

## Informe Area Farmacológica



*Prof. Dr. Héctor Buschiazzo  
Dr. Martín Cañás*

### Gripe y vacunas

Dadas las características de dominio público sobre los casos de gripe en Europa el año pasado y teniendo en cuenta que durante los próximos días aumentarán los casos de gripe en nuestro país, es preciso recordar que:

- La gripe es una enfermedad febril generalmente autolimitada, producida por virus de la influenza A, B ó C, cuyo período de incubación es de tres a cinco días.
- Este virus tiene cambios antigénicos o mayores cada 10 años o más y cambios menores o tendencias antigénicas todos los años.
- El síndrome gripal es el cuadro más típico y frecuente no complicado, que se presenta con síntomas como fiebre, cefalea, mialgias y decaimiento general, acompañado de escalofríos. Asimismo, típicamente, a lo largo del proceso, se asocian trastornos respiratorios de las vías altas.
- La enfermedad es potencialmente grave, especialmente en pacientes crónicos y/o mayores de 65 años. En la edad pediátrica el riesgo de neumonía y bronquiolitis varía entre el 0,2% y el 25%.

El informe del Grupo colaborativo de vigilancia epidemiológica de la gripe en Argentina 1999 muestra que en los Hospitales centinela pediátricos sobre 328 muestras estudiadas de pacientes menores de 5 años internados, fueron positivos para virus influenza A el 5 % y B el 2%. En pacientes ambulatorios menores de 5 años sobre 66 muestras fueron positivas para influenza A 14% y para B 1%. <sup>(1)</sup>

### Medidas de prevención y control

Las vacunas contra el virus Influenza son usualmente trivalentes de tipos A y B, cuya formulación debe estar directamente relacionada con el tipo y subtipo del virus que circula en la región. Así, se favorece una respuesta inducida específica.

Otro de los aspectos que han determinado el seguimiento continuo de estas variaciones, a través de un fuerte soporte de los resultados de laboratorio, es que también pueden

presentarse modificaciones «grandes» del virus. Estos cambios son severos y llevan a la modificación total del Antígeno H o N, o a ambos, generando nuevos subtipos. Dado que la población expuesta a estas variantes es virgen a la misma, las consecuencias pueden ser importantes y devenir en pandemias no previsibles.

Incluso, las nuevas cepas pueden resultar del reagrupamiento genético de cepas diferentes o de sus parentales. También pueden provenir de múltiples huéspedes mamíferos o de aves susceptibles a dichos virus, como en las pandemias ocurridas entre 1918 y 1919, en la de 1947 (con prevalencia H1 N1), en la de gripe asiática de 1957 (subtipos H2N2) y en la de 1968 en Hong Kong (H3N2). Todos estos casos han permitido aumentar el conocimiento de la patología y sus consecuencias.<sup>(2)</sup>

## **VACUNAS CONTRA LA GRIPE**

Actualmente, la utilización de vacunas es, sin duda, el mecanismo elegido para la prevención y protección de la comunidad. La vacuna ideal sería aquella que no requiriera inyecciones y que pudiera determinar una protección duradera, pero esto no se ha conseguido hasta hoy. Las características de variabilidad de los virus son quizás las que más determinan la necesidad de vacunas de administración anual, en concordancia con las cepas circulantes apropiadas.<sup>(2)</sup>

Basada en la evolución de los virus en sus huéspedes originales y en su transmisión al hombre, la tecnología fue aportando soluciones para poder contar con vacunas. Así, en la década del '40 se desarrolló la posibilidad de multiplicación de los virus en embrión de pollo. Desde entonces, la industria farmacéutica contribuye, tanto en la producción de vacunas a virus atenuados (aun en fases de experimentación), como en la producción de vacunas inactivadas de antígenos de superficie o subunidades. Estas últimas son de reconocida utilidad y, desde 1980, las únicas comercializadas de gran uso en el mundo.<sup>(2)</sup>

En la actualidad se conocen tres tipos de vacunas:

- 1) Las obtenidas a partir de la inactivación de virus enteros.
- 2) Las obtenidas a partir de la purificación de viriones que han sido fraccionados por acción de detergentes, y que contienen tanto a los antígenos H y N como también a la nucleoproteína y a la proteína M.
- 3) Las vacunas con antígenos de superficie, o las vacunas a subunidades que contienen los antígenos de superficie unidos por sus extremos lipofílicos.

Estas dos últimas son generalmente las de mayor aceptación y las que se comercializan en nuestro medio con una eficacia satisfactoria.

Técnicamente, el crecimiento de los virus se produce en huevos embrionados y se purifica por centrifugación zonal o procesos equivalentes. A esta preparación le sucede una inactivación química por formaldehído o B propiolactona. Hasta el momento se ha utilizado como conservador el Thimerosal derivado mercurial, y se detectó que, durante el proceso de obtención, algunos de los residuos pueden estar relacionados con derivados del huevo. Por ese motivo, siempre se menciona la posibilidad eventual de reacción a estas proteínas.<sup>(2)</sup>

### ***Selección anual de la composición de la vacuna***

Para que cada año se disponga de la información necesaria, existe a nivel mundial la vigilancia de las cepas circulantes. La OMS ha seleccionado como referencia algunos centros de trayectoria Internacional (NIMR en Reino Unido, CDC en Atlanta -USA-, y CLS Ltd. en Australia), los cuales trabajan en red mundial con los laboratorios nacionales que designa la misma organización. Desde estos laboratorios se analizan los aislamientos y se efectúa la caracterización antigénica de las cepas.

La Argentina cuenta con, por lo menos, tres laboratorios de referencia oficiales: el de la Universidad de Córdoba, el ANLIS-MALBRAN (en Buenos Aires) y el Instituto Jara (en Mar del Plata). Estos tienen la capacidad requerida para efectuar sus tareas como centros, y también para remitir las muestras a los centros de referencia con el objeto de contribuir al trabajo mundial en el tema. A partir de este trabajo, la información es concentrada en la sede de la OMS (Ginebra, Suiza), y analizada periódicamente. Los expertos de los centros se reúnen en febrero y en septiembre, para poder orientar a los laboratorios productores acerca de las cepas recomendadas para la estación invernal siguiente. <sup>(2)</sup>

En el hemisferio norte la vacunación comienza en septiembre, y en el hemisferio sur en marzo. Las recomendaciones deben ser efectuadas con la debida antelación para permitir:

- a) que cada autoridad regulatoria disponga de la información necesaria.
- b) que los centros de referencia puedan proveer las cepas necesarias para su multiplicación.
- c) que se produzca la correcta adaptación en los cultivos, y que una vez que pasen por el huevo no desvirtúen las características originales de las cepas en relación con las cepas de actividad en humanos.
- d) disponer de los insumos requeridos, cuyo limitante mayor es la disponibilidad de huevos embrionados.
- e) que se cumplan los tiempos de producción (mínimo 70 días hasta contar con las monovalentes) y los controles compatibles con este producto biológico. <sup>(2)</sup>

### ***Características de la vacuna del año 2000***

Según la discusión efectuada por los expertos, sobre la base de los análisis de resultados disponibles en los distintos países, se ha llegado a un consenso sobre la fórmula más adecuada para la temporada 1999-2000 en el hemisferio sur. Tal como pueden consultarse en los "Weekly Epidemiological Review" (WER) de octubre y noviembre<sup>(3,4)</sup>, la vacuna ha quedado integrada por las siguientes cepas:

Cepas 1999- 2000 según recomendación de la OMS<sup>(3,4)</sup>. Por dosis:  
Virus Influenza Tipo A: A/ Sydney /5/97 ( H3N2) cepa análoga 15 mcg HA  
                                  A/ New Caledonial 20/99(H1N1) cepa análoga 15mcg HA  
Virus Influenza Tipo B: B/ Beiging/184/93 cepa análoga 15 mcg HA,  
                                  B / Yamanashi 166/98  
                                  o B/ Shandong 7/97

Para una mejor comprensión del significado de estas cepas, que integrarán la vacuna este año, es necesario mencionar que existe una denominación propia para el aislamiento de los virus<sup>(5)</sup>.

Esta es una forma de identificar a las cepas, que está relacionada con los siguientes ítems:

Tipo antigénico: A o B.

Animal en el que se ha aislado. Si es de origen humano se omite su mención.

Origen geográfico.

Número de la cepa en el laboratorio de origen. Año de aislamiento.

Fórmula de sus antígenos superficiales: subtipo H o N (sólo aplicable a los virus de tipo A).

Asimismo, conviene destacar que la cantidad expresada de la glicoproteína o hemaglutinina del virus (HA o H) es de 15 mcg., según resulta de la medición por inmunodifusión radial en los test de potencia, referida a la dosis de adulto.<sup>(2)</sup>

## **INDICACIONES de las VACUNAS**

Indicaciones para aplicar la vacuna contra la gripe (**Resolución Ministerial nº 141/97**):

En primer lugar, se recomienda su aplicación a las personas con mayor riesgo de presentar complicaciones serias o de transmitir a éstas la enfermedad. Ellas son:

Mayores de 65 años.

Adultos y niños con afecciones crónicas de los sistemas pulmonar y cardiovascular (cardiopatía, asma grave, enfisema, enfermedad fibroquística del páncreas e hipertensión pulmonar, entre otras).

Pacientes con enfermedades metabólicas (diabetes) e inmunocomprometidos (pacientes con problemas renales crónicos o hemoglobinopatías, HIV 1 +, transplantados).

Niños o adolescentes que están bajo terapia prolongada con ácido acetilsalicílico (aspirina),

Aquellos que pueden transmitir la gripe a pacientes de alto riesgo: médicos, enfermeras y otras personas que trabajan en hospitales o realizan cuidados domiciliarios.

Empleados de geriátricos y entidades de cuidados crónicos que tienen contacto con pacientes.

Personas que ocupan funciones críticas en caso de epidemias (servicios de seguridad, escuelas).

Personas en contacto con pacientes inmunosuprimidos.

Embarazadas: sólo ante situaciones de riesgo.

### **Contraindicaciones más frecuentes:**

Hipersensibilidad conocida a algunos componentes de la vacunas

Enfermedad respiratoria aguda o infección en fase evolutiva.

### **Efectos adversos más frecuentes asociados con esta vacuna.**

La aparición de efectos post-vacunales depende en gran medida de la educación del paciente acerca de ellos. Por ello, es necesario enfatizar:

Que la vacuna está producida con virus muertos y, por lo tanto, NO puede causar la enfermedad producida por Influenza.

Las enfermedades respiratorias post-vacunales son coincidentes o no relacionadas con la vacunación.

### **Los efectos postvacunales**

Los más frecuentes son dolor o enrojecimiento en el lugar de la inyección. También se han descrito: fiebre, malestar general, mialgias y otros efectos sistémicos menores, los cuales se exacerban en pacientes alérgicos. Todos los efectos mencionados desaparecen dentro de las 48 horas posteriores a la aplicación de la vacuna.

En el pasado, la aparición del Síndrome de Guillen Barre se ha descrito para la vacuna, pero hoy se lo considera un efecto raro que, sin embargo, debe controlarse. Los pacientes con antecedentes de GB no deberían ser vacunados. No se cuenta con estudios de seguimiento que hayan demostrado un aumento de GB en comparación con la prevalencia de la población normal.

En todos los casos, la aplicación de esta vacuna está pensada para disminuir el riesgo potencial de enfermedad severa y para prevenir las hospitalizaciones en los grupos de riesgo. Como en todo otro inmunógeno, debe ser evaluado el balance del beneficio versus el riesgo.(2)

### **Bibliografía**

- 1- Informe del Grupo Asesor sobre Influenza. Comisión Nacional de Epidemiología. Buenos Aires 11 de Febrero del 2000.
- 2- Pérez Analía C La Gripe por Influenza Año 2000: Vacunas y Medicamentos. ANMAT Vol. 8 (Nº 1) - Febrero 2000
- 3- Weekly Epidemiological Report. 1999, 74: 321-328
- 4- Weekly Epidemiological Report. 1999, 74: 408
- 5- Bull WHO 1980;58:585-591
- 6- "Normas Nacionales de Vacunación". Res. Ministerial 141/97. Ministerio de Salud, pág. 87