

GUIA TÈCNICA PER A LA CAMPANYA DE VACUNACIÓ ANTIGRIPAL ESTACIONAL 2012

Campanya 2012-2013

**Programa de Vacunacions
Agència de Salut Pública de Catalunya**



Aquest document és una actualització de la *Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2011*. Pretén aportar les dades necessàries per tal que el personal sanitari que ha d'intervenir en la campanya tingui la informació bàsica suficient sobre la vacunació antigripal i, en conseqüència, faci una utilització òptima de les vacunes.

Les novetats principals respecte a les campanyes precedents són:

- A la campanya de vacunació d'aquesta temporada hi ha canvis en dues de les soques vacunals (A(H3N2) i B) respecte a les de l'any anterior.
- El virus A/Califòrnia/7/2009 (H1N1)pdm09, nova denominació de l'A/Califòrnia/7/2009 (H1N1), representant del virus responsable de la darrera pandèmia gripal, continua estant inclòs en la vacuna antigripal trivalent estacional. Aquest virus es manté força estable, amb poca deriva antigènica, per la qual cosa no ha estat necessari variar la soca a la vacuna. Les indicacions de vacunació antigripal estacional són les mateixes de la temporada anterior.
- En el concurs públic per a l'adquisició de les vacunes, els lots de vacunes que han estat adjudicats són Inflexal V, del laboratori Crucell per al lot de vacunes d'immunogenicitat reforçada, i Influvac, del laboratori Abbott per a la vacuna inactivada normal.
- Els resums de les característiques de producte de les vacunes antigripals inactivades que es distribuïran aquesta campanya, indiquen que als infants d'edat entre 6 i 35 mesos se'ls poden administrar dosis de 0,25 ml o 0,5 ml. La dosi de 0.5 ml és la recomanada pel programa de vacunacions.

Des de juliol de 2011 s'han comunicat, als Estats Units, infeccions en humans amb una nova variant de virus gripal A(H3N2) d'origen porcí (A(H3N2)v), que inclou un component genètic del virus de la pandèmia de 2009. En el moment de redactar aquesta *Guia* (20 d'agost de 2012), hi ha 237 casos detectats, la majoria a Indiana i Ohio, però hi ha un total d'onze estats amb algun cas. La majoria de les persones infectades van tenir contacte amb porcs. De tota manera, s'ha informat de transmissió de persona a persona limitada a les llars i a l'entorn de cura infantil. La majoria de les infeccions es van produir en infants i adolescents menors de 18 anys, que van tenir símptomes similars als de la grip estacional no

complicada. No s'han comunicat complicacions greus o morts. Fins ara, no s'han produït casos en persones a la Unió Europea, ni s'ha detectat aquesta infecció en els porcs a Europa. Tenint en compte tot això i el fet que les vacunes antigripals estacionals que són objecte d'aquesta *Guia* probablement no proporcionaran protecció enfront d'aquesta variant de grip, no s'hi farà cap referència més en aquest document. Si sorgeix alguna novetat que requereixi alguna actuació, se n'informarà oportunament.

Introducció

Richard Shope va aïllar per primer cop el virus de la grip porcina l'any 1930. Els intents de desenvolupar vacunes van començar tan aviat com es va reconèixer que els virus de la grip A i B eren responsables de la malaltia. La vacuna va suscitar molt d'interès per a l'exèrcit nord-americà a la Segona Guerra Mundial. Les primeres vacunes comercialitzades als Estats Units d'Amèrica (EUA) van ser aprovades l'any 1945 prenent com a base els estudis d'eficàcia realitzats en reclutes i estudiants. L'any 1947 es va reconèixer que els canvis antigènics en l'hemaglutinina (HA) podien disminuir l'eficàcia de les vacunes. Per aquesta raó, l'any 1948 es va crear un sistema global d'investigació epidemiològica de l'OMS, per poder realitzar la identificació oportuna dels canvis antigènics necessaris per actualitzar les vacunes. Fa més de seixanta anys que es fan servir vacunes antigripals inactivades. La utilització de les vacunes ha augmentat durant aquest temps, sobretot en les dues darreres dècades. Encara que la grip és més freqüent en els infants i els joves, les estratègies de vacunació més comunes van adreçades a la població a la qual la grip ocasiona més complicacions i letalitat: les persones d'edat avançada i les que tenen determinades patologies cròniques. Per tant, l'objectiu no és aconseguir immunitat col·lectiva, per bé que en determinades situacions com ara geriàtrics i escoles s'ha demostrat que la vacunació produeix un benefici indirecte a les persones no vacunades. Una excepció a aquesta tendència va ser la vacunació de la població infantil al Japó entre els anys 1962 i 1987. Un estudi retrospectiu suggereix que la vacunació massiva dels escolars va reduir la mortalitat dels ancians, que va augmentar amb la interrupció dels programes.

La grip continua sent un problema important de salut pública, com a conseqüència de les altes taxes de morbiditat que es produeixen durant les onades epidèmiques anuals i la presència de complicacions i sobremortalitat en grups específics de població. L'increment de les taxes de consulta i d'hospitalització, juntament amb el nombre de dies de treball perduts per la malaltia, suposen costos directes i indirectes elevats per a la societat. Però el que causa preocupació, atesa la gran capacitat de propagació dels virus de la grip, és la possibilitat sempre latent d'una pandèmia gripal, fet que s'ha repetit fins a tres vegades en el segle passat i per darrera vegada l'any 2009.

La morbiditat de la grip estacional pot ser elevada. S'estima que pot afectar entre el 5% i el 20% de la població general; que de les persones internades en institucions fins al 50% emmalalteix de grip cada any, i que aproximadament el 25% dels processos respiratoris

febrils podrien ser produïts per la grip. Aquesta elevada morbiditat dóna lloc a un nombre important de consultes mèdiques i de dies laborables perduts com a conseqüència de la malaltia i la seva convalescència, que oscil·la entre alguns dies i algunes setmanes. A més, determinades persones, com ara les d'edat avançada, les que tenen determinades malalties cròniques, les embarassades o les persones infectades pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), poden patir la malaltia amb una major gravetat i és freqüent que es presentin complicacions durant la seva evolució. Com a conseqüència, els ingressos hospitalaris també es concentren en aquests grups de risc.

La vacunació antigripal és la mesura de prevenció primària fonamental per prevenir la grip i les seves complicacions. Els virus gripals varien les seves característiques antigèniques amb facilitat. Hi ha dos tipus de variacions antigèniques, les majors, que originen nous subtipus virals que poden causar pandèmies, com la darrera pel nou virus A(H1N1), i les menors que, encara que menys importants, permeten que perduri la susceptibilitat de la població a la grip, es produeixin epidèmies i que, per mantenir l'efectivitat de les vacunes, calgui adaptar-les cada temporada a les soques circulants.

La vacunació antigripal anual està recomanada per aconseguir protecció contra les soques que circularan durant la temporada gripal. Normalment cada any hi ha canvis en aquestes soques; per aquest motiu, les vacunes s'han d'elaborar anualment per incloure les soques que amb més probabilitat seran les responsables dels casos de grip de la temporada vinent. Les vacunes s'elaboren a partir de les soques recomanades per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), estan constituïdes per dues soques del virus A i una del B (els virus C no formen part de la vacuna ja que no causen epidèmies importants). A causa de la presència en proporcions diferents de virus B dels llinatges Yamagata i Victòria en diversos països, la soca B de la vacuna trivalent pot variar en algun país; també es poden produir vacunes tetravalents en què els dos llinatges del virus B estiguin coberts. Les vacunes a l'hemisferi nord s'administren a la tardor abans que comenci la temporada hivernal.

Hi ha diferents vacunes antigripals que es poden classificar en dos grups principals: vacunes atenuades i vacunes inactivades. En aquest document es fa referència principalment als diferents tipus de vacunes inactivades, ja que totes les vacunes antigripals que es distribuïran aquest any estan cultivades en ou embrionat i posteriorment inactivades. Com que es tracta de vacunes de virus inactivats, no poden produir infecció en la persona que les rep.

Eficàcia i efectivitat

L'eficàcia de la vacuna està relacionada principalment amb la seva capacitat per desenvolupar anticossos enfront de l'hemaglutinina (HA) i la neuraminidasa (NA), que són proteïnes presents a la membrana del virus gripal. Els anticossos contra l'hemaglutinina eviten l'adquisició de la malaltia en impedir la unió del virus amb les cèl·lules de l'epiteli respiratori i els anticossos contra la neuraminidasa actuen disminuint la gravetat de la malaltia en evitar la difusió viral en el tracte respiratori.

Hi ha un acord generalitzat que la vacuna antigripal és el mètode millor i més eficaç per controlar la malaltia. No obstant això, tot i que s'ha publicat un gran nombre d'estudis que n'avalen l'eficàcia, hi ha encara una incertesa substancial sobre la magnitud de l'efectivitat clínica entre la gent gran o amb comorbiditat, la qual cosa pot tenir un impacte negatiu en l'acceptació de la vacuna i en la captació de la població susceptible de ser vacunada.

La vacunació antigripal estacional de la població de risc és recomanada de manera general per les autoritats i els organismes sanitaris i les societats científiques involucrades de tot el món. Els països amb un nivell de renda que ho permet duen a terme campanyes de vacunació anuals finançades en major o menor grau amb recursos públics. De tota manera, hi ha un debat obert, que periòdicament s'aguditzza, en relació amb l'efectivitat de les campanyes. La darrera pandèmia ha contribuït a augmentar la incertesa tant de la població com de molts professionals sanitaris, ha consolidat un escenari nou amb una intensa participació dels mitjans de comunicació tradicionals i la confirmació de la irrupció de les noves tecnologies de la informació i la comunicació. Cal aprendre a gestionar els serveis sanitaris amb les noves regles de joc. Als professionals sanitaris també els preocupen estudis com la revisió Cochrane sobre l'efectivitat de les vacunes en els ancians, que conclou que «les proves disponibles són de qualitat deficient i no proporcionen orientació pel que fa a la seguretat, l'eficàcia o l'efectivitat de les vacunes contra la grip per a les persones de 65 anys d'edat o més. Per resoldre la incertesa s'ha de realitzar un assaig aleatori controlat amb placebo, amb finançament públic i amb poder estadístic adequat, durant diverses estacions». La presa de decisions sanitàries ha de basar-se en la millor evidència disponible. L'avaluació de l'efectivitat de les vacunes antigripals és d'una dificultat especial

pels motius que s'exposen a continuació i probablement l'abordatge mitjançant les metanàlisis pugui ser insuficient per obtenir les respostes necessàries.

Les vacunes antigripals tenen algunes peculiaritats que fan que el seu estudi sigui més complex que el d'altres vacunes. La composició antigènica de les vacunes es varia amb la intenció d'adaptar-les als canvis que experimenten els virus gripals. Per això, les soques que s'han d'incloure en la vacuna es decideixen abans de cada temporada gripal a partir de les soques que estaven circulant al final de la temporada precedent. Així, es fabriquen les vacunes específicament per a cada campanya.

Els virus gripals que circulen cada temporada no tenen la mateixa patogenicitat ni la susceptibilitat de la població davant dels virus tampoc no és homogènia. D'aquesta manera, la intensitat de les epidèmies de grip varia d'any en any, tant pel que fa a la quantitat d'individus afectats com pel que fa a l'espectre clínic de les infeccions. La immunitat antigripal, natural i/o vacunal, varia al llarg de la vida i no hi ha població «verge» en la qual es pugui estudiar la resposta a les vacunes en «condicions experimentals», a banda dels infants que encara no hagin estat mai infectats ni vacunats.

Els criteris d'aprovació de les vacunes a la Unió Europea exigeixen uns requeriments mínims d'immunogenicitat de les vacunes per induir una resposta suficient (en intensitat i/o percentatge) en els individus vacunats, amb els quals es pretén garantir-ne l'eficàcia. Tot i això, posteriorment, l'efectivitat de les vacunes antigripals dependrà de l'encert en la concordança entre les soques escollides per a la vacuna i les soques circulants.

Aquests factors per si sols ja dificulten els estudis, ja que ni les vacunes, ni els virus gripals, ni el grau de concordança són els mateixos cada temporada gripal. A més, s'hi afegeix una altra dificultat: la varietat de tipus de vacunes antigripals existents i, encara més, si es pretén comparar els tipus de vacunes o, també, les vacunes de les diferents temporades.

Finalment, com de fet passa amb tots els medicaments i no tan sols amb aquesta vacuna, els criteris d'autorització no són homogenis. Cada agència reguladora estableix els criteris que considera oportuns, per la qual cosa en cada país hi ha unes vacunes de grip autoritzades que no coincideixen exactament amb les de la resta de països. És interessant destacar de manera especial les diferències de criteri entre la FDA dels Estats Units d'Amèrica i l'Agència Europea del Medicament (EMA) de la Unió Europea. Per posar un

exemple, als Estats Units no estan disponibles les vacunes amb adjuvant i a la Unió Europea fins a l'any 2011 no es van autoritzar les atenuades. A Europa, a més, cada país pot tenir les seves particularitats; per exemple, al Regne Unit no hi ha disponibles vacunes amb adjuvant ni atenuades. Això s'ha de tenir present a l'hora de revisar els estudis publicats en un lloc i en l'altre, ja que no sempre s'usen exactament els mateixos tipus de vacunes.

La resposta a les vacunes no és igual en totes les persones: és millor en els individus joves i sans, en els quals les vacunes inactivades clàssiques mostren una efectivitat del 70-90% per prevenir la grip. En la gent gran (que no viu en residències o en algun altre tipus d'institució de cures cròniques) i en les persones que tenen patologies cròniques (com ara asma, diabetis o malalties del cor), la vacuna contra la grip ha mostrat una efectivitat entre el 30% i 70% per prevenir l'hospitalització per grip i pneumònia. En els ancians residents en institucions, les vacunes inactivades clàssiques han demostrat ser efectives entre el 50% i 60% per prevenir l'hospitalització o la pneumònia i el 80% per prevenir la mort per la grip. Precisament les limitacions de les vacunes antigripals inactivades clàssiques en la població a qui principalment van destinades han motivat el desenvolupament de vacunes que pretenen aconseguir una immunogenicitat reforçada mitjançant aproximacions com els adjuvants, els virosomes o l'administració intradèrmica.

Tampoc no hi ha coincidència en les recomanacions de vacunació. Mentre que als Estats Units d'Amèrica es recomana la vacunació de la grip a tota la població a partir del 6 mesos d'edat, a Europa les recomanacions són més restrictives i les indicacions es concentren en les persones que pertanyen a grups de risc, incloses totes les persones a partir dels 60 o 65 anys. Per valorar la utilitat de la vacunació, cal tenir present què es pretén a l'hora de vacunar. L'objectiu d'una estratègia de vacunació d'aquestes característiques és fonamentalment evitar les complicacions de la grip en les persones amb patologies de base que es tradueixen en descompensacions, ingressos hospitalaris i morts. Atès que les cobertures vacunals que es poden assolir amb aquest model són baixes per al conjunt de la població, especialment en els infants i adults joves, no es pot pretendre aconseguir un efecte important sobre la difusió de l'epidèmia en general. Tot i això, algunes recomanacions, com ara la vacunació dels professionals sanitaris, ajuden a evitar la transmissió a les persones de risc.

Els tipus d'estudis emprats per mesurar l'efectivitat de la vacuna i el seu grau d'evidència són un darrer obstacle que cal tenir en compte per poder valorar-la d'una manera

ponderada. La grip és una malaltia molt freqüent, però les seves manifestacions clíniques són variables i relativament inespecífiques. A més, durant la temporada gripal, abunden altres infeccions que també es manifesten com a síndrome gripal i, alhora, hi ha moltes infeccions gripals que són asimptomàtiques. A causa d'això, si es valora l'efectivitat de les vacunes per prevenir la grip amb diagnòstic clínic s'obtenen pitjors resultats que si el que es valora és la prevenció de la grip amb diagnòstic virològic confirmat per laboratori (encara que el diagnòstic virològic també té limitacions segons la sensibilitat i l'especificitat de les tècniques utilitzades; per exemple, el cultiu pot ser negatiu en un 40% de malalts amb grip).

Atès que el mecanisme pel qual protegeixen les vacunes és la inducció d'anticossos contra l'hemaglutinina (HA) i la neuraminidasa (NA), en molts estudis es valoren les vacunes mitjançant estudis serològics en els quals s'utilitza la resposta d'anticossos com a paràmetre subrogat de protecció. La valoració de l'eficàcia mesurant la resposta immune quan hi ha correlació amb la protecció clínica és habitual en vaccinologia i no una particularitat de la grip.

Les crítiques més consistents sobre si existeix o no evidència de l'efectivitat de les vacunes antigripals –que es fonamenten en el fet que no hi ha prou estudis experimentals (aleatoritzats amb placebo) que demostrin la seva efectivitat amb un elevat nivell d'evidència– poden ser encertades. Tanmateix, com s'ha explicat anteriorment, a la pràctica no es poden deixar de banda les circumstàncies que condicionen la dificultat de realitzar aquests estudis. La vacunació de la grip està consolidada des de fa molts anys i l'efectivitat té prou evidència per justificar les recomanacions que realitzen les principals autoritats sanitàries i societats científiques de tot el món. Seria ideal poder estudiar l'eficàcia de les vacunes de la grip mitjançant estudis experimentals. Tanmateix, resulta impossible, ja que no es pot tenir un grup de control perquè, per motius ètics, no es pot deixar de vacunar les persones a les quals se'ls recomana habitualment la vacunació per fer un estudi. La manca d'evidència de primer nivell suficient sobre l'efectivitat de les vacunes antigripals no s'ha de confondre amb l'evidència d'absència d'efectivitat ni ho significa.

En tot cas, l'efectivitat es pot estudiar amb estudis observacionals com, per exemple, els que fa la xarxa Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE), que es va crear l'any 2007 i que té una participació espanyola important. Mitjançant estudis de cas-control multicèntrics, prenent com a base una xarxa de metges sentinella de set països europeus, i malgrat les limitacions, ha pogut estimar l'efectivitat de les vacunes per prevenir la síndrome

gripal atesa medicament confirmada per laboratori com a grip, amb els resultats següents: efectivitat vacunal ajustada de la vacuna estacional 2008-2009 de 59,1% (IC 95%: 15,3-80,3%), de 71,9% (IC 95%: 45,6-85,5) per a la pandèmica, de 52% (IC 95%: 30-67) per a l'estacional 2010-2011 i de 43% (IC 95%: -0.4-67.7) la temporada 2011-2012, en una estimació mesurada la setmana 7 de 2012.

Informació sobre la I-MOVE a <https://sites.google.com/site/epiflu/>

El coneixement sobre la grip i les vacunes antigripals progressa de manera continuada però, encara que s'entenen els mecanismes generals pels quals sorgeixen nous virus de la grip, la comprensió de les molècules dels virus i dels factors de l'hoste implicats en l'eficiència de la transmissió i propagació és rudimentària. El que se sap és que els virus de la grip són patògens en evolució constant, de manera que, ara per ara, no es pot predir on apareixeran i com canviaran en el futur. No es pot conèixer anticipadament la patogenicitat de la grip ni l'efectivitat de les vacunes. Potser, mai no es disposarà d'informació empírica suficient per decidir amb certesa la conveniència de vacunar contra la grip fins després que hagi passat l'epidèmia (o la pandèmia). Ara bé, les decisions s'han de prendre abans, amb el coneixement disponible i un grau d'incertesa inevitable. A l'informe sobre el brot de grip porcina A(H1N1) de Fort Dix de l'any 1976 es pot llegir aquesta frase: «Les decisions polítiques en relació amb la grip es fonamenten en opinions sobre el comportament del virus, l'impacte de la malaltia i la nostra capacitat d'aturar-ne l'evolució. Però el virus és capritxós; la malaltia, esmunyedissa i els nostres remeis, imperfectes», que encara és totalment vigent.

Tipus de vacunes

D'acord amb les recomanacions de l'OMS, les vacunes antigripals trivalents existents per a les campanyes antigripals estacionals amb autorització de comercialització internacional contenen els dos subtipus, H3N2 i H1N1, del virus de tipus A i un virus de tipus B. Hi ha dues soques de virus B en el cas de les vacunes tetravalents no disponibles a Espanya.

Hi ha dos grans grups de vacunes antigripals: les vacunes inactivades i les vacunes vives atenuades.

Les vacunes vives atenuades tenen una llarga tradició als països de l'àrea d'influència de la Federació Russa, i des de fa alguns anys s'utilitzen als EUA. A la Unió Europea han estat autoritzades aquest any. De tota manera, a Espanya encara no estan disponibles.

A la pàgina web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris es poden consultar les vacunes antigripals autoritzades:

http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm

Totes les vacunes antigripals autoritzades són vacunes inactivades trivalents (VIT) i la majoria estan desenvolupades en ous embrionats, amb excepció d'una vacuna (Optaflu®), que està preparada en cultius cel·lulars. A Espanya estan autoritzats tots els tipus de VIT, encara que les vacunes senceres no s'utilitzen normalment. En els darrers anys s'estan desenvolupant nous sistemes de producció de vacunes en cultius cel·lulars que eviten la dependència i les restriccions que comporten les produïdes en ous embrionats. Curiosament algunes d'aquestes noves vacunes (no les autoritzades a Espanya) són VIT senceres. De totes formes, en l'actualitat la seva producció i disponibilitat són limitades.

Hi ha molts tipus de vacunes antigripals inactivades trivalents. Hi ha tres tipus de vacunes antigripals inactivades clàssiques: les vacunes de virus complets (**senceres**), les vacunes de virus fragmentats (**fraccionades**) i les vacunes **de subunitats**. En la majoria de països, les vacunes de virus complets han estat substituïdes per vacunes de virus fragmentats i de subunitats, que són menys reactives. Les vacunes de virus fragmentats (fraccionades) contenen un virus que ha estat dissociat per l'acció d'un detergent. En les vacunes de subunitats, els antígens HA i la NA s'han purificat encara més, i s'han separat altres components del virus. L'efectivitat d'aquest tres tipus de vacunes es considera equivalent, però teòricament les dues darreres, més purificades per aconseguir una menor reactivitat, poden resultar menys immunògenes.

Per augmentar la immunogenicitat, s'han desenvolupat noves formulacions de vacunes antigripals inactivades trivalents (VIT) catalogades genèricament com d'**immunogenicitat reforçada**.

Vacunes amb adjuvant, que contenen substàncies com ara l'adjuvant MF59. Aquestes vacunes s'utilitzen des de fa més d'una dècada i, respecte de les VIT clàssiques, han

demostrat produir major immunogenicitat i seroprotecció (títols d'inhibició de l'hemaglutinació > 40) en persones d'edat avançada, incloses aquelles amb malalties subjacents i les que no tenien títols protectors abans de la vacunació. També han demostrat més protecció clínica i una reducció significativa de les hospitalitzacions per pneumònia, malaltia coronària aguda i accident cerebrovascular. L'ús d'aquestes vacunes està limitat ja que en l'actualitat estan indicades per a persones de més de 64 anys.

Vacunes virosòmiques, amb complexos immunostimulants que imiten l'embolcall viral (virosomes). Aquestes vacunes poden augmentar la resposta d'anticossos i a més induir una resposta cel·lular mitjançant l'activació de les cèl·lules T citotòxiques responsables de la destrucció de les cèl·lules infectades per virus i l'aclariment de la infecció viral. En adults d'edat avançada han demostrat una resposta serològica superior davant d'un virus A(H3N2), comparades amb les VIT sense adjuvant. En un estudi en ancians han demostrat no-inferioritat respecte a les vacunes amb adjuvant. No obstant això, en altres estudis han demostrat una resposta inferior a les vacunes amb adjuvant MF59.

Vacunes intradèrmiques, amb nous dispositius d'injecció per a l'administració intradèrmica. Han estat comercialitzades recentment i, per tant, l'experiència clínica disponible és escassa. En els estudis realitzats per obtenir l'autorització han demostrat no-inferioritat en les proves serològiques d'immunogenicitat respecte a les vacunes amb adjuvant.

A l'hora d'utilitzar un tipus de vacuna o un altre, cal saber que, segons les recomanacions de l'OMS, els menors de 12 anys no han de rebre les vacunes senceres (cap de les vacunes distribuïdes a Catalunya és de virus sencers). La vacuna amb adjuvant només està autoritzada per a les persones més grans de 64 anys, la intradèrmica de 15 µg en majors de 59 anys i la intradèrmica de 9 µg entre els 18 i els 59 anys. La resta de vacunes no tenen cap tipus de limitació per l'edat i poden ser administrades a partir dels sis mesos. En les persones amb factors de risc que puguin implicar una resposta immunitària pitjor, les vacunes d'**immunogenicitat reforçada** poden fer millorar aquesta resposta.

Vacunes distribuïdes pel Departament de Salut per a la campanya de vacunació de 2012

La Generalitat de Catalunya adquireix les vacunes mitjançant un concurs públic. En el concurs d'aquest any, els lots de vacunes que han estat adjudicats són Inflexal V, del laboratori Crucell per al lot de vacunes d'immunogenicitat reforçada, i Influvac, del laboratori Abbott per a la vacuna inactivada normal.

Seguretat

Reaccions adverses

Les VIT són generalment molt segures i ben tolerades, les reaccions locals són les més freqüents i destaquen com a més habituals el dolor, l'eritema i la induració en el punt d'injecció, que apareixen entre el 10 i el 64% dels casos i duren d'un a dos dies. Aquestes reaccions acostumen a ser lleus i no interfereixen en les activitats quotidianes de les persones vacunades. Les reaccions sistèmiques, molt menys freqüents que les locals, tenen una incidència del 2%, i entre les més comunes hi ha la febre, la miàlgia i el malestar general, que s'inicien entre les 6 i 12 hores després de la vacunació i duren, igual que les locals, d'un a dos dies. Tot i que, en estudis controlats, l'administració de la VIT no està associada amb taxes més altes de símptomes sistèmics (per exemple, febre, malestar, miàlgia i mal de cap) en comparació amb placebo.

Les vacunes de virus complets (no es fan servir a Catalunya) són més reactives especialment en infants petits. Per aquesta raó no es recomanen en menors de 12 anys. La vacuna administrada per via subcutània és més reactiva que l'administrada per via intramuscular; per aquesta raó en els joves menors de 12 anys es recomana la via intramuscular exclusivament. Aquestes reaccions són més freqüents en els joves que reben la vacuna per primera vegada.

Cal recordar que les vacunes utilitzades a Catalunya són inactivades i, per tant, no contenen virus amb capacitat infectiva; així, qualsevol infecció respiratòria o coriza que pugui

aparèixer després de rebre la vacuna es deu a agents no relacionats amb aquesta. Cal tenir en compte que no és infreqüent administrar la vacuna en casos en què ja s'ha iniciat el procés infecciós; en aquests casos, és fàcil confondre el procés morbós amb una reacció adversa a la vacuna.

Altres reaccions adverses més greus són molt infreqüents, cal esmentar les reaccions al·lèrgiques i la síndrome de Guillain-Barré (SGB). La majoria de les vacunes antigripals estan desenvolupades en ous embrionats i poden contenir restes de proteïnes d'ou que en persones al·lèrgiques poden donar lloc a reaccions d'hipersensibilitat. Altres reaccions al·lèrgiques causades per altres components de la vacuna encara són més rares.

La possible associació entre la VIT i la SGB ha estat present des de la vacunació contra la grip porcina H1N1 la temporada 1976-1977 als Estats Units d'Amèrica, en què es va observar un increment de la malaltia en les persones vacunades amb una taxa d'un cas atribuït de SGB per cada 100.000 dosis. Des d'aleshores, la preocupació per aquesta associació ha estat present. Els estudis amb les vacunes contra la grip estacional han trobat poc o cap augment en el risc de SGB després de la vacunació en comparació amb la incidència basal. El risc absolut de SGB després de la vacunació de la grip estacional en els estudis que no el poden excloure el consideren molt petit, al voltant d'un cas per cada milió de dosis. Un estudi recent al Regne Unit conclou que no hi ha associació entre la síndrome de Guillain-Barré (SGB) i les vacunes d'influença estacional, encara que hi ha una forta associació entre aquesta síndrome i la malaltia de tipus gripal. L'augment del risc de SGB després de la malaltia sí que és específic per a la infecció amb el virus de la grip. Això, juntament amb l'absència d'una associació causal amb la vacuna antigripal, suggereix que la vacuna deu protegir contra la SGB.

Encara que no es tracta d'una reacció adversa relacionada amb una vacuna antigripal estacional, cal fer una breu referència a la narcolèpsia. S'ha trobat un augment inexplicat d'aquesta malaltia associat temporalment amb l'administració d'una vacuna pandèmica en joves, motiu pel qual no s'aconsella l'ús d'aquesta vacuna en menors de 20 anys. Per a més informació es pot consultar aquests enllaços:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_03-2011.htm

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/07/human_pha_detail_000034.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

Contraindicacions i precaucions

La vacuna contra la grip no s'ha d'administrar a les persones amb episodis previs d'hipersensibilitat greu a l'ou o a altres components de la vacuna.

Els adults amb malaltia febril aguda no han de ser vacunats fins que els símptomes desapareguin. De tota manera, una malaltia lleu, amb febre o sense, no suposa una contraindicació absoluta per a la vacunació, especialment entre els infants amb infecció del tracte respiratori superior.

Si una persona ha presentat una síndrome de Guillain-Barré en les sis setmanes posteriors a l'administració d'una dosi de vacuna antigripal, s'ha de tenir precaució a l'hora de tomar-la a administrar, tot i que no està contraindicat.

No s'ha d'administrar la vacuna als infants de menys de 6 mesos d'edat.

Els pacients que estan sota tractament amb anticoagulants haurien de rebre la dosi vacunal per via subcutània per evitar el risc d'hematomes musculars. De tota manera, alguns estudis desenvolupats en un nombre reduït de malalts indiquen que la via intramuscular és segura, en els pacients amb tractament anticoagulant oral ben controlats, si es realitza pressió en el punt de la inoculació.

Hi ha algunes indicacions de que l'ús de la vacuna Inflexal V® pot estar associat amb un risc augmentat de tenir febre en infants menors de 5 anys. Per aquest motiu, s'ha de considerar la possibilitat d'utilitzar la vacuna Influvac® en aquestes edats. En cas contrari, s'aconsella controlar la febre durant els 2-3 dies posteriors a la vacunació.

Objectius de la campanya

La finalitat de la campanya és contribuir a aconseguir els objectius de salut fixats al Pla de salut de Catalunya i al Pla director de malalties de l'aparell respiratori de reduir la mortalitat per grip, malaltia infecciosa aguda de l'aparell respiratori i pneumònia en un 10% entre la població de 60 anys i més, i reduir la mortalitat per grip, malalties infeccioses agudes de l'aparell respiratori i pneumònia en les persones de 65 anys i més per sota de 15 per 100.000 habitants.

Com a objectiu operacional a mitjà termini, es proposa aconseguir una cobertura de vacunació antigripal del 75% en els grups de població identificats com a grups de risc elevat.

Les cobertures de vacunació antigripal habitualment assolides a Catalunya superen el 70% en les persones de més de 65 anys, però són força més baixes en les persones de 60 a 65 anys i en les de menys de 60 anys, que pertanyen a grups amb patologies de risc. També és baixa la cobertura en els professionals sanitaris i altres col·lectius que realitzen serveis essencials per a la comunitat, com ara policies, bombers, personal de protecció civil, etc.

D'altra banda, el Programa de Vacunacions no disposa d'indicadors adients per conèixer amb precisió les cobertures de les persones amb patologies de risc per a les quals s'aconsella la vacunació, ni per conèixer les cobertures dels treballadors sanitaris i dels treballadors dels serveis essencials.

Entre els objectius de la campanya 2012-2013 hi ha el de **mantenir la cobertura de vacunació en les persones de més de 65 anys i millorar-la en els grups de 60 a 65 anys i en les persones amb patologies de risc.**

També cal **millorar els indicadors de vacunació** mitjançant la transferència d'informació de les històries clíniques informatitzades, continuant millorant la comunicació amb l'eCAP i el Sistema d'informació sanitària de l'atenció primària (SISAP) i ampliant-la a la resta de proveïdors i potenciant la història clínica compartida a Catalunya (HCCC).

Un repte del Programa de Vacunacions és **aconseguir augmentar la cobertura entre els treballadors sanitaris**. Cal fer un esforç de comunicació per proporcionar informació i motivació a aquest col·lectiu. En aquest sentit, a banda de la disponibilitat del Programa per

ser accessible als professionals, s'ha de col·laborar amb iniciatives externes, amb objectius comuns.

Finalment, per tal d'aconseguir un ús més eficient de les vacunes antigripals distribuïdes i **disminuir el nombre de vacunes sobrants**, una vegada la població inclosa en els grups de risc ha satisfet la demanda de vacunació, s'autoritza els professionals sanitaris a vacunar les persones que ho demanin si hi ha vacunes disponibles al centre.

Grups de risc per vacunar

Malgrat que la grip pot afectar tota la població, la disponibilitat de vacunes és encara limitada, fonamentalment a causa dels procediments utilitzats per produir-les. Per aquest motiu és necessari racionalitzar l'ús de les vacunes disponibles i donar prioritat a la vacunació de les persones en què la grip pot produir les complicacions més greus i causar més mortalitat, d'aquelles que poden propagar la grip a les primeres i de les que presten serveis essencials a la comunitat. En aquest sentit, per tal d'aconseguir la major efectivitat i eficiència, es pot considerar que hi ha tres tipus de grups de risc tributaris de vacunació, essencialment:

1. Individus amb alt risc de complicacions

- Persones de 60 o més anys d'edat.
- Persones internades en institucions tancades: residències geriàtriques, centres de malalts crònics, malalts mentals, etc.
- Adults i infants amb malalties pulmonars o cardiovasculars cròniques (incloses la displàsia broncopulmonar, la fibrosi quística i l'asma).
- Adults i infants amb malalties cròniques metabòliques (inclosa la diabetis mellitus), insuficiència renal, pacients en diàlisi, hepatopaties cròniques (hepatitis crònica, cirrosi hepàtica), hemoglobinopaties i anèmies, asplènia, malalties neuromusculars greus o immunosupressió (incloses les causades per medicació o pel VIH o les dels receptors de trasplantaments) i malalties que comporten disfunció cognitiva (síndrome de Down, demències i altres). En aquest grup, s'ha de fer un èmfasi especial en les persones sotmeses a vigilància mèdica o hospitalització durant l'any anterior.

- Obesitat mòrbida (índex de massa corporal igual o superior a 40).
- Infants i adolescents (6 mesos-18 anys) que reben tractament continuat amb àcid acetilsalicílic, per la possibilitat de desenvolupar una síndrome de Reye.
- Dones embarassades.

2. Individus o grups que poden transmetre la grip a persones d'alt risc

- Treballadors de la salut, incloent-hi els professionals sanitaris i parasanitaris tant de l'atenció primària com l'hospitalària.
- Treballadors d'institucions d'acollida de persones d'alt risc: residències geriàtriques o centres de malalts crònics, que tinguin contacte amb pacients o residents.
- Personal que presta assistència domiciliària a individus d'alt risc (infermeria, treballadors voluntaris, etc.).
- Contactes domiciliaris (inclosos els infants) de persones d'alt risc.

3. Altres grups als quals es recomana la vacunació

- Persones que realitzen serveis públics essencials per a la comunitat, per tal de minimitzar la interrupció de la seva activitat durant els brots gripals: policies, bombers, personal de protecció civil, personal que treballa en emergències sanitàries, personal d'institucions penitenciàries i d'altres centres d'internament per resolució judicial, etc.
- Viatgers internacionals: persones dels grups de risc no vacunades durant la temporada gripal i que es dirigeixin a zones tropicals en qualsevol època de l'any o a l'hemisferi sud entre els mesos d'abril a setembre.
- També s'han de vacunar les persones que es dirigeixin a zones on existeixen brots de grip aviària altament patogènica i puguin estar en contacte estret amb granges d'aus de corral o amb probabilitat d'exposicions intenses a aus.
- Persones que, per la seva ocupació, poden estar en contacte amb aus sospitoses o conegudes d'estar infectades per virus de grip aviària altament patogènics, especialment les persones encarregades del control i eradicació dels brots i els treballadors de les granges on es notifiquin brots o se'n sospiti l'existència. Aquesta recomanació s'ha d'actualitzar en funció de les evidències epidemiològiques disponibles.

A efectes purament indicatius, es consideraran els grups dels apartats 1 i 2 com a prioritaris en les situacions epidèmiques habituals. Les persones que pertanyen al grup de serveis públics essencials tindran una prioritat més baixa, tot i que, en situacions d'expectativa d'epidèmia important o de pandèmia gripal, aquest grup també es considerarà prioritari. Es recomana, no obstant això, que siguin vacunats pels propis serveis sanitaris corresponents.

Malgrat l'existència de recomanacions d'algunes institucions, es recorda que per a la campanya antigripal 2012-2013 no es considera grup de risc –a l'efecte de rebre la vacunació antigripal de manera sistemàtica– la població sana infantil o adulta menor de 60 anys, no inclosa en els apartats 1 i 2.

Vacunació dels treballadors de la salut

Cal assenyalar que, a efectes de vacunació, dins d'aquest col·lectiu s'inclou el personal no assistencial que treballa en centres sanitaris (personal administratiu, de neteja, de manteniment, etc.) i el personal assistencial (auxiliar, d'infermeria i facultatius).

La vacunació antigripal està indicada en els treballadors de la salut per un doble motiu: perquè poden actuar com una font d'infecció per a persones de risc –en els malalts que són atesos en els centres sanitaris– i perquè formen part del col·lectiu de serveis essencials per a la comunitat.

Tot i la importància de la vacunació, la cobertura assolida fins ara en aquest grup ha estat baixa: al voltant d'un 25% segons les dades de la darrera enquesta realitzada. Cal recordar la necessitat de vacunació entre el personal sanitari i fer un esforç per tal d'incrementar-ne les cobertures. En aquest sentit, a banda de la disponibilitat del Programa per ser accessible als professionals, es col·laborarà amb iniciatives externes amb objectius comuns com, per exemple, la campanya de l'Hospital Clínic o la realitzada de manera conjunta a l'atenció primària, en el marc d'un conveni amb el Departament de Salut, per la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC), l'Associació d'Infermeria Familiar i Comunitària de Catalunya (AIFICC) i l'Associació Catalana d'Infermeria (ACI).

S'ha elaborat i distribuït un fullet específic sobre vacunació antigripal en treballadors sanitaris, i és molt important que es facin iniciatives locals tant informatives i

sensibilitzadores com facilitadores. Dintre d'aquestes iniciatives s'han provat amb èxit l'establiment de dies específics de vacunació per als treballadors, o la possibilitat d'establir unitats mòbils de vacunació en grans centres (hospitalaris, etc.). També és molt important disposar de dades de cobertura segons grans col·lectius (metges, diplomats, auxiliars d'infermeria i altres) que serveixen per monitorar la cobertura i reforçar les estratègies vacunals.

Dinou societats científiques, a escala estatal, han elaborat un document de consens sobre la vacunació antigripal dels professionals sanitaris amb l'objectiu de conscienciar-los sobre la conveniència que es vacunin contra la grip i dels beneficis que se'n deriven per a si mateixos, per als seus pacients i per a la resta de la població. Aquesta recomanació està basada en tres pilars bàsics: argument de necessitat, d'ètica i d'exemplaritat.

http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/consenso_gripe.pdf

La vacunació del treballadors sanitaris està inclosa al Pla de salut 2011-2015.

Composició antigènica de la vacuna recomanada per a la temporada 2012-2013

La vacuna antigripal trivalent recomanada per a la temporada gripal 2012-2013, a l'hemisferi nord (de novembre de 2012 a abril de 2013), ha d'incloure soques similars a:

- **A/Califòrnia/7/2009 (H1N1)pdm09**
- **A/Victòria/361/2011 (H3N2)**
- **B/Wisconsin/1/2010** (del llinatge de virus B/Yamagata)

La soca A/Califòrnia/7/2009 (H1N1)pdm09 és la mateixa que la recomanada anys anteriors com a A/Califòrnia/7/2009 (H1N1); de tota manera la nomenclatura actual s'ha adaptat a les recomanacions de l'OMS que es poden consultar a la nota de 18 octubre de 2011 de normalització de la terminologia de la pandèmia A(H1N1)2009 en aquest enllaç:

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah1n1pdm09/en/

El motiu del canvi de la terminologia és minimitzar la possible confusió entre la comunitat científica, així com entre el públic en general, i diferenciar els virus actuals dels antics virus estacionals A(H1N1) anteriors a la pandèmia (H1N1)2009.

Les soques A(H3N2) i B són diferents de les recomanades la temporada anterior, tenint en compte les dades globals de vigilància de la grip, les característiques epidemiològiques i antigèniques, les respostes serològiques a les vacunes estacionals trivalents 2011-12, i la disponibilitat de soques candidates i reactius. La soca B/Wisconsin/1/2010 pertany al llinatge Yamagata del virus B, en les recomanacions que tinguin en consideració l'estirp Victòria, ja sigui en vacunes trivalents o tetravalents que contenen dos virus d'influença B; les soques similars a B/Brisbane/60/2008 continuen sent les adequades.

Període de vacunació recomanat

Com és habitual, es recomana que tota la població objecte de vacunació sigui vacunada entre **l'1 d'octubre i el 30 de novembre**, de manera que quan s'iniciï la temporada gripal estigui ja immunitzada. No obstant això, es recomana vacunar les persones de risc que per qualsevol motiu no hagin estat vacunades durant el període de vacunació recomanat per realitzar la campanya, durant tota la temporada gripal, tal com s'ha fet en temporades precedents.

Atès que l'experiència demostra que els grups tributaris de vacunació es vacunen majoritàriament durant les primeres setmanes de la campanya i hi ha persones que no pertanyen a grups de risc que desitgen ser vacunades, **durant el mes de novembre, mentre hi hagi vacunes disponibles, es podrà vacunar les persones que no pertanyen a grups de risc**. D'aquesta manera s'optimitzarà l'ús de les vacunes sobrants, que habitualment es retornen als laboratoris proveïdors.

Administració de la vacuna

Totes les vacunes antigripals disponibles són inactivades, no contenen virus vius i, per tant, no poden produir la grip. La majoria estan indicades per ser administrades per via intramuscular, l'excepció és la vacuna Intanza®, que ha de ser administrada per via intradèrmica. Les vacunes d'administració intramuscular poden ser administrades per via subcutània, amb l'excepció de la vacuna amb adjuvant que està contraindicada per via subcutània. Tanmateix l'administració intramuscular causa menys reaccions locals, encara que la via subcutània és la recomanada per a les persones en tractament anticoagulant o amb problemes hemorràgics. De tota manera, en un estudi multicèntric realitzat a Catalunya no es van observar diferències significatives en els efectes adversos de tipus hemorràgic observats.

<http://www.biomedcentral.com/1471-2326/8/1>

Els adults i infants grans han de ser vacunats en el deltoide, els infants petits han de ser vacunats en la cara anterolateral de la cuixa (vast extern del quàdriceps). Abans d'injectar la vacuna cal sacsejar-la intensament.

En els adults una sola dosi de 0,5 ml és suficient per produir una resposta immunitària correcta. En aquests casos la resposta és de tipus *booster* i, per tant, l'anticòs que predomina és de tipus IgG. Després de la vacunació, la concentració d'anticossos antihemaglutinina augmenta ràpidament, un nombre important de persones vacunades assoleix nivells protectors en pocs dies i la màxima titulació s'aconsegueix a les dues o tres setmanes d'haver-se vacunat.

En els infants que no han tingut contacte previ amb el virus de la grip la resposta a la vacuna és de tipus primari i necessiten dues dosis vacunals per aixecar el títol d'anticossos, ja que una sola dosi produeix una resposta primària i el títol d'anticossos és baix. Per aquest motiu, les dosis de vacunes han de ser diferents en funció de l'edat (taula 1). Es recomana als centres vacunals que reservin les dosis necessàries per tal d'administrar als infants que els calgui la segona dosi de vacuna del mateix laboratori que la primera, ja que al llarg de la campanya en el centre vacunal es poden rebre vacunes de diferents laboratoris.

Una de les vacunes autoritzades a Espanya, Intanza®, és per a administració intradèrmica; es presenta en una xeringa amb una microagulla i unes instruccions que permeten la vacunació sense un entrenament especial. Hi ha dues formulacions diferents: de 15 µg per a persones de 60 o més anys i de 9 µg per a persones de 18 fins a 60 anys. No està autoritzada per a menors de 18 anys.

Encara que hi ha alguna vacuna sencera autoritzada a Espanya, cap de les vacunes distribuïdes a Catalunya és de virus sencers. Aquestes vacunes són més reactives, sobretot en les persones que no han estat mai vacunades o que no han tingut mai contacte amb el virus gripal. Per això, no es recomanen en els infants menors de 12 anys.

Taula 1. En funció de l'edat, indicacions dels diferents tipus de vacuna antigripal, volum de les dosis, vies d'administració, nombre de dosis i intervals

EDAT	TIPUS DE VACUNA - DOSI - VIA	NRE. DOSIS I INTERVAL
6-35 mesos	fraccionada/subunitats/virosòmica 0,25-0,50 ml IM	1 o 2* > 4 setm.
3-8 anys	fraccionada/subunitats/virosòmica* 0,50 ml IM	1 o 2* > 4 setm.
9-17 anys	fraccionada/subunitats/virosòmica 0,50 ml IM	1
18-59 anys	fraccionada/subunitats/virosòmica 0,50 ml IM o intradèrmica 9 µg ID	1
60-64 anys	fraccionada/subunitats/virosòmica 0,50 ml IM o intradèrmica 15 µg ID	1
> 64 anys	fraccionada/subunitats/virosòmica/amb adjuvant 0,50 ml IM o intradèrmica 15 µg ID	1

*En els infants menors de 9 anys vacunats per primera vegada es recomana administrar dues dosis separades, com a mínim, per un mes d'interval.

Revacunació

La pauta vacunal està indicada a la taula 1. La revacunació antigripal s'ha de dur a terme cada any administrant una dosi única.

No es recomanen revacunacions dins de la mateixa temporada.

Associacions vacunals

Aquesta vacuna es pot administrar simultàniament amb qualsevol altra vacuna viva o inactivada, sempre que sigui en llocs anatòmics diferents. Cal fer una referència especial a la vacunació antipneumocòccica polisacàridica, ja que la infecció pneumocòccica és una complicació freqüent de la grip, a més, per a les persones no vacunades amb anterioritat, la campanya de vacunació antigripal pot ser una bona oportunitat per immunitzar.

Conservació de la vacuna

La vacuna s'ha de protegir de la llum i s'ha de conservar entre +2°C i +8°C. NO S'HA DE CONGELAR.

Informació sobre la campanya de vacunació antigripal

L'Agència de Salut Pública de Catalunya informará de la campanya de vacunació antigripal als serveis regionals del Departament de Salut, els serveis regionals de l'Agència de Salut Pública de Catalunya, el Servei Català de la Salut, l'Agència de Salut Pública de Barcelona, l'Institut Català de la Salut i la resta d'entitats proveïdores de serveis sanitaris.

Es presentarà i entregarà aquesta *Guia* a cada responsable dels centres de distribució de vacunes.

S'informarà els professionals sanitaris d'atenció primària, els responsables dels centres vacunals i la resta de sanitaris implicats sobre la campanya de vacunació antigripal. Aquest document estarà disponible en format electrònic a la pàgina web de vacunes del Departament de Salut <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/vacunes/index.html> on serà actualitzat si és necessari.

Programa de Vacunacions

Barcelona, 14 de setembre de 2012

Per a més informació podeu consultar:

Direcció General de Salut Pública. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2011. [consultat agost 2012]. Disponible a:

http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Grip/documents/campanya_grip_2011.pdf

World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. Weekly Epidemiological Record 4 March 2011, vol. 86, 10 (pp 81–92). [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://www.who.int/entity/wer/2011/wer8610.pdf>

World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season. Weekly Epidemiological Record 9 March 2012, vol. 87, 10 (pp 81–96). [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://www.who.int/entity/wer/2012/wer8710.pdf>

BWP ad-hoc influenza Working Group. EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2011/2012. [consultat agost 2012]. Disponible a:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001223.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

BWP ad-hoc influenza Working Group. Amended EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2012/2013. [consultat agost 2012]. Disponible a:

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500124221

Centers for Disease Control and Prevention CDC. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2011; 60: 1128-1132. [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6033.pdf>

Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R, Benítez M, Zabaleta E. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. BMC Blood Disorders 2008, 8:1 [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2326/8/1>

Información sobre las variantes del virus de la influenza A (H3N2) ("H3N2v"). [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://espanol.cdc.gov/enes/flu/swineflu/influenza-variant-viruses-h3n2v.htm>

Información provisional para médicos clínicos sobre infecciones en seres humanos con el virus H3N2v. [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://espanol.cdc.gov/enes/flu/swineflu/h3n2v-clinician.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices ACIP). United States, 2012–13 Influenza Season. MMWR 2012;61:613-618. [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6132a3.htm>

European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza health topics. [consultat agost 2012]. Disponible a:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/Pages/index.aspx>

