

## **Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico: recomendaciones sobre el uso de vacunas autorizadas contra la gripe humana H5N1 durante el periodo interpandémico**

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) sobre inmunización informa al Director General de la OMS acerca de todo tipo de cuestiones relacionadas con la inmunización.<sup>1</sup> El SAGE se reunió entre el 6 y el 8 de abril de 2009 en Ginebra (Suiza) y sus conclusiones y recomendaciones relativas a otros temas del orden del día se han publicado con anterioridad.<sup>2</sup>

Las recomendaciones del SAGE sobre el uso de las vacunas autorizadas contra la gripe humana H5N1 durante el periodo interpandémico (fase 3) se basan en un exhaustivo análisis de los datos llevado a cabo por uno de sus grupos de trabajo.<sup>3</sup> Una serie de consideraciones importantes rigen para todas las recomendaciones expuestas más adelante:

- aunque cada una de las vacunas inactivadas contra la gripe H5N1 autorizadas en la actualidad tiene sus propias características, las recomendaciones son de carácter general;
- la autorización de las vacunas anti-H5N1 se ha basado en la inmunogenicidad y los correlatos de la protección (títulos de anticuerpos antihemaglutinina) definidos para las vacunas contra la gripe estacional; no se sabe si dichos títulos corresponden a un nivel similar de protección frente a la gripe H5N1;
- siempre que sea posible, deben llevarse a cabo análisis de riesgo-beneficio y de coste-beneficio para cada grupo de riesgo y cada vacuna antes de decidirse a vacunar;
- se anima a todos los países a que utilicen la vacuna de la gripe estacional, en particular para los grupos profesionales expuestos a la infección por el virus de la gripe aviar hiperpatógena (GAHP) H5N1, para reducir el riesgo —posible en teoría— de que virus reagrupados favorezcan la transmisibilidad interhumana de un virus nuevo;
- la vacunación complementa, sin sustituirlas, otras medidas de contención y protección, entre ellas el uso de equipos de protección individual y la toma de antivíricos autorizados con carácter profiláctico o tras la exposición.

Las recomendaciones del SAGE se clasifican por grados:

- *Vacunación recomendada encarecidamente:* las personas no deben ejercer sus funciones si no están vacunadas.
- *Vacunación recomendada:* se anima a las personas a vacunarse.
- *Vacunación facultativa:* las autoridades responsables deben determinar si se podría permitir el acceso a las vacunas autorizadas contra la gripe humana H5N1 junto con información suficiente para permitir una toma de decisiones autónoma e informada sin animar a las personas a vacunarse. Ello no implica necesariamente que deba suministrarse la vacuna gratis.
- *No hay recomendación de vacunar.*

La sección siguiente ofrece una síntesis de las pruebas científicas reunidas por el grupo de trabajo del SAGE, el cual se interesó por las vacunas ya autorizadas para su uso durante el periodo interpandémico y por varias vacunas experimentales para las que se ha presentado o se presentará próximamente la solicitud de registro.

El SAGE indicó que se ha evaluado la capacidad de protección de las vacunas contra la gripe H5N1 autorizadas o en la última fase de desarrollo basándose en datos de eficacia preclínica en el hurón y el mono y de inmunogenicidad en ensayos clínicos en el hombre. Se constató que las vacunas protegían a los hurones de la muerte, la enfermedad y la replicación del virus en el pulmón (clados homólogos y heterólogos del virus H5N1). En los ensayos clínicos, con la mayor parte de las vacunas anti-H5N1 se necesitaban 2 dosis para cumplir los 3 criterios<sup>4</sup> definidos por el Comité de Medicamentos de Uso Humano y la Agencia Europea de Medicamentos para las vacunas contra la gripe estacional. Las vacunas inactivadas asociadas a adyuvantes de tipo emulsión de aceite en agua (MF59, AF03 y AS03) dieron resultados alentadores en lo relativo a la reactividad cruzada de formas vacunales que economizan antígeno entre clados de H5N1 y para una sensibilización eficaz.

Aunque se ha vacunado a unas 18 000 personas con una de las vacunas anti-H5N1, los datos relativos a cada vacuna son limitados. El SAGE examinó también los resultados preliminares de un estudio muy amplio de la seguridad de dos vacunas anti-H5N1 autorizadas llevado a cabo en Japón. Los datos de seguridad no revelaron ningún problema en particular, pero, dado el número de participantes, el estudio sólo permitía determinar las reacciones adversas posvacunales frecuentes y no descartaba las reacciones raras o a más largo plazo.

Se ha analizado el riesgo de infección por el virus de la GAHP H5N1 en determinados subgrupos y en la población general de países en los que el virus H5N1 es enzoótico, así como las cuestiones de relación coste-beneficio y de ética. Se ha intentado llevar a cabo un análisis similar del riesgo de infección por el virus H5N1 pandémico, pero las numerosas incógnitas lo dificultan. Lo cierto es que no disponemos de ninguna información sobre las posibilidades de que sobrevenga una pandemia de gripe H5N1 sobre la gravedad que tendría.

Se revisó la capacidad de producción presente y futura de vacuna contra la gripe pandémica. Lo más probable es que los fabricantes puedan producir 2500 millones de dosis de vacuna antipandémica en un plazo de 12 meses desde la recepción de la cepa de producción. Según esta cifra, harían falta 4 años para satisfacer la demanda mundial. Se prevé que la capacidad de producción en 12 meses llegue a superar los 5000 millones de dosis a lo largo de los próximos 5 años, lo que, con toda probabilidad, permitiría satisfacer la demanda mundial en 2 años y medio.

En el apartado siguiente y el *Cuadro 1* se resumen las recomendaciones del SAGE.

*Se recomienda encarecidamente* la vacunación con la vacuna anti-H5N1 autorizada para el personal de laboratorio que interviene en la producción a gran escala o manipulación de virus de la GAHP, trabaja con estos virus durante periodos prolongados, trabaja con virus de la GAHP H5N1 resistentes a los antivíricos autorizados, o trabaja con virus cuya transmisibilidad en especies de mamíferos podría aumentar. En el caso del personal de laboratorio que trabaja con virus H5N1 pero no lleva a cabo las actividades descritas anteriormente deben sopesarse los riesgos y los beneficios de la vacunación anti-H5N1 antes de ponerla a su disposición, y el personal concernido debe participar en la toma de decisiones sobre la pertinencia de la vacunación.

Según el riesgo de exposición en el ámbito local y la naturaleza de una eventual exposición clínica, *se recomienda* la vacunación para los trabajadores sanitarios que están en primera línea de la respuesta a posibles brotes de gripe H5N1 en animales o seres humanos.

Los datos disponibles no permiten cuantificar el riesgo al que están expuestas las personas que pueden entrar en contacto con animales infectados (por ejemplo, los avicultores), si bien se considera más bajo que para el personal de laboratorio y los integrantes de los equipos de primera respuesta. Por consiguiente, en la actualidad no se recomienda la vacunación anti-H5N1 para las personas que están en contacto con aves de corral o se encuentran en zonas en las que ha aparecido un brote epidémico confirmado, pero puede ponerse a su disposición según el nivel enzoótico, el riesgo de exposición y la eficacia de las demás medidas de prevención aplicadas. En la actualidad, esto no afecta a grandes grupos de población, y conviene evaluar con detenimiento el riesgo antes de dar acceso a la vacuna.

Hasta la fecha, ningún dato indica que el riesgo de infección por virus de la gripe aviar H5N1 sea más importante para los trabajadores esenciales (es decir, el personal indispensable de sectores infraestructurales clave) que no sean trabajadores sanitarios que para otros miembros de la población. Por consiguiente, las pruebas científicas son insuficientes para proponer que se ponga la vacuna anti-H5N1 a disposición del personal esencial durante el periodo interpandémico en las zonas en las que el virus de la GAHP es enzoótico. En cambio, se recomienda la vacunación para los trabajadores sanitarios que evalúan y tratan a pacientes en los que se sospecha o se ha confirmado una infección por el virus H5N1 en consultas externas o servicios hospitalarios especializados. Este personal puede estar más expuesto al riesgo de contaminación que otros trabajadores sanitarios, sobre todo si aparece un virus con mayor capacidad de transmisión interhumana. Basándose en evaluaciones del riesgo llevadas a cabo en zonas geográficas determinadas, también pueden ponerse las vacunas anti-H5N1 autorizadas a disposición de otros trabajadores sanitarios en países en los que los virus aviares H5N1 son enzoóticos y en los que siguen apareciendo casos humanos y representan un riesgo de exposición para el personal sanitario. Ello incluye a los trabajadores de salud de un gran número de establecimientos de atención primaria a los que es posible que acudan en primer lugar las personas con sospecha de infección por el virus H5N1 para recibir tratamiento.

En los países afectados por la GAHP H5N1, el riesgo de infección en la población general se mantiene muy bajo. Dado que no podemos descartar el riesgo de reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna, aunque sea poco importante, y que actualmente el riesgo de infección es bajo, no se recomienda la vacunación anti-H5N1 para inmunizar a la población general contra la infección por el virus de la GAHP H5N1.

Del mismo modo, no hay pruebas científicas suficientes para recomendar el uso de las vacunas autorizadas contra la gripe humana H5N1 o para proponer ponerlas a disposición del personal esencial o de la población general del conjunto del mundo durante el periodo interpandémico, ya sea para sensibilizarlos o para inmunizarlos frente a la infección por un posible virus H5N1 pandémico.

Se anima a quienes disponen de reservas de vacunas anti-H5N1 autorizadas a que adquieran experiencia con el uso de estas vacunas mediante la realización de nuevos estudios sobre seguridad, inmunogenicidad, reactividad cruzada, capacidad de sensibilización y duración de la inmunidad que permitan orientar las políticas de salud pública. Se podrían obtener dichos datos mediante proyectos piloto, estudios clínicos y/o la vacunación limitada de un número cada vez mayor de sujetos, en particular los que puedan estar expuestos a un mayor riesgo (por ejemplo, las personas en posible contacto con aves contaminadas) o los que quedarían expuestos a un mayor riesgo en caso de pandemia (como los trabajadores sanitarios). También podría obtenerse más información mediante proyectos piloto, ensayos clínicos, o ambos, en grupos de

población especiales (por ejemplo, niños, personas mayores, personas inmunodeprimidas y personas que padecen determinadas afecciones). También habría que llevar a cabo estudios in vitro, seguidos de estudios clínicos, para determinar el tiempo de validez real de las diversas vacunas anti-H5N1.

Los resultados de estos proyectos y estudios deberían comunicarse sin tardanza a la OMS y la comunidad internacional para revisar, si procede, las recomendaciones vigentes. También será importante instaurar métodos de vigilancia posterior a la autorización o posterior a la comercialización con objeto de recopilar datos de seguridad a largo plazo para análisis permanentes de riesgo-beneficio. Además, puede pensarse en utilizar las vacunas almacenadas antes de que caduquen para los casos indicados anteriormente en los que se recomienda o se recomienda encarecidamente la vacunación durante el periodo interpandémico. Es poco probable que esta utilización limitada, unida a los proyectos piloto y los ensayos clínicos mencionados más arriba, reduzca mucho las importantes reservas disponibles o previstas para hacer frente a una pandemia.

No hay motivos fundados para recomendar un cambio en el tamaño de la reserva internacional de la OMS preconizada por el SAGE: 50 millones de dosis destinadas a complementar las operaciones de contención rápida en caso de transmisión interhumana del virus H5N1 y 100 millones de dosis para su distribución equitativa a los países con ingresos bajos y medianos con objeto de ayudarlos a mantener los servicios considerados indispensables.

Tras haber deliberado y aprobado estas recomendaciones, el SAGE ha encargado a un grupo de trabajo que presente en octubre de 2009 un informe sobre los resultados de los estudios de la relación coste-eficacia emprendidos recientemente, sobre posibles métodos que los países podrían emplear para evaluar el riesgo de infección en las personas que puedan entrar en contacto con animales contaminados en las zonas de enzootia, y sobre los medios por los países de ingresos bajos y medianos pueden obtener dosis de vacuna que quizá opten por poner a disposición de determinados grupos de población en las zonas de enzootia durante el periodo interpandémico actual (fase 3).

**Cuadro 1 Resumen de las recomendaciones del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) sobre inmunización relativas al uso de las vacunas autorizadas contra la gripe humana H5N1 durante el periodo interpandémico (fase 3), abril de 2009**

[TEXTO DE LA TABLA POR FILAS]

Grupo de población

Vacunación recomendada encarecidamente

Vacunación recomendada

Vacunación facultativa

No se recomienda la vacunación

Personal de laboratorio

(grupos limitados de mayor riesgo)

(otros)

Personal de equipos de primera respuesta, brotes de gripe aviar

Personas que podrían entrar en contacto con el virus de la GAHP

Personal esencial (excepto los trabajadores sanitarios) en las zonas de enzootia

Trabajadores sanitarios, zonas de enzootia

(centros especializados designados)

(otros)

Personal esencial, zonas en las que el virus no es enzoótico

Población general del conjunto del mundo

= recomendada por el SAGE

[NOTAS A PIE]

1 Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (<http://>

[www.who.int/immunization/sage\\_page/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html); consultado en mayo de 2009).

2 Véase N° 23, 2009, pp. 220–236; también disponible en [http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_apr2009/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage/previous_apr2009/en/index.html)

3 Véase [http://www.who.int/immunization/sage/SAGE\\_H5N1\\_26Mayb.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf)

4 Notes on harmonisation of requirements for influenza vaccine, (CPMP/BWP/214/96). Londres, Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, 1997 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>; consultado en mayo de 2009).