

ORIGINAL

COMPARACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LAS VACUNAS ANTIGRIPALES DE VIRUS FRACCIONADOS Y DE ANTÍGENOS DE SUPERFICIE

Daniel Bautista Rentero, José María Tenías Burillo, Antonio Sabater Pons, Brígido Pérez Bermúdez y Vicente Zanón Viguier

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital "Dr. Peset", Valencia

RESUMEN

Fundamento: El temor a las reacciones adversas es una de las causas de que los programas de vacunación antigripal no hayan tenido amplia aceptación entre el personal hospitalario. Hemos realizado un estudio para comparar la frecuencia de efectos adversos producidos por las vacunas antigripales de virus fraccionados "estándar" (VVF) y la de antígenos de superficie (VAS) en personal mayoritariamente hospitalario.

Material y métodos: Estudio de intervención con voluntarios, a quienes se les asignó sistemáticamente una de las vacunas, alternándolas cada diez participantes, durante la campaña de vacunación 1994-95. Los efectos adversos se recogieron mediante entrevista telefónica a los 10 días tras la vacunación.

Resultados: De los 182 sujetos reclutados, 163 fueron incluidos en el estudio, de los cuales, 100 recibieron VAS y 63, VVF. Cerca del 13% de los participantes sufrió alguna reacción adversa, sin diferencias significativas entre ambos grupos (VAS: 11% y VVF: 15.6%, $p=0.38$). Tampoco hubo diferencias significativas en relación con las reacciones locales y sistémicas por separado. Los sujetos que tenían antecedentes de efectos adversos a la vacuna antigripal presentaron con más frecuencia reacciones sistémicas de forma significativa (25% vs. 7.5%, $p=0.04$).

Conclusiones: Ambas vacunas se han mostrado muy seguras, produciendo efectos secundarios en escasa proporción y leves en todos los casos. La VAS, a pesar de contener únicamente los antígenos de superficie, presenta una frecuencia de reacciones adversas similar a la VVF. Es probable que exista cierto grado de hipersensibilidad en determinadas personas a la vacuna antigripal, especialmente a la de virus fraccionados.

Palabras clave: Prevención de la gripe. Efectos adversos de la vacunación antigripal. Efectos adversos de las vacunas de virus fraccionados. Efectos adversos de las vacunas de antígenos de superficie. Personal hospitalario.

ABSTRACT

Comparison of Adverse Reactions to Split-Virion and Subunit-Virion Influenza Vaccines

Background: Fear of adverse reactions is one of the reasons why influenza immunization programs for hospital workers have not met wide acceptance. We conducted a study in order to compare the frequency of adverse reactions following administration of standard split-virion (VVF) and subunit-virion (VAS) influenza vaccines, mostly among hospital personnel.

Methods: Trial with volunteers who were systematically assigned to receive one of the vaccines, alternating every ten participants, during the influenza immunization campaign 1994-95. The adverse effects were recorded by telephone interview 10 days after vaccination.

Results: Out the 182 subjects recruited, 163 were included in the study, of whom 100 received VAS and 63, VVF. Almost 13% of the participants reported any adverse effects with no significant difference between both groups (VAS: 11% and VVF: 15.6%, $p=0.38$). There were also no significant differences relating to systemic and local reactions, separately. The subjects who had adverse reactions to previous influenza vaccination showed more frequent systemic reactions (25% vs. 7.5%, $p=0.04$) in a significant way.

Conclusions: Both vaccines have been proved to be very safe, only causing adverse reactions in a small proportion and very mild in every case. The VAS presents a frequency of adverse effects similar to that of VVF, in spite of containing only surface antigens. It's likely that a certain hypersensitivity to influenza vaccine exists in some people, specially to the split-virion one.

Key Words: Influenza Prevention. Influenza Vaccine Adverse Effects. Split-Virion Vaccine Adverse Effects. Subunit-Virion Vaccine Adverse Effects. Hospital Personnel.

Correspondencia:

Daniel Bautista Rentero
Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública
Hospital "Dr. Peset"
Avda. Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia

INTRODUCCIÓN

La gripe continúa siendo una causa importante de hospitalización y muerte, especialmente entre las personas de edad avanzada o con enfermedades crónicas. Las vacu-

nas antigripales pueden prevenir esta enfermedad infecciosa y sus complicaciones¹⁻³, siendo bien toleradas, sobre todo, en personas de edad avanzada⁴⁻⁶. Su seguridad ha sido demostrada en numerosos estudios, aunque con notable variabilidad en la frecuencia de efectos adversos descritos^{2,4,5,7-13}. No obstante, el índice de satisfacción alcanzado entre los sujetos vacunados no llega a ser tan alto como sería deseable¹³.

La vacunación antiinfluenza está indicada^{6,14}, además de en los grupos de personas de alto riesgo (principal medida para disminuir el impacto de la gripe¹⁵), en aquellos individuos que pueden transmitir la influenza a las personas de alto riesgo, entre los que destacan el personal sanitario.

El temor a las reacciones adversas es una de las causas por las que los programas de vacunación antigripal no han tenido amplia aceptación tanto en la población general¹⁶, como en el personal hospitalario^{17,18}. Para aumentar dicha aceptación entre los trabajadores de servicios sanitarios, se ha propuesto la administración de la vacuna de virus inactivados fraccionados^{5,11} (vacuna "split"), por ser menos reactógenas que las de virus inactivados completos, así como el uso profiláctico de acetaminofeno¹⁹, el cual también disminuiría la incidencia de efectos adversos sin afectar a la respuesta de anticuerpos.

Dentro de las fraccionadas, existe un tipo de vacunas de última generación con subunidades del virión (vacunas "subunit"), únicamente a base de los antígenos de superficie neuraminidasa y hemaglutinina. Este tipo de vacunas se han elaborado eliminando las partículas fraccionadas de los virus productoras de efectos secundarios, por lo que teóricamente producirían inmunidad sin riesgo. Hemos realizado un estudio con el objeto de comparar los efectos adversos producidos por las vacunas antigripales de virus fraccionados "estándar" (VVF) y las de antígenos de superficie (VAS), en personal mayoritariamente hospitalario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio de intervención, empleando dos tipos de vacunas antigripales trivalentes comercializadas, una VVF y otra VAS. Ambas fueron obtenidas a partir de las cepas recomendadas por la OMS para la campaña 1994-95²⁰, conteniendo los antígenos análogos A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1) y B/Panamá/45/90.

Se administró una dosis de 0.5 ml de la vacuna correspondiente desde mediados de octubre hasta finales de noviembre de 1994 en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital "Dr. Peset", de Valencia. El programa de vacunación fue precedido de una campaña de reclamo mediante carteles y entrevistas personales, de forma que todos los trabajadores del hospital fueron invitados a vacunarse. La alergia a las proteínas del huevo fue el único criterio de exclusión, posponiéndose la vacunación en pacientes con afecciones febriles y/o enfermedad respiratoria aguda.

Los sujetos eran incorporados al estudio voluntariamente, previa petición de consentimiento, y asignados sistemáticamente a cada tipo de vacuna, alternándola cada diez participantes. Se registraba la edad, sexo, situación laboral, enfermedades, antecedentes de alergias y de vacunación antigripal previa. Además, se les informó de que cualquier vacuna que les fuera asignada presentaba una efectividad similar, por lo que no se planteaban problemas de carácter ético.

Las vacunas fueron almacenadas según las recomendaciones del fabricante y todas ellas fueron inyectadas intramuscularmente, a nivel del músculo deltoides, por dos enfermeras experimentadas. Ellas mismas recogían los efectos adversos mediante entrevista telefónica estructurada a los 10 días tras la vacunación. A cada participante se le preguntó por posibles reacciones locales o sistémicas, aparecidas durante los 3 días posteriores a la vacunación, y por la duración y gravedad de las mismas.

Se han empleado los tests estadísticos ji-cuadrado para comparación de proporciones independientes o, en caso de existir una o más celdas con valor esperado menor o igual a 5, el test exacto de Fisher de una cola (se esperaban diferencias sólo en la dirección de menos efectos adversos con VAS) y el test de Kruskal-Wallis para comparar distribuciones de edad. Se tomó como nivel de significación estadística el 5% ($\alpha = 0.05$). Los datos se introdujeron mediante el programa dBASE y han sido analizados con el programa EPIINFO versión 5.01.

RESULTADOS

De 182 sujetos reclutados, 163 (89.5%) se incluyeron en el estudio (66% era personal sanitario en activo), de los cuales 100 recibieron VAS y 63, VVF. Los 18 pacientes de hemodiálisis, que habían recibido 2 dosis de VVF separadas por un intervalo de 1 mes, fueron excluidos, dado que no fue posible recoger los datos de respuesta a la vacuna dentro de los períodos de tiempo establecidos. En otro caso de vacunación con VVF tampoco se pudo recoger la información.

La edad media global de los participantes fue de 49.13 años (desviación estándar: 17, mediana: 48) y eran sujetos, básicamente, sanos. Un total de 133 personas (81%) fueron vacunadas por primera vez. Ambos grupos de vacunados eran comparables con respecto a edad, sexo, ocupación, antecedentes alérgicos y de vacunación antigripal previa (tabla 1).

El 12.8% del total de sujetos refirió haber sufrido algún tipo de reacción adversa (tabla 2), con una frecuencia algo superior en el grupo vacunado con VVF, aunque no había una diferencia significativa (11% con VAS y 15.6% con VVF, $p = 0.38$). Ninguno de los participantes experimentó una reacción alérgica inmediata después de la vacunación. Predominaron las reacciones sistémicas (escalofríos, adenopatía regional y, sobre todo, cuadro "gripal" con malestar y mial-

TABLA 1

Características de las personas vacunadas.
Número (y porcentaje)

	VVF	VAS
Sexo		
Varón	23 (36.5)	50 (50)
Mujer	40 (63.5)	50 (50)
Edad, en años		
Media (Desv. estándar)	50.44 (16.8)	48.31 (17.1)
Rango	4-83	15-83
Situación laboral		
En activo	43 (68.3)	65 (65)
Jubilado	11 (17.5)	18 (18)
Familiar	9 (14.3)	17 (17)
Alergias	14 (22.2)	14 (14)
Vacunación anti-gripal previa	16 (25.4)	15 (15)

(Ningún test de contraste fue significativo con un nivel de confianza del 95%.)

TABLA 2

Reacciones adversas producidas.
Número (y porcentaje)

	VVF	VAS	Valor p
R. locales	3 (4.8)	5 (5)	0.627*
R. sistémicas	8 (12.7)	7 (7)	0.220
Sd. gripal	3 (4.7)	7 (7)	0.412*
Escalofríos	4 (6.3)	1 (1)	0.073*
Adenopatía	2 (3.1)	0 (0)	0.147*
Cualquier efecto adverso	10 (15.6)	11 (11)	0.387
Efecto local y sistémico	1 (1.6)	1 (1)	0.629*

* Mediante test exacto de Fisher de 1 cola (los demás, por ji-cuadrado).

gias) sobre las locales, en forma de signos inflamatorios en el punto de inyección. Se registró un 7% de reacciones sistémicas en los vacunados con VAS, frente al 12.7% con VVF, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.22$). Las reacciones locales se presentaron en proporción muy similar (VAS: 5% vs. VVF: 4.8%, $p = 0.62$). Todos los efectos adversos descritos fueron leves y desaparecieron en 1 a 3 días, excepto la adenopatía, que persistía en el momento de la entrevista. No hubo absentismo laboral por efectos secundarios de la vacuna, entre los trabajadores en activo vacu-

nados, y ningún participante refirió incapacidad para realizar sus actividades diarias habituales.

Los sujetos que tenían antecedentes de efectos adversos a la vacuna antigripal presentaron con más frecuencia reacciones sistémicas (tabla 3), de forma significativa ($p = 0.04$). Al controlar por tipo de vacuna (datos no mostrados en tabla), esta significación estadística se perdía claramente en el grupo vacunado con VAS, mientras que en el de VVF se mantenía más próxima al valor anterior ($p = 0.10$).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución de reacciones adversas según las restantes características recogidas de los sujetos del estudio. No obstante, cabe señalar que la edad de los que presentaron efectos locales o sistémicos era 5.45 años inferior (44.38 vs. 49.83, $p = 0.176$).

TABLA 3

Antecedentes de efectos adversos a vacunación antigripal.
Número (y porcentaje)

	No (n=147)	Sí (n=16)	Valor p*
R. sistémicas	11 (7.5)	4 (25)	0.043
R. locales	7 (4.8)	1 (6.3)	0.570
Cualquier efecto adverso	17 (11.6)	4 (25)	0.130
Efecto local y sistémico	1 (0.7)	1 (6.3)	0.187

* Mediante test exacto de Fisher de 1 cola.

DISCUSIÓN

Al no incluir, por razones éticas, un grupo placebo, no hemos podido distinguir entre las verdaderas reacciones debidas a la vacuna y los síntomas derivados de una autoobservación somática excesiva posterior a la vacunación o de una enfermedad intercurrente. De este modo es posible que se hayan comunicado algunos cuadros "gripales" por infecciones respiratorias intercurrentes, aparecidas casualmente. Si bien la distribución

de los casos no tiene por qué haber diferido significativamente según el tipo de vacuna.

Las vacunas fueron administradas por dos enfermeras altamente experimentadas y, debido a consideraciones prácticas, ellas mismas recogieron los efectos adversos en un cuestionario, mediante entrevista telefónica. Por tanto, no existe enmascaramiento en sentido estricto, pero el hecho de que ambas enfermeras desconocieran la hipótesis del estudio supone una aproximación.

La exclusión de los 18 pacientes de hemodiálisis (36 vacunaciones) fue necesaria para no invalidar los resultados del estudio, ya que, además, no afectó a la comparabilidad de los grupos. A pesar de ello, el número de participantes resultó ser suficiente como para detectar una diferencia del 20% en la frecuencia de efectos adversos locales o sistémicos, con un poder del 80% ($\alpha = 0.05$, una cola).

En algunos ensayos^{10,12} se ha descrito una frecuencia de reacciones sistémicas con VVF semejante a la nuestra. Sin embargo, la de reacciones locales es superior a la observada en el presente trabajo, lo cual pensamos que podría estar relacionado con ciertas diferencias en los excipientes de las vacunas. Por otro lado, según nuestros datos y coincidiendo con los resultados obtenidos por otros autores⁴⁻⁶, parece existir una menor incidencia de efectos adversos conforme aumenta la edad.

La VAS, a pesar de haber sido elaborada eliminando los componentes víricos internos, presenta una incidencia de efectos secundarios similar a la VVF, especialmente de reacciones locales. No obstante, sí parece haber una mayor propensión de los vacunados con VVF a presentar reacciones sistémicas, por lo que se podría intuir una posible asociación entre las partículas fraccionadas de los virus y la producción de efectos sistémicos. Pueden existir individuos predispuestos que desarrollen cierto grado de hipersensibilidad a las proteínas de los virus gripales —teóricamente, sobre todo a las internas,

porque apenas cambian al cabo de los años—, de forma que tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones sistémicas cada vez que se vacunan contra la gripe, especialmente con VVF. De ahí que, probablemente, sea aconsejable recomendar la VAS a aquellas personas con antecedentes de efectos sistémicos por la vacuna antiinfluenza.

En conclusión, tanto la VAS como la VVF se han mostrado muy seguras, produciendo efectos adversos en baja proporción, al comparar con otros estudios que empleaban VVF¹⁰⁻¹², y leves en todos los casos. Por tanto, el empleo de cualquiera de estas vacunas puede constituir una medida eficaz para modificar las creencias de los profesionales de la salud acerca de los efectos adversos de la vacuna antigripal y, con ello, incrementar la aceptación de estas campañas de inmunización entre el personal sanitario.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a María Piedad Porras Leal y Encarnación Taberner Guasp, enfermeras del Servicio, sin cuya inestimable labor no se habría podido llevar a cabo este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infections in adults. Influenza and pneumococcal vaccines. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2545-57.
2. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169: 68-76.
3. Gavira FJ, Rodríguez FC, Berni RM. Análisis de una campaña de vacunación antigripal en el medio rural. *Rev San Hig Púb* 1987; 61: 759-81.
4. Odelin MF, Pozzetto B, Grattard F, Benvenuto V, Bonneval L. Tolerance of influenza vaccination in the aged and the nursing staff in a geriatric hospital. *Therapie* 1994; 49: 447-50.
5. Scheifele DW, Bjornson G, Johnston J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can Med Assoc J* 1990; 142: 127-30.
6. Statement on influenza vaccination for the 1994-95 season. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 593-7.
7. Groothuis JR, Lehr MV, Levin MJ. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine* 1994; 12: 139-41.
8. Balagué L, Ruiz MC, Mercadé MA. Evaluación de la campaña de vacunación antigripal en un sector sanitario (Carta al Director). *Aten Primaria* 1993; 11: 202.
9. Margolis KL, Poland GA, Nichol KL, MacPherson DS, Meyer JD, Korn JE, Lofgren RP. Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. *Am J Med* 1990; 88: 27-30.
10. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. *JAMA* 1990; 264: 1139-41.
11. Al-Mazrou A, Scheifele DW, Soong T, Bjornson G. Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccines in hospital personnel. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 213-8.
12. Govaert TME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993; 307: 988-90.
13. Gastón JL, Aguado JA, García I, Burgos G. Vacunación antigripal: estudio de satisfacción en una población vacunada. *Rev San Hig Púb* 1990; 64: 693-703.
14. Calicó I. Vacunación antigripal. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 795-6.

15. Douglas RG Jr. Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990; 322: 443-50.
16. Fiebach NH, Viscoli CM. Patient acceptance of influenza vaccination. *Am J Med* 1991; 91: 393-400.
17. Nafziger DA, Herwaldt LA. Attitudes of internal medicine residents regarding influenza vaccination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 32-5.
18. Weingarten S, Riedinger M, Bolton LB, Miles P, Ault M. Barriers to influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control* 1989; 17: 202-207.
19. Aoki FY, Yassi A, Cheang M, Murdzak C, Hammond GW, Sekla LH, Wright B. Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 1425-30.
20. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1994-1995 season. *Wkly Epidemiol Rec* 1994; 69: 53-6.