la vacunación de los niños con problemas de salud en los servicios de pediatría, con programas específicos de captación de los niños en programas especiales (trasplante, cardiología, endocrinología, cáncer).

#### **4.- Recomendaciones según tipo de vacunas**

Dada la existencia de diferentes niveles de respuesta inmune según el tipo de vacuna o de condicionantes según vía de administración se recomienda:

- 1.- Utilizar de forma preferente el tipo de vacuna que aporta una mejor respuesta inmunológica para cada grupo de edad.
- 2.- Deberá tenerse presente la necesidad de reconsiderar las recomendaciones de uso de las vacunas antigripales en el momento en que se encuentren disponibles las vacunas atenuadas de aplicación intranasal.
- 3.- En caso de déficit o problemas en el suministro de vacunas se valorará la posibilidad de utilizar dosis menores (20%<sup>178</sup>, 40%<sup>179</sup>) de aplicación intradérmica, como una estrategia de optimización de las dosis disponibles en adultos y jóvenes<sup>180</sup>.

## **Recomendaciones para el uso de antivirales contra los virus influenza (antigripales).**

### **Consideraciones generales**

Los antivirales contra los virus Influenza globalmente reducen la gravedad y la duración de la infección causada por virus Influenza A o B; colaboran para controlar brotes de gripe en instituciones cerradas y reducen la diseminación del virus a personas a riesgo de complicaciones graves por gripe y el propio riesgo de complicaciones. En época no pandémica están indicados en determinadas circunstancias (ver indicaciones).

Actualmente, en España están infrautilizados.

Para el tratamiento y profilaxis de la enfermedad causada por un nuevo virus pandémico las reservas se agotarían rápidamente en la primera parte de la pandemia, justo cuando la vacuna no estuviera todavía disponible. Hay que resaltar la importancia de los antivirales en este momento inicial en el que no hay otra arma terapéutica disponible. El previo almacenamiento de la medicación con fines especiales para grupos de población seleccionados por criterios definidos es una solución posible en función de la estabilidad química de los antigripales, las características de cada uno y el coste. No se recomienda su administración masiva a la población<sup>180</sup>.

Los planteamientos de uso e indicaciones de los antivirales en caso de pandemia está siendo objeto de estudio y propuestas desde una base teórica, por los grupos de trabajo de la OMS y de los CDC y de los distintos países, como es el caso de los diversos grupos de trabajo del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de Gripe del Ministerio de Sanidad y Consumo español<sup>181</sup>. Por el nivel de incertidumbre que rodea las recomendaciones citadas y las que se exponen a continuación, deben de ser interpretadas con precaución.

### **Opciones para el uso de antivirales**

Las prioridades pueden ser diferentes en su uso según se trate de un período pandémico o interpandémico.

A las personas a riesgo de complicaciones por la infección por virus Influenza se les debe aconsejar contactar con un profesional sanitario durante las primeras 48 horas de la enfermedad para decidir si deben recibir algún medicamento que acorte la enfermedad y prevenga sus complicaciones. En cualquier caso, es importante resaltar la noción de que la mayoría de los individuos sanos se recuperan de la gripe sin complicaciones.

Cuando se utilizan los antivirales, es necesario establecer mecanismos de monitorización para el correcto uso de estos fármacos, control de su seguridad, seguimiento de las reacciones adversas y de la sensibilidad de las cepas.

## Recomendaciones en caso de pandemia

### *Profilaxis*

Debe diferenciarse la profilaxis pre exposición, con una duración que puede ser ilimitada, y la profilaxis post exposición, de duración definida.

La profilaxis pre exposición es prácticamente imposible realizarla por la gran cantidad de producto que sería necesaria, excepto en personas o circunstancias limitadas, por lo que las recomendaciones se centran en el uso de antigripales en primer lugar como tratamiento y en segundo lugar como profilaxis post exposición.

Se recomienda la *profilaxis postexposición*:

Profilaxis de larga duración (mínimo 4 semanas) en población definida durante la ola de actividad de la pandemia.

Profilaxis en instituciones cerradas durante los brotes (duración habitual de 2 semanas). La profilaxis deben recibirla tanto los vacunados como los no vacunados durante el período de actividad del brote. Se define brote como la aparición de dos o más casos de enfermedad tipo gripe en una unidad cerrada en un período de 48-72 horas, con un diagnóstico confirmado por el laboratorio.

Profilaxis individual durante el período desde la vacunación al desarrollo de la protección (duración entre 2-6 semanas, en función de si se recomiendan una o dos dosis).

Profilaxis individual tras la exposición al virus pandémico (duración de una semana)

La profilaxis *post-exposición* debe ir dirigida a:

Servicios esenciales para atender a la pandemia: personal sanitario, con mayor riesgo tanto de exposición personal como de transmisión a pacientes especialmente vulnerables; personal directamente a cargo de la fabricación y distribución de las vacunas; policías y bomberos<sup>182</sup>.

Personas de alto riesgo de desarrollar complicaciones, hospitalización o muerte por la gripe a fin de disminuir la morbi-mortalidad:

- Personas que vivan en residencias de ancianos, hospitales u otras instituciones cerradas con cuidado de personas con condiciones de inmunodepresión<sup>183</sup>.
- Pacientes con enfermedades cardíacas, asma u otras enfermedades pulmonares crónicas.
- Adultos o niños que requieren seguimiento médico habitual con diabetes, discrasias sanguíneas, enfermedad renal, desórdenes metabólicos, inmunosupresión (incluida infección por VIH-SIDA) y otras enfermedades crónicas.
- Mayores de 65 años.
- Embarazadas: se valorarán los riesgos y beneficios individualmente.

- Niños en tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico (hasta 18 años). Los menores de 1 año no pueden recibir tratamiento antiviral, por lo que puede estar indicado a sus cuidadores.
- Cuidadores de personas de alto riesgo<sup>184,185</sup>.
- Pacientes pediátricos ingresados en instituciones cerradas durante el tiempo de diseminación epidémica, cualquiera que sea su estado de vacunación. Los niños de alto riesgo en estas situaciones deben ser vacunados y en los que necesiten dos dosis de vacuna en primovacuna, se administrará quimioprofilaxis durante 6 semanas (desde la administración de la primera dosis hasta 2 semanas después de la segunda).
- Durante la duración de la epidemia gripal en pacientes pediátricos pertenecientes a grupos de riesgo no inmunizados por contraindicación de la vacuna<sup>186</sup>.

### *Tratamiento*

La utilización de antivirales como tratamiento debe priorizarse en:

- 1) Casos hospitalizados.
- 2) Servicios esenciales.
- 3) Casos no hospitalizados con factores de riesgo:
  - Personas afectadas de una complicación grave de la gripe para las que el tratamiento pueda ser empezado en las primeras 48h de la enfermedad.
  - Tratamiento en caso de brotes epidémicos en instituciones cerradas (guarderías, hospitales) en las que existen pacientes pediátricos, mayores de 1 año de edad, de alto riesgo con síntomas de gripe y con menos de 48 horas de evolución.
  - Personas expuestas en las que la vacuna esté contraindicada. Recordar que la profilaxis previene mejor las complicaciones que el tratamiento.

### **Recomendaciones de antigripales en caso de período interpandémico.**

La vacunación antigripal es siempre la mejor manera de evitar la enfermedad y sus complicaciones.

#### *Profilaxis*

Profilaxis en instituciones cerradas durante los brotes (duración habitual de 2 semanas).

Profilaxis individual en personas de alto riesgo durante el período desde la vacunación al desarrollo de la protección (duración 2 semanas).

#### *Tratamiento*

Personas afectadas de una complicación grave de la gripe para las que el tratamiento pueda ser empezado en las primeras 48h de la enfermedad.

Personas expuestas en las que la vacuna esté contraindicada. Recordar que la profilaxis previene mejor las complicaciones que el tratamiento<sup>187</sup>.

En la **Tabla 13** se resumen la utilización de los antigripales.

### **Otras recomendaciones.**

La evidencia para el tratamiento de la gripe con medidas como el reposo o la bebida abundante de líquidos está basada fundamentalmente en opiniones de expertos<sup>188</sup>.

El consumo de vitamina C, la utilización de hierbas chinas y otros productos herbales como la echinacea<sup>189</sup> han demostrado producir una leve mejoría en infecciones respiratorias<sup>190</sup>, aunque no en la infección por virus Influenza.

No existen trabajos que demuestren que el control de la fiebre acorte la duración de la enfermedad, aunque esta medida disminuye los síntomas del paciente, e incluso es un tema controvertido. Se suele administrar paracetamol o ibuprofeno en función de la edad, peso y características del paciente.

La administración de ácido acetilsalicílico está contraindicada en menores de 18 años por el riesgo de aparición del síndrome de Reye.

Para evitar la transmisión de la enfermedad se ha demostrado la efectividad del lavado de manos tanto del cuidador como del enfermo si están sucias de secreciones o tras el contacto con el enfermo, así como del uso de los guantes de un solo uso, el uso de pañuelos y toallas desechables para el manejo de las secreciones.

### **Conclusiones**

En caso de una nueva pandemia y debido a la más que probable ausencia de una vacuna eficaz durante las primeras fases, los fármacos antigripales serán de gran utilidad tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis durante la primera ola pandémica. En la actualidad, los diferentes países, a través de sus autoridades sanitarias, están concretando las condiciones de utilización, a través de sus planes de preparación frente a una nueva pandemia de gripe. En estos debe darse respuesta a: fármacos a utilizar, pautas de tratamiento y quimioprofilaxis, disponibilidad, almacenamiento preventivo de grandes cantidades de estos fármacos o sus precursores, grupos de población prioritarios, monitorización de la selección de variantes resistentes y control y seguimiento de los efectos adversos.

Finalmente, es importante destacar que para la instauración de una correcta quimioprofilaxis, y en su caso tratamiento, es necesario establecer una adecuada vigilancia epidemiológica y un diagnóstico rápido y eficaz. No hay que olvidar que no todos los antigripales poseen el mismo espectro de actividad frente a los virus de la gripe A y B, y que estos no son activos frente a otros virus causantes de infección respiratoria aguda.

### Tabla 13.- Opciones de tratamiento de los antigripales

NA: No autorizado.

FDA: Food and Drug Administration

&La duración de la profilaxis será en función de los diferentes supuestos contemplados, siempre con la duración menor posible para disminuir la posibilidad de aparición de resistencias.

+Rimantadina: se debe reducir la dosis a 100mg/24h en personas con disfunción hepática severa o con aclaramiento de creatinina <10ml/24h.

Se debe observar cuidadosamente a las personas con alteración renal o hepática.

\*Oseltamivir dosis en niños: <15kg: 30mg/12h; 15-23kg: 45mg/12h; 23-40kg: 60mg/12h; >40kg:76mg/12h

\$ Zanamivir se administra de forma inhalada y puede empeorar determinados procesos broncopulmonares, como el asma. Conviene realizar un entrenamiento

Tratamientos Alternativos	Edad (años)	Edad	Edad	Edad	Edad	Edad	Comienzo tto	Cepas sensibles	Categoría gestación
Gripe	1-6	7-9	10-12	13-64	>65				FDA
Amantadina	5mg/kg/24h	5mg/kg/24h	100mg/12 h	100mg/12 h	<100mg/día	2 días desde	A (virus A H5N1 es resistente a la amantadina)	C2	
tratamiento	hasta 150mg en 2 dosis	hasta 150mg en 2 dosis	3-5 días ó 48 h tras desaparecer síntomas	3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas	3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas	2 días desde el comienzo			
Amantadina	5mg/kg/24h	5mg/kg/24h	100mg/12 h	100mg/12 h	<100mg/día	Tras contacto	A (virus A H5N1 es resistente a la amantadina)	C2	
Profilaxis&	hasta 150mg en 2 dosis	hasta 150mg en 2 dosis	3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas	3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas	3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas				
Rimantadina	NA	NA	NA	100mg/12h	100mg/24h	2 días desde	A	C2	
tratamiento				3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas	3-5 días ó 24-48 h tras desaparecer síntomas	2 días desde el comienzo			
Acorta la enfermedad				+	+				
1-2 días									

Rimantadina	5mg/kg/24h	5mg/kg/24h	100mg/12 h	100mg/12 h	100mg/24h	Tras contacto	A	C2
Profilaxis&	hasta 150mg en 2 dosis	hasta 150mg en 2 dosis	+	+				
Osetamivir	Dosis* máxima	Dosis* máxima	Dosis* máxima	75mg/12h	75mg/12h	2 días desde el comienzo	A/B	C2
tratamiento	75mg/12h	75mg/12h	75mg/12h	5 días	5 días			
Acorta la	5 días	5 días	5 días					
enfermedad								
1-2 días								
Osetamivir	NA	NA	NA	75mg/24h	75mg/24h	Tras contacto	A/B	C2
Profilaxis&								
Zanamivir\$	NA	10mg/12h	10mg/12h	10mg/12h	10mg/12h	2 días desde el comienzo	A/B	C2
tratamiento								
Zanamivir\$	NA	NA	NA	NA	NA	No indicado		C2
Profilaxis								

## Bibliografía

---

<sup>1</sup> Lamb, R.A. & Krug, R.M. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. in *Fields Virology*, 4th ed. (eds. Knipe, D.M. & Howley, P.M.) 1487–1531 (Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001).

<sup>2</sup> Chen, W., Calvo, P.A., Malide, D., Gibbs, J., Schubert, U., Bacik, I., y cols . A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature Med* 2001; 1306–1312.

<sup>4</sup> *Virus Taxonomy. VII Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (2000). Ed. V.Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carsten EB, Estes MK, Lemon SM, y col. Academic Press (New York).

<sup>5</sup> R. A. M. Fouchier, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B, Osterhaus ADME. . Characterization of a Novel Influenza A Virus Hemagglutinin Subtype (H16) Obtained from Black-Headed Gulls. *J. Virol* 2005; 79: (5): 2814–2822.

<sup>6</sup> Domingo E, Holland J. J. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 1997; 51:151-178.

<sup>7</sup> Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol*. 1998 Sep;72(9):7367-73.

<sup>8</sup> Kawaoka, Y., Krauss, S., and Webster, R. G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989; 63: 4603-4608

<sup>9</sup> Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*. 1997; 275(5307):1793-1796.

<sup>10</sup> Webster, R. G., Bean, W. J., Gorman, O. T., Chambers, T. M., and Kawaoka, Y. Evolution and ecology of influenza A viruses in ducks. *Virology* 1992; 84, 268-278.

<sup>11</sup> Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1): 129-149.

<sup>12</sup> Pérez-Breña P, Casas I: Infecciones producidas por los virus de la gripe aviar A (H5N1) en las poblaciones de aves del sudeste asiático y en la especie humana. (2004).. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (7): 412-418.

<sup>13</sup> Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, Pham TS, y cols. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 18: 350(12):1179-1188.

- 
- <sup>14</sup> Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, y cols. Probable Person-to-person Transmisión of Avian Influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352(4): 333-340
- <sup>15</sup> Iwatsuki-Horimoto K, Kanazawa R, Sugii S, Kawaoka Y, Horimoto T. The index influenza A virus subtype H5N1 isolated from a human in 1997 differs in its receptor-binding properties from a virulent avian influenza virus. *J Gen Virol.* 2004; 85: 1001-1005.
- <sup>16</sup> Rodríguez Torres A, Ortiz de Lejarazu R, Castrodeza J. Gripe. En *Medicina Interna de Farreras/Rozman*. Ediciones Elsevier S.A. Madrid (España) 15ª edición. 2004. Pags. 2490-2496.
- <sup>17</sup> Claas EC, Osterhaus AD, Van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA et al. Human influenza A (H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-477.
- <sup>18</sup> Chen J, Lee KH, Steinhauer DA, StevensDJ, Skehel JJ, Wiley DC. Structure of the hemmagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell* 1998; 95: 409-417.
- <sup>19</sup> Wright PF, Ross KB, Thompson J, Karzon DT. Differing virulence of H1N1 and H3N2 influenza strains. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 814-819.
- <sup>20</sup> Monto AS, Koopman JS, Longini IM. The Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 811-822.
- <sup>21</sup> Rott R, Klenk HD, Nagai Y, Tashiro M. Influenza viruses, cell enzymes and pathogenicity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 516-519.
- <sup>22</sup> Treanor JJ. Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. Pags. 2060-2085.
- <sup>23</sup> Ziegler T, Cox NJ. Influenza viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Sfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editores. *Manual of Clinical Microbiology* 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 1999. Pags. 928-935.
- <sup>24</sup> Nicholson KG. Human Influenza. En *Textbook of Influenza*, Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ eds. Blackwell Science 1998. Pags.219-264.
- <sup>25</sup> Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362:1733–1745.
- <sup>26</sup> WHO (2002). WHO manual on animal influenza diagnosis and surveillance. Geneva, World Health Organization (document WHO/CDS/CSR/NCS/2002.5, available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/whocdscsrnocs2002.5.pdf>).
- <sup>27</sup> Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53:1-40.

- 
- <sup>28</sup> Tominack RL, Hayden FG. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 459-478.
- <sup>29</sup> Nicholson KG, Wiselka MJ. Amantadine for influenza A. *BMJ* 1991; 302: 425-426.
- <sup>30</sup> Wintermeyer SM, Nahata MC. Rimantadine: a clinical perspective. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 299-310.
- <sup>31</sup> Guay DRP. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994; 5: 8-19.
- <sup>32</sup> Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176:119-130
- <sup>33</sup> Suzuki H, Saito R, Oshitani H. Excess amantadine use and resistant viruses. *Lancet* 2001; 358:1910.
- <sup>34</sup> Gubareva LV, Kaiser L, Hayden KJ. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-835.
- <sup>35</sup> Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. *Drugs* 2002; 62: 71-106.
- <sup>36</sup> Bardsley-Elliott A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999; 58: 851-860.
- <sup>37</sup> Zambon M, Hayden FG. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Res* 2001; 49:147-156.
- <sup>38</sup> Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-35.
- <sup>39</sup> Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families: Zanamivir Family Study Group. *New Eng J Med* 2000; 343:1282-1289.
- <sup>40</sup> Peters PH, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-1031.
- <sup>41</sup> Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I. Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of anti-haemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(suppl 1): 51-58.
- <sup>42</sup> Glezen WP, Couch RB. Influenza viruses. En: Evans AS, Kaslow RA, editores. *Viral infections of humans* (4<sup>a</sup> ed). Nueva York: Plenum Medical Book, 1997. Pags. 473-505.

- 
- <sup>43</sup> Morens DM, Rash VM. Lessons from a nursing home outbreak of influenza A. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 275-280.
- <sup>44</sup> Klimov A, Simonsen L, Fukuda K, Cox N. Surveillance and impact of influenza in the United States. *Vaccine* 1999; 17: S42-S46.
- <sup>45</sup> Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17 (Suppl): S3-S10.
- <sup>46</sup> Kohn MA, Farley JA, Sundin D, Tapia R, McFarland LM, Arden NH. Three summertime outbreaks of influenza type A. *J Infect Dis* 1995; 172: 246-249.
- <sup>47</sup> Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181: 831-837.
- <sup>48</sup> Baker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 798 - 813.
- <sup>49</sup> Rodríguez-Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003. Pags. 331-362.
- <sup>50</sup> Potter CW. Influenza. En: Zuckerman AJ, Banatrala JE, Pattison JR, editores. Chichester: John Wiley & Sons, 2004. Pags. 271-297.
- <sup>51</sup> Tam TWS. Preparing for influenza epidemics and pandemics in the new millennium. *Can J Public Health* 1999; 90: 293-295.
- <sup>52</sup> Kendal AP, Goldfield M, Noble GR, Dowdle WR. Identification and preliminary analysis of swine influenza-like virus isolated during an influenza outbreak at Fort Dix, New Jersey. *J Infect Dis* 1977; 136(Suppl): 381-385.
- <sup>53</sup> PHLS Communicable Diseases Surveillance Centre. Influenza A virus subtype H5N1 infection in Hong Kong - update- *Commun Dis Rep Wkly* 1998; 8: 15-16.
- <sup>54</sup> Peiris M, Yuen K, Leng CW et al. Human infection with H9N2. *Lancet* 1999; 354: 916.
- <sup>55</sup> Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, vanderHart H, Vennema H et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human being during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-593.
- <sup>56</sup> Whiting P, Joseph CA, Zambon M, Nunn M, Fleming D, Watson JM. Influenza activity in England and Wales: October 1998 to June 1999. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 273-279.
- <sup>57</sup> Monto AS, Ohmit SE, Margulies JR, Talsma A. Medical practice-based influenza surveillance: viral prevalence and assessment of morbidity. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 502 - 506.

- 
- <sup>58</sup> Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1065-1068.
- <sup>59</sup> Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, Kainulainen L, Puhakka T, Jartti T, Toikka P, Lehtinen P, Routi T, Juven T. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004; 190: 1369-1373.
- <sup>60</sup> Griffin MR, Coffey CS, Neuzil KM, Mitchel EF Jr, Wright PF, Edwards KM. Winter viruses: influenza and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1229-1236.
- <sup>61</sup> Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-864.
- <sup>62</sup> Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 550-555.
- <sup>63</sup> Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-231.
- <sup>64</sup> Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, Black S, Shinefield H, Fukuda K. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-239.
- <sup>65</sup> Sugaya N, Mitamura K, Nirasawa M, Takahashi K. The impact of winter epidemics of influenza and respiratory syncytial virus on paediatric admissions to an urban general hospital. *J Med Virol* 2000; 60: 102-106.
- <sup>66</sup> Sullivan KM, Monto AS, Longini IM Jr. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Public Health* 1993; 83: 1712-1716.
- <sup>67</sup> Menec V, Black C, MAcWilliam L, Aoki FY. The impact of influenza-associated respiratory illness on hospitalizations, physician visit, emergency room visit, and mortality. *Can J Public Health* 2003; 94: 59-63.
- <sup>68</sup> Upshur RE, Goel V. Measuring the impact of influenza on the hospital admission rates of the elderly in Ontario: a five-year admission rate analysis, 1988-1993. *Can J Public Health* 2000; 91: 144-147.
- <sup>69</sup> Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-186.
- <sup>70</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza-Associated Deaths Reported Among Children Aged <18 Years - United States, 2003--04 Influenza Season. *MMWR* 2004; 52: 1286-1288.

- 
- <sup>71</sup> Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Dittus RS, Griffin MR. Influenza and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 761-767.
- <sup>72</sup> Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 441-446.
- <sup>73</sup> Whimbey E, Elting LS, Couch RB, Lo W, Williams L, Champlin RE, Bodey GP. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 437-440.
- <sup>74</sup> Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094-1102.
- <sup>75</sup> Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 492-502.
- <sup>76</sup> Ashley J, Smith T, Dunnel K. Death in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989/90. Office of Population Censuses and Surveys. London: HM Stationary Office, 1991; 65: 16-20.
- <sup>77</sup> WHO. Influenza vaccines. Recommendations for the use of inactivated influenza vaccines and other preventive measures. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 281-288.
- <sup>78</sup> Collins SD. Review and study of illness and medical care with special reference to long-time trends. *Publ Health Monogr* 1957; 48: 1-86.
- <sup>79</sup> WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. World Health Organization: Geneva, 2000, WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
- <sup>80</sup> WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 season. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79: 88-92.
- <sup>81</sup> Snacken R, Bensadon M, Strauss A. The CARE Telematics Network for the surveillance of influenza in Europe. *Meth Inform Med* 1995; 34: 518-522.
- <sup>82</sup> Snacken R, Manuguerra JC, Taylor P. European Influenza Surveillance Scheme on the Internet. *Methods Inf Med* 1998;37:266-70. <http://www.eiss.org/index.cgi>
- <sup>83</sup> WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic. Geneva, Switzerland. 16-18 March 2004. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/consultation/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/)
- <sup>84</sup> Avian influenza: assessing the pandemic threat. WHO Geneva, Switzerland. JANUARY 2005. WHO//CDS/2005.29. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO\\_CDS\\_2005\\_29/en/](http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/)

- 
- <sup>85</sup> Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2003-2004. Sistemas centinela. Boletín Epidemiológico Semanal 2004; 12: 113-114.
- <sup>86</sup> Salk JE, Menke WJ, Francis T. A clinical, epidemiological and immunological evaluation of vaccination against epidemic influenza. *A J Hy* 1945; 42: 57-93.
- <sup>87</sup> The total influenza vaccine failure of 1947 revisited: major intrasubtypic antigenic change can explain failure of vaccine in a post-World War II epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Aug 6;99(16):10748-52. Epub 2002 Jul 22. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 21;100(2):764.
- <sup>88</sup> Ulmer JB. Influenza DNA vaccines. *Vaccine* 2002; 20 (suppl 2): 574-576.
- <sup>89</sup> Johansson BE, Price PM, Kilbourne ED. Purified influenza virus hemagglutinin and neuraminidase produced in insect larvae by baculovirus recombinants. *Vaccine* 1995; 13: 841-845.
- <sup>90</sup> Maassab HF, De Border DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine* 1985; 3: 355-369.
- <sup>91</sup> Wright PF, Johnson PR, Karzon DT. Clinical experience with live, attenuated vaccines in children. In Kendal AP, Patriarca PA (eds). *Option for the control of influenza*. New York, Alan R Liss, 1986. Pags. 243-253.
- <sup>92</sup> Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*. 2 ed. London: BMJ Publishing Group; 2001.
- <sup>93</sup> Puig-Barbera J, Marquez CS. Efectividad de la vacunacion antigripal en los ancianos. Una revision critica de la bibliografia. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 645-648.
- <sup>94</sup> Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20: 1831-1836.
- <sup>95</sup> Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-527.
- <sup>96</sup> Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030.
- <sup>97</sup> Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001269.
- <sup>98</sup> Villari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine* 2004; 22: 3475-3486.
- <sup>99</sup> Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000364.

- 
- <sup>100</sup> Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002733.
- <sup>101</sup> Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 253-271.
- <sup>102</sup> Englund J, Glezen WP, Piedra PA. Maternal immunization against viral disease. *Vaccine* 1998; 16: 1456-1463.
- <sup>103</sup> Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979; 140: 141-146.
- <sup>104</sup> Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142: 844-849.
- <sup>105</sup> Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 335-341.
- <sup>106</sup> Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 430-433.
- <sup>107</sup> Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB, Levandowski RA. Influenza Vaccine- Inactivated. In: Plotkin S, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia, PA: Saunders, 2004. Pags. 339-370.
- <sup>108</sup> Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 274-280
- <sup>109</sup> Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine* 2001; 19: 3472-3475.
- <sup>110</sup> Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003; 49: 177-184.
- <sup>111</sup> Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine* 1999; 17: 99-104.
- <sup>112</sup> Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Perez HS, Belenguer VA, Gonzalez VD. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine* 2004; 23: 283-289.

- 
- <sup>113</sup> Negri E; Colombo C; Giordano L; Groth N; Apolone G; La Vecchia C. Influenza Vaccine in Healthy Children: a Meta-Analysis. *Vaccine* 2005; 23(22): 2851-2861.
- <sup>114</sup> Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365(9461): 773-780.
- <sup>115</sup> American Lung Association Asthma Research Centers. The Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Adults and Children With Asthma. *N Engl. J Med* 2001; 345: 1529-1536.
- <sup>116</sup> Kramarz, P.; Destefano, F.; Gargiullo, P. M.; Chen, R. T.; Lieu, T. A.; Davis, R. L.; Mullooly, J. P.; Black, S. B.; Shinefield, H. R.; Bohlke, K.; Ward, J. I.; Marcy, S. M. Does Influenza Vaccination Prevent Asthma Exacerbations in Children? *J Pediatr* 2001; 138: 306-310.
- <sup>117</sup> Principi, N.; Esposito, S.; Gasparini, R.; Marchisio, P.; Crovari, P. Burden of Influenza in Healthy Children and Their Households. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1002-1007.
- <sup>118</sup> Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005; 23(13):1540-1548.
- <sup>119</sup> Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM Jr, Nizam A, Ciuryla V, Oster G. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005; 23(10): 1284-1293.
- <sup>120</sup> Reichert, T. A.; Sugaya, N.; Fedson, D. S.; Glezen, W. P.; Simonsen, L.; Tashiro, M. The Japanese Experience With Vaccinating Schoolchildren Against Influenza. *N Engl J Med* 2001; 344: 889-896.
- <sup>121</sup> Hurwitz, E. S.; Haber, M.; Chang, A.; Shope, T.; Teo, S.; Ginsberg, M.; Waecker, N.; Cox, N. J. Effectiveness of Influenza Vaccination of Day Care Children in Reducing Influenza-Related Morbidity Among Household Contacts. *JAMA* 2000; 284: 1677-1682.
- <sup>122</sup> Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292 (11):1333-1340.
- <sup>123</sup> Heikkinen, T.; Ruuskanen, O.; Waris, M.; Ziegler, T.; Arola, M.; Halonen, P. Influenza Vaccination in the Prevention of Acute Otitis Media in Children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 445-448.
- <sup>124</sup> Clements, D. A.; Langdon, L.; Bland, C.; Walter, E. Influenza A Vaccine Decreases the Incidence of Otitis Media in 6- to 30-Month-Old Children in Day Care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-1117.
- <sup>125</sup> Szucs TD. Influenza. The role of burden-of-illness research. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 (Suppl 1): 27-32.

---

<sup>126</sup> Szucs TD The socio-economic burden of influenza. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl B):11-15.

<sup>127</sup> Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD. A pharmacoeconomic model for the treatment of influenza. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 (Suppl 1): 73-84.

<sup>128</sup> Smith AP, Thomas M, Brockman P, Kent J, Nicholson KG. Effect of influenza B virus infection on human performance. *BMJ* 1993; 306(6880): 760-761.

<sup>129</sup> Postma MJ, Jansema P, van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC, de Jong-van den Berg LT. Pharmacoeconomics of influenza vaccination for healthy working adults: reviewing the available evidence. *Drugs* 2002; 62(7): 1013-1024.

<sup>130</sup> Postma MJ, Baltussen RM, Heijnen ML, de Berg LT, Jager JC. Pharmacoeconomics of influenza vaccination in the elderly: reviewing the available evidence. *Drugs Aging* 2000; 17(3): 217-227.

<sup>131</sup> Postma MJ, Bos JM, van Gennep M, Jager JC, Baltussen R, Sprenger MJ. Economic evaluation of influenza vaccination. Assessment for The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1999;16 (Suppl 1): 33-40.

<sup>132</sup> Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine* 2005; 23(8): 1004-1014.

<sup>133</sup> White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999;103: 73

<sup>134</sup> Cohen G, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106: 973-976.

<sup>135</sup> Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001; 108: 24.

<sup>136</sup> Principi, N.; Esposito, S. Are We Ready for Universal Influenza Vaccination in Paediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 75-83.

<sup>137</sup> Neuzil, K. M.; Dupont, W. D.; Wright, P. F.; Edwards, K. M. Efficacy of Inactivated and Cold-Adapted Vaccines Against Influenza A Infection, 1985 to 1990: the Pediatric Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 733-740.

<sup>138</sup> Hoberman, A.; Greenberg, D. P.; Paradise, J. L.; Rockette, H. E.; Lave, J. R.; Kearney, D. H.; et al. Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccine in Preventing Acute Otitis Media in Young Children: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290: 1608-1616.

- 
- <sup>139</sup> Principi, N.; Esposito, S.; Marchisio, P.; Gasparini, R.; Crovari, P. Socioeconomic Impact of Influenza on Healthy Children and Their Families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S207-S210.
- <sup>140</sup> Nichol, K. L. The Efficacy, Effectiveness and Cost-Effectiveness of Inactivated Influenza Virus Vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1769-1775.
- <sup>141</sup> Cohen, G. M.; Nettleman, M. D. Economic Impact of Influenza Vaccination in Preschool Children. *Pediatrics* 2000; 106>: 973-976.
- <sup>142</sup> Luce, B. R.; Zangwill, K. M.; Palmer, C. S.; Mendelman, P. M.; Yan, L.; Wolff, M. C.; Cho, I.; Marcy, S. M.; Iacuzio, D.; Belshe, R. B. Cost-Effectiveness Analysis of an Intranasal Influenza Vaccine for the Prevention of Influenza in Healthy Children. *Pediatrics* 2001; 108: E24.
- <sup>143</sup> Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Reduction of the Influenza Burden in Children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-1252.
- <sup>144</sup> Turner, D.; Wailoo, A.; Nicholson, K.; Cooper, N.; Sutton, A.; Abrams, K. Systematic Review and Economic Decision Modelling for the Prevention and Treatment of Influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7: iii-xiii, 1.
- <sup>145</sup> SEMFYC. Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud. Recomendaciones en [http://www.papps.org/recomendaciones/01\\_recomendaciones.pdf](http://www.papps.org/recomendaciones/01_recomendaciones.pdf). (consultado 1 marzo 2005)
- <sup>146</sup> ICSI:Health care guidelinesfor patients and families en: <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=182&itemID=703> (consultado 1 marzo 2005)
- <sup>147</sup> European Influenza Surveillance Scheme (EISS). Table of influenza vaccination recommendations in Europe. <http://www.eiss.org/html/vaccination.html> (consultado el 13 de marzo 2005)
- <sup>148</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo. [http://www.msc.es/Diseno/enfermedadesLesiones/enfermedades\\_transmisibles.htm](http://www.msc.es/Diseno/enfermedadesLesiones/enfermedades_transmisibles.htm). (consultado 1 marzo 2005).
- <sup>149</sup> Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2004-2005. *RMTC* 2004 :30(DCC-3) :1-32.
- <sup>150</sup> Guerin N. Assessing immunization coverage: how and why? *Vaccine* 1998; 16: S81-S83.
- <sup>151</sup> LeBaron CW, Chaney M, Baughman AL, Dini EF, Maes E, Dietz V, et al. Impact of measurement and feedback on vaccination coverage in public clinics, 1988-1994. *JAMA* 1997; 277: 631-635.
- <sup>152</sup> WHO. Global agenda on influenza – adopted version. Part I. *Weekly Epidemiol Rec* 2002; 77: 179-182.

---

<sup>153</sup> WHO. Adoption of Global agenda on influenza – Part II. *Weekly Epidemiol Rec* 2002; 77: 191-195.

<sup>154</sup> van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21: 1780-1785.

<sup>155</sup> Kroneman M, Paget WJ, van Essen GA. Influenza vaccination in Europe: an inventory of strategies to reach target populations and optimise vaccination uptake. *Euro Surveill* 2003; 8:130-138.

<sup>156</sup> CDC. Racial/ethnic disparities in influenza and pneumococcal vaccination levels among persons aged > or =65 years-United States, 1989-2001. *MMWR* 2003; 52: 958-962.

<sup>157</sup> Russell ML. Denominators for estimation of influenza vaccine coverage among high risk persons aged 15 to 64 years. *Can J Public Health* 1996; 87: 301-304.

<sup>158</sup> Jimenez-Garcia R, Mayo Montero E, Hernandez Barrera V, Sierra Moros MJ, Pachon del Amo I, Carrasco Garrido P, Martinez-Hernandez D et al. Evolution of anti-influenza vaccination coverage in Spain from 1993 to 2001. *Vaccine* 2005; 23(22): 2844-2850.

<sup>159</sup> Garcia de Codes Ilario A, Arrazola Martinez Mdel P, de Juanes Pardo JR, Sanz Gallardo MI, Jaen Herreros F, Lago Lopez E. [Influenza vaccination in healthcare workers. Strategies to achieve compliance in a general hospital]. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(14): 532-534.

<sup>160</sup> Elorza Ricart JM, Campins Marti M, Martinez Gomez X, Allepuz Palau A, Ferrer Gramunt E, Mendez-Aguirre Guitian M. [Influenza vaccine and health-care workers: strategies to achieve compliance in a tertiary hospital]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(12): 451-452.

<sup>161</sup> Mulet Pons MJ, Sarrion Ferre MT, Barea Montoro A, Marin Rueda N, Blanquer Gregori JJ, Melchor Penella MA. [Evaluation of the completion of influenza vaccination.]. *Aten Primaria* 1995;16: 423-427.

<sup>162</sup> Gene J, Espinola A, Cabezas C, Boix C, Comin E, Martin A, et al. Do knowledge and attitudes about influenza and its immunization affect the likelihood of obtaining immunization? *Fam Pract Res J* 1992; 12: 61–73.

<sup>163</sup> Jimenez R, Larrauri A, Carrasco P, Esteban J, Gomez-Lopez LI, Gil A. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50-64 years. *Vaccine* 2003; 21: 3550-3555.

<sup>164</sup> Sarria-Santamera A, Timoner J. Influenza vaccination in old adults in Spain. *Eur J Public Health* 2003; 13: 133-137.

<sup>165</sup> Puig-Barbera J, Ors Zarzoso P, Vilchez Pena C, Lloria Paes F. [Impact of various strategies on the rates of flu vaccination in the elderly] *Aten Primaria* 1999; 23(6): 339-345.

- 
- <sup>166</sup> Pena-Rey I, Perez-Farinos N, Sarria-Santamera A. Factors associated with influenza vaccination among elderly Spanish women. *Public Health* 2004 ;118(8): 582-587.
- <sup>167</sup> Schwarz Chavarri H, Pedrera Carbonell V, Ortuno Lopez JL, Orozco Beltran D, Gil Guillen V, Pastor Climent MA. Influence of physician and physician list characteristics on influenza vaccination rates in older people in a health care area in the community of Valencia, Spain. *Aten Primaria* 2004; 34(7): 336-342.
- <sup>168</sup> Tacken M, Braspenning J, Spreeuwenberg P, van den Hoogen H, van Essen G, de Bakker D, Grol R. Patient characteristics determine differences in the influenza vaccination rate more so than practice features. *Prev Med* 2002; 35: 401-406.
- <sup>169</sup> Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population. *Vaccine* 1997; 15: 317-320.
- <sup>170</sup> Nichol KL, Zimmerman R. Generalist and subspecialist physicians' knowledge, attitudes, and practices regarding influenza and pneumococcal vaccinations for elderly and other high-risk patients: a nationwide survey. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2702-2708.
- <sup>171</sup> Nichol KL, MacDonald RM, Hauge M: Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behavior among high-risk adults. *J Gen Intern Med* 1996; 1: 673-677.
- <sup>172</sup> Hak E, Hermens RP, Hoes AW, Verheij TJ, Kuyvenhoven MM, van Essen GA. Effectiveness of a co-ordinated nation-wide programme to improve influenza immunisation rates in The Netherlands. *Scand J Prim Health Care* 2000;18: 237-241.
- <sup>173</sup> Centers for Disease Control and Prevention: Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR* 1999; 48: 1-16.
- <sup>174</sup> Principi N, Esposito S, Pediatric influenza prevention and control. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4): 574-580.
- <sup>175</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated influenza vaccination coverage among adults and children--United States, September 1-November 30, 2004. *MMWR* 2004 17; 53(49): 1147-1153.
- <sup>176</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. Childhood influenza-vaccination coverage---United States, 2002--03 influenza season. *MMWR* 2004; 53: 63.
- <sup>177</sup> WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8 Disponible en: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_RMD\\_2004\\_8/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/) Accedido en enero 2004.

- 
- <sup>178</sup> Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, Villar CP, Glenn GM. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351: 2295-2301.
- <sup>179</sup> Belshe RB, Newman FK, Cannon J, Duane C, Treanor J, Van Hoecke C et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004; 351: 2286-2294.
- <sup>180</sup> La Montagne JR, Fauci AS. Intradermal influenza vaccination- Can less be more?. *N Engl J Med* 2004; 351: 2330-2332.
- <sup>181</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de Gripe. Madrid. Mayo 2005 (Documento interno)
- <sup>182</sup> Centers for Disease Control and Prevention). Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002; 51(RR03): 1–31.
- <sup>183</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for influenza: background information for clinicians; 2003, December 16. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2003.
- <sup>184</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53(RR 06): 1–40.
- <sup>185</sup> Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-754.
- <sup>186</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines & Recommendations. Influenza antiviral medications: interim chemoprophylaxis and treatment guidelines; 2003, December 17. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2003.
- <sup>187</sup> Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for Preventing Health-Care--Associated Pneumonia 2003. *MMWR* 2004; 53(RR03); 1-36.
- <sup>188</sup> Uyeki T, Winqvist A. Influenza. *Clinical Evidence* 2001; 6: 550–556.
- <sup>189</sup> Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2004; 164(11): 1237-1241.
- <sup>190</sup> Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD001831.