



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

ÁREA DE MICROBIOLOGÍA

**TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA  
VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN ESPAÑA.  
EVOLUCIÓN FARMACOECONÓMICA  
PERÍODO 2002 – 2007.**

JORGE VÁZQUEZ VALCUENDE  
VALLADOLID, 2009



**Universidad de Valladolid**

**JOSÉ MARÍA EIROS BOUZA**, Profesor Titular del Área de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Y

**JOSÉ JAVIER CASTRODEZA SANZ**, Profesor Titular del Área de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

**CERTIFICAN QUE:**

D. Jorge Vázquez Valcuende, ha realizado bajo nuestra tutela y dirección el trabajo titulado "*Análisis descriptivo de la vacunación antigripal en España: evolución farmacoeconómica, período 2002-2007*" que consideramos satisfactorio para ser presentado como Tesis Doctoral en la Facultad de Medicina de Valladolid.

Para que así conste donde convenga, firmamos el presente en Valladolid a 21 de Septiembre de 2009.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized letters 'J', 'M', 'E', and 'B'.

Dr. José María Eiros Bouza

A handwritten signature in blue ink, featuring a large, circular flourish followed by several horizontal strokes.

Dr. José Javier Castrodeza Sanz

## AGRADECIMIENTOS

Aunque parezca algo inaudito en el proceso de elaboración de una tesis doctoral, confieso que las primeras letras que escribí referentes a este proyecto de postgrado fueron directamente en el apartado de *agradecimientos*; porque sin duda alguna, independientemente del resultado final, sabía que la gratitud y generosidad de una serie de personas fueron las que han dado vida y sentido a esta tesis. A todas ellas quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento y, de forma más particular, algunas merecen una atención especial.

Entre ellas quiero destacar principalmente a mi director de Tesis, el profesor Dr. *José María Eiros Bouza* y al profesor Dr. *José Javier Castrodeza Sanz*, co-director de la misma, que me hicieron descubrir el interés por la investigación desde otra perspectiva, no tan científica pero igualmente innovadora en el campo de la Vacunología, y cuya profesionalidad y tesón en la dirección magistral de esta tesis reconocerá el lector en las páginas siguientes. A ellos les agradezco su dedicación y amistad, especialmente en los últimos años, cuando siempre han estado presentes para guiarme y animarme durante el proyecto, aún cuando mis obligaciones laborales impedían de algún modo el desarrollo normal de esta tarea.

También quisiera agradecer al profesor Dr. *Raúl Ortiz de Lejarazu*, su labor de apoyo y asesoramiento durante estos años, ya que con ello puedo sentirme orgulloso

de poder estar defendiendo este trabajo de investigación, que no hubiera sido posible sin su inestimable colaboración.

Por supuesto, dicho agradecimiento se hace extensivo a mis compañeros y amigos de la División de Vacunas de ESTEVE, quienes me han demostrado su esfuerzo en el proceso de trabajo de campo y en la elaboración de resultados.

Y por último, a mi familia, que día a día me han aportado el empuje y cariño imprescindibles, animándome y apoyándome hasta el final.

**Tesis Doctoral**

Área de Microbiología

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA  
VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN ESPAÑA.  
EVOLUCIÓN FARMACOECONÓMICA  
PERÍODO 2002 – 2007**

JORGE VÁZQUEZ VALCUENDE

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>8</b>
--------------------	----------

## **1. INTRODUCCIÓN**

1.1.	HISTORIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL .....	13
1.2.	LA GRIPE Y LA IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD .....	23
1.3.	ETIOLOGÍA .....	29
1.3.1.	Virus gripales.....	29
1.3.2.	Variaciones antigénicas .....	32
1.3.3.	Determinantes de Patogenicidad.....	35
1.4.	CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO .....	40
1.4.1.	Manifestaciones Clínicas .....	40
1.4.2.	Diagnóstico Viroológico .....	42
1.4.2.1	Aislamiento mediante cultivo .....	44
1.4.2.2	Detección de antígenos víricos .....	45
1.4.2.3	Detección de Ácidos Nucleicos .....	46
1.5.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA GRIPE .....	48
1.5.1.	Concepto.....	48
1.5.2.	Epidemias y Pandemias de Gripe.....	51
1.5.3.	La Vigilancia de la Gripe.....	53
1.5.4.	Las Redes de Médicos Centinela .....	55

1.6.	PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	61
1.6.1.	Políticas vacunales y estrategias de vacunación .....	61
1.6.2.	Las coberturas vacunales herramienta de gestión.....	65
1.7.	LAS VACUNAS ANTIGRIPALES .....	72
1.7.1.	Selección de cepas vacunales.....	72
1.7.2.	Requisitos para la fabricación.....	77
1.7.3.	Eficacia y seguridad.....	80
1.7.4.	Clasificación y diferencias.....	84
1.7.5.	El precio.....	89
1.7.6.	Visión práctica de la contratación pública.....	93

## 2. OBJETIVOS

2.1	Objetivos.....	96
-----	----------------	----

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.	Justificación de la metodología.....	99
3.2.	Población estudiada.....	100
3.3.	Reglamento General de la ley de contratos y TRLCAP.....	106
3.4.	Criterios básicos de adjudicación de un concurso público.....	107

3.5. Análisis descriptivo de los Indicadores de consumo de vacunas.....	109
---	-----

## 4. RESULTADOS

4.1. Descripción de la base poblacional española .....	112
4.2. Análisis de los criterios rectores en la adquisición de vacunas antigripales ...	120
4.2.1 Variabilidad conceptual y dispersión geográfica.....	120
4.2.2 Principales criterios comunes de adjudicación .....	123
4.2.3 Comportamiento subjetivo de los criterios .....	128
4.3 Análisis del mercado español de vacunas antigripales .....	130
4.3.1 Evolución cualitativa y cuantitativa .....	130
4.3.2 Descripción del "Market Share" en función de términos económicos y de volumen de mercado .....	132
4.3.2.1 Campaña de vacunación 2002/2003 .....	137
4.3.2.2 Campaña de vacunación 2003/2004 .....	137
4.3.2.3 Campaña de vacunación 2004/2005 .....	138
4.3.2.4 Campaña de vacunación 2005/2006 .....	140
4.3.2.5 Campaña de vacunación 2006/2007 .....	141
4.3.3 Descripción de Tablas presupuestarias y de dosis adquiridas por CC.AA durante el período 2002-2007.....	144
4.3.3.1 Tablas temporada 2002/2003 .....	144
4.3.3.2 Tablas temporada 2003/2004 .....	148

4.3.3.3	Tablas temporada 2004/2005 .....	150
4.3.3.4	Tablas temporada 2005/2006 .....	152
4.3.3.5	Tablas temporada 2006/2007 .....	154
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>158</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>170</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>174</b>

# INTRODUCCIÓN

## 1.1 HISTORIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL

En los últimos dos siglos, las vacunas, junto con los sistemas de alcantarillado y la potabilización del agua, han constituido uno de los logros de salud pública más importantes de la humanidad<sup>1</sup> y han emergido entre las medidas de mayor impacto, evitando infecciones a millones de personas<sup>2</sup> y salvando en consecuencia un gran número de vidas. De hecho, se dice que son el mayor avance en salud pública de toda la historia<sup>3</sup>. Además, las vacunas a lo largo del tiempo han promovido una actividad colectiva en el sentido en que inmunizar a una persona mediante una vacuna podía implicar proteger a una comunidad o grupo frente a la enfermedad, evitando su transmisión.

Dado que los primeros aislamientos del virus gripal no se lograron hasta llegar a 1930, es imposible reconstruir la historia de la gripe con precisión. Sin embargo, son abundantes las descripciones clínicas y epidemiológicas que permiten identificar la enfermedad mucho antes del siglo XX<sup>4</sup>. Existen numerosas referencias sugestivas, tanto en jeroglíficos descubiertos del Antiguo Egipto como en escritos griegos hipocráticos relativos a una epidemia acaecida en el año 412 a. de J.C, pero ello no puede excluirse de una posible confusión con otros procesos febriles. El enfoque hipocrático al tema de las epidemias se convirtió paulatinamente en un referente clásico. Los médicos han relacionado durante siglos las enfermedades epidémicas con

los factores medioambientales de las poblaciones y con la climatología del momento en que se producen. Esto, en el caso de la gripe, resultaba particularmente esclarecedor, ya que sobrevenía siempre en las épocas de invierno y con temperaturas bajas.

El término *Influenza* es la denominación italiana del latín *influentia* y fue utilizado en el siglo XV para designar epidemias atribuidas a influencias de las estrellas y planetas o de poderes ocultos. Otro posible origen es la expresión *influenza di freddo*, es decir, la influencia del frío. Los autores ingleses acuñaron el término inglés *influenza* en el siglo XVIII. En esta época, los autores franceses dieron el nombre de *grippe* para referirse a los mismos síntomas, del que al final deriva el nombre en castellano, con una clara referencia al componente catarral de la enfermedad, aunque en un principio tuvo el sentido de "gancho o garfio" y después el de "mala fortuna", "desventura" o "desdicha", queriendo nuevamente significar el carácter inevitable de la enfermedad debida a fuerzas superiores al ser humano<sup>5</sup>.

Existen claras descripciones que permiten suponer que en Europa se produjeron por lo menos 38 epidemias importantes entre los siglos XII y XVIII. Pero fue *Robert Johnson*, médico de Filadelfia, a quien se le atribuye la primera descripción de la *influenza* durante la epidemia de 1793. Sin embargo, continuaba discutible la identidad del agente infeccioso que la causaba. En Alemania, *Richard Pfeiffer* descubrió gran número de bacterias presentes en la garganta y los pulmones de víctimas de la enfermedad. Pero dado el gran tamaño de este agente, no podía pasar a través del

filtro Pasteur-Chamberland, lo que condujo a que muchos observadores creyeran que la *influenza* se originaba a partir de la infección por una bacteria y no por un virus.

Existen numerosas contribuciones, no concluyentes, acerca de la etiología de la gripe. Se trata de una verdadera historia de cerdos, perros, zorros y hurones, todos los cuales desempeñaron papeles decisivos para determinar que la influenza era una enfermedad vírica<sup>6</sup>. Pero toda esta documentación recopilada, no será un hecho refutable para los seres humanos hasta 1933.

En el año 1918, el inspector de la Oficina de Industria Animal de los Estados Unidos *J.S Koen de Fort Dodge*, observó en los cerdos una enfermedad que asemejaba a la entonces desatada "peste" de *influenza* humana de 1918-1919. Las ideas de *J.S Koen* fueron mal vistas, en especial por los granjeros que criaban cerdos, temerosos que sus clientes dejaran de consumir esta carne si se establecía semejante relación. Pero diez años más tarde, en 1928 un grupo de investigadores veterinarios encabezados por *C.N. McBryde* de la Oficina de Industria Animal de los Estados Unidos, informaron que se había logrado la transmisión de la infección de *influenza* de un cerdo a otro, tomando mucosa y tejidos de los tractos respiratorios de cerdos enfermos, y colocándolos en los hocicos de los cerdos sanos. Sin embargo, estos investigadores no lograron transmitir la enfermedad después de pasar el material por un filtro del tipo Pasteur-Chamberland. Por tanto, aún no había pruebas de que un virus era el causante de la enfermedad "*influenza*". Fue entonces cuando *Richard Shope* que trabajaba en el Instituto Rockefeller de Patología Comparativa en Princeton, repitió

los experimentos de *Mcbryde*. Observó que al reproducir la enfermedad de la *influenza* en cerdos sanos inoculándolo con material tomado de cerdos enfermos, filtrado por el filtro Pasteur-Chamberland, ofrecía la primera prueba de que eran virus los que transmitían la *influenza* porcina<sup>7</sup>.

En esa misma época pero en Europa, unos terratenientes ingleses que entrenaban a sus perros para cazar zorros, empezaron a preocuparse por la muerte de muchos de sus perros por el virus del moquillo canino, pertenece a la misma familia que el virus del sarampión y que provocaba también complicaciones respiratorias con severas infecciones del sistema nervioso central. A partir de este hecho, y a través de *The Field Magazine*, publicación dedicada a los cazadores de zorros, lograron reunir fondos y así el *Medical Research Council (MRC)* logró adquirir una granja en *Mill Hill*, en el norte de Londres, donde se pudo aislar y estudiar la enfermedad. La empresa farmacéutica *Burroughs-Wellcome* se unió a este esfuerzo por descubrir una cura y prevenir la enfermedad. Su alianza tuvo éxito y en 1928 apareció la primera vacuna para proteger a los perros del virus del moquillo. Inicialmente se emplearon perros para la investigación del virus y para efectuar estudios en el desarrollo de la vacuna pero pronto surgieron dificultades. Una de éstas fue que algunos perros estaban inmunizados a causa de una infección previa con el virus del moquillo a y otra que los propietarios de perros se opusieron a valerse de éstos para investigaciones de laboratorio. Estos problemas desaparecieron cuando los perros fueron sustituidos por hurones.

Con la epidemia de *influenza* de 1933 que azotó Londres después de la de 1919 y como anteriormente con gran rapidez, muchas personas se contagiaron entre ellos varios investigadores de los laboratorios Wellcome y del MRC. Pero también, de manera inesperada, enfermaron los hurones estabulados en el laboratorio Wellcome con síntomas como tos, catarro y dificultad para respirar que recordaban a la infección de la *influenza* humana. Cuando *Wilson Smith*, investigador del MRC reconoció la situación, infectó a hurones con fluido nasal de pacientes víctimas de la *influenza*. Cuando los hurones presentaron síntomas similares a los de la *influenza*, tanto *W. Smith* como *Christopher Andrews* y *Patrick Laidlaw* los examinaron. Pocos días después *C. Andrews* enfermó debido al contagio de *influenza*. *W. Smith* obtuvo fluidos de la garganta de *C. Andrews* e hizo pasar el material por el filtro parecido al de Pasteur-Chamberland y luego inyectó el material filtrado a algunos hurones sanos. Pronto, también ellos empezaron a estornudar y a toser, presentaron fluidos por la nariz y ojos, además de altas temperaturas.

Esta fue la primera prueba de que también era un virus el agente causal de la *influenza* humana y pudieron llegar a aislarlo, al mismo tiempo que cumplía con los postulados de Koch<sup>8</sup>. Éstos sirvieron para distinguir una enfermedad causada por microbios, de otra que es pasajera casual. Según los postulados, es válido establecer un nexo entre el agente y la enfermedad cuando: 1/ el organismo se encuentra regularmente en las lesiones causadas por la enfermedad, 2/ el organismo puede aislarse en un cultivo puro en medios artificiales, 3/ la inoculación de este cultivo

produce una enfermedad similar en animales de experimentación, y 4/ el organismo puede volver a tomarse de las lesiones de estos animales.

A partir de 1933 en que se aisló el primer virus de la gripe, y hasta mediados de los años cincuenta, no se dispuso de sistemas de cultivos de tejidos, *Macfarlane Burnet*, un eminente científico australiano con excelentes contribuciones a la investigación del virus de la poliomielitis, sería el pionero de esta tecnología y de los enfoques conceptuales al emplear huevos embrionados para el estudio de los virus de la gripe y de otros virus. Este modelo se convertiría en norma para investigar la multiplicación viral y las manipulaciones genéticas.

La hemaglutinación, es decir, la aglutinación de glóbulos rojos, es una prueba sencilla y fiable para establecer la presencia de muchos virus. El principio de aglutinación fue descubierto por *George Hirst*, del Instituto de Salud Pública de Nueva York, cuando accidentalmente desgarró un vaso sanguíneo de una gallina infectada de influenza. Los glóbulos rojos que salían por la herida se aglutinaron o reunieron en torno del virus de la *influenza* en el fluido infectado. Con este sencillo hecho, *G.Hirst* comprendió que la hemaglutinación podía señalar la presencia de virus<sup>9</sup>.

Todo ello ha permitido que *Frank Horsfall*, *Alice Chenoweth* y colaboradores desarrollaron una vacuna de virus vivo en tejido pulmonar de ratón en 1936. De esta vacuna se sostuvo la teoría de que el virus se volvía inactivo o no se replicaba cuando de administraba vía parenteral<sup>10</sup>. En ese mismo año se desarrollaron

dos vacunas más frente al virus gripal A en huevos embrionados, una de virus vivos fue desarrollada por Wilson Smith<sup>11</sup> y la otra de virus muertos por *Thomas Francis* y *Thomas Magill*<sup>12</sup>. Aunque estas dos vacunas se consideraban que eran más seguras por haberse desarrollado en huevos, el rendimiento vírico de la vacuna de *A. Chenoweth* desarrollada en pulmón de ratón era mucho mayor. Esta fue la primera vacuna con la que se pudo probar la protección en seres humanos, aunque esta protección era transitoria.

En 1937, *Anatol Smorodintsev* y sus colaboradores comunicaron en la Unión Soviética la administración de la cepa de *Wilson Smith* a humanos, usando dosis que eran letales para los ratones<sup>13</sup>. Esta vacuna es la considerada primera vacuna de virus de la gripe humana viva, y aunque no recibiría la aprobación por las autoridades regulatorias de acuerdo con los estándares actuales (20 % de los vacunados desarrollaron gripe con fiebre) demostró de manera concluyente la intervención del virus en la etiología de la gripe<sup>10</sup>.

Los definitivos intentos de desarrollar vacunas antigripales comenzaron tan pronto como se fueron reconociendo los virus A y B así como agentes etiológicos de la gripe. Las primeras vacunas comercializadas fueron aprobadas en los EE.UU en 1945, sobre la base de estudios de eficacia realizados en reclutas y estudiantes universitarios con vacunas de virus de la gripe inactivado<sup>14</sup>. De ahí que una vacuna antigripal suscitaba gran interés para el ejército estadounidense durante la Segunda Guerra Mundial, en parte por las consecuencias devastadoras en la población civil y en

el ejército durante la pandemia de 1918-1919, en las últimas etapas de la Primera Guerra Mundial.

Entre 1918 y 1919 la población mundial experimentó el más grave conflicto epidémico de que se tiene constancia histórica. Esta afirmación se fundamenta en la extensión geográfica de esta gripe pandémica, que abarcó prácticamente a todos los países del globo, en su morbilidad, puesto que enfermó más del 50 % de la población mundial, y en su elevada tasa de mortalidad, que en promedio fue del 3 %, con más de 20 millones de defunciones. El origen de la pandemia sigue siendo incierto, aunque en la época fue conocida la influenza epidémica como influenza española o gripe española a pesar de que la enfermedad no empezara en España, sino porque este país, neutral durante la Primera Guerra Mundial, informó sin censura alguna de fulminante brote de gripe entre su población<sup>15</sup>, caracterizándose por su elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en los sectores jóvenes de la población, y por la presencia de neumonías y bronconeumonías fulminantes, con sobreinfección frecuente por *Haemophilus influenzae*. Oficialmente el número de defunciones en España alcanzó la cifra de 140.000.

Se cree que esta epidemia llegó a Europa, África y Asia por tres importantes puertos: *Freetown*, en Sierra Leona; *Brest*, en Francia y *Boston* en Estados Unidos<sup>7</sup>. *Freetown*, era uno de los grandes puertos del África occidental e importante punto para abastecerse de carbón. Allí, algunos africanos del lugar se codeaban con soldados británicos, sudafricanos, africanos del este y australianos que iban y venían de la guerra en Europa. Más de dos tercios la población nativa de Sierra Leona cayeron

víctimas de la gripe, llevando el virus a los transportes de tropas que iban o que volvían de la zona de guerra y, a la postre, a los países de origen de los soldados. *Brest*, en Francia, era el principal puerto de desembarco de los aliados europeos, y *Boston* era un puerto importante para transportar tropas estadounidenses a Europa y de regreso. En *Boston*, en unos cuantos días, miles de ciudadanos cayeron enfermos y centenares murieron. Según otros autores, la epidemia en China precedió a la europea y se desarrolló independientemente, sugiriéndose la hipótesis de que la enfermedad llegara a Francia con la importación de 200.000 trabajadores chinos para trabajar en la retaguardia de los ejércitos aliados. Esta teoría es congruente con la suposición de que diversas cepas pandémicas se han originado en China <sup>4</sup>.

Parece oportuno señalar que la infección gripal deja una huella duradera en la estimulación del sistema inmunitario, y el estudio de la presencia de anticuerpos frente a los antígenos superficiales del virus en individuos de diferentes edades permite reconocer los caracteres de los virus que infectaron en el pasado. Por eso es que a partir de 1957 se profundizó en el estudio de los sueros obtenidos de personas nacidas desde 1880.

Los resultados contrastados con los informes históricos, han desarrollado una nueva rama de la seroepidemiología denominada seroarqueología, gracias a la cual se conoce con razonable seguridad la constitución antigénica de los virus gripales difundidos en la población humana entre 1889 y 1933 <sup>16</sup>, fecha esta última crucial por el aislamiento del primer virus gripal humano.

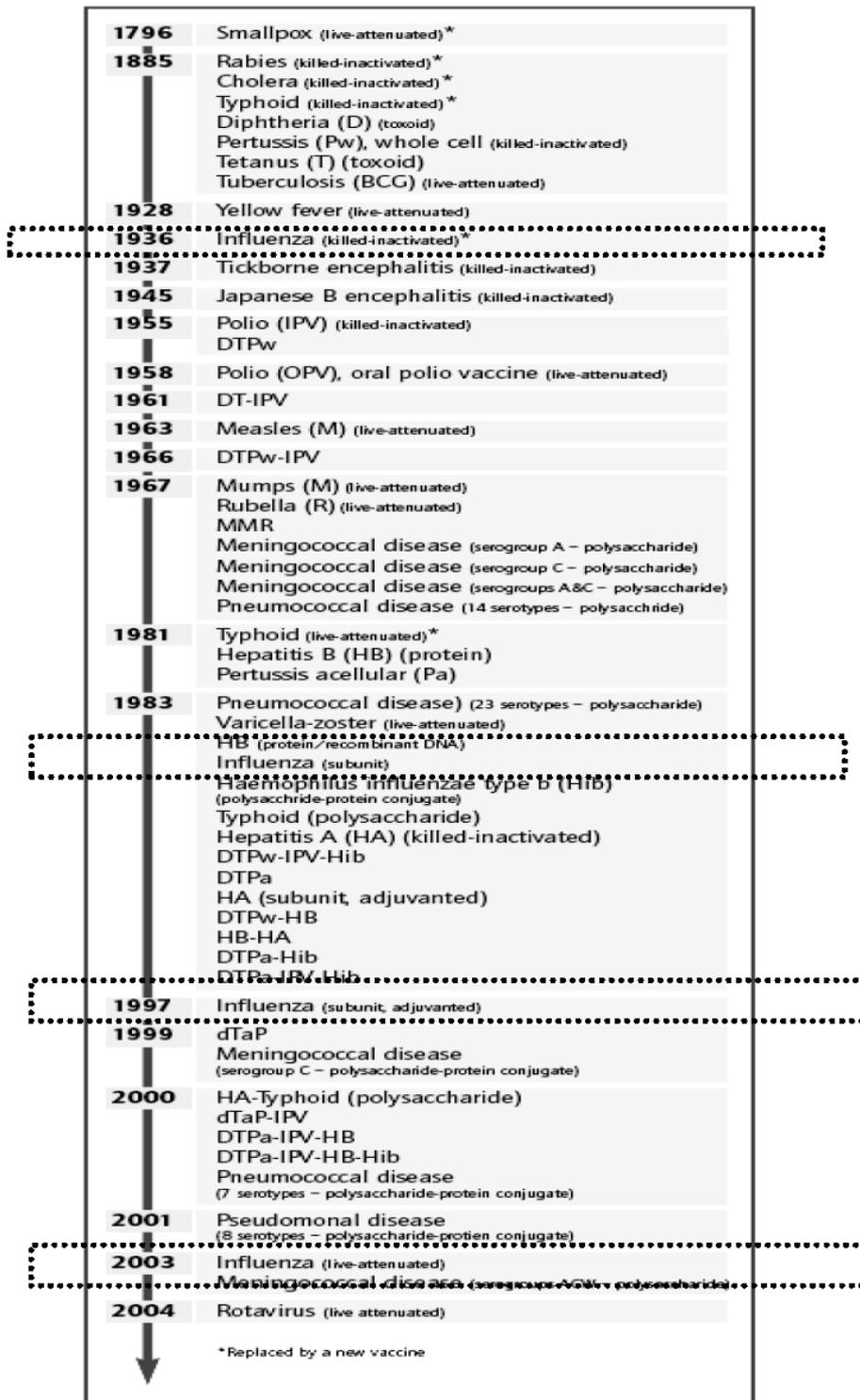


Figura 1: Cronograma de la introducción y síntesis de las vacunas a lo largo de la historia.

Fuente: Medicines for Mankind. EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations,) 2004

## 1.2 LA GRIPE Y LA IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD

La gripe provoca en España cerca de 12 millones de infecciones al año, de las cuales unos 4 millones de casos, el 10% del total de la población española, requiere atención médica, 40.000 acaban hospitalizados y 3.000 personas fallecen<sup>17</sup>. Aproximadamente, el 25% de los procesos respiratorios febriles agudos se deben al virus de la gripe<sup>18</sup>. Y aunque la mayor incidencia se produce en las personas de 5 a 19 años, las complicaciones y la letalidad son bajas en este grupo de edad y se concentran en las personas mayores de 50 años (el 90 % de los fallecimientos por complicaciones respiratorias se producen en los mayores de 65 años)<sup>19,20</sup>

Estos últimos años ha crecido sensiblemente el interés sociosanitario por controlar la gripe e indirectamente sus complicaciones. Ello es debido sobretodo a que los datos de los estudios fármaco-económicos, han puesto en evidencia la coste-efectividad de la vacunación antigripal reduciendo en un 60% los casos confirmados por el laboratorio en los ancianos, el 80% de los casos confirmados en adultos jóvenes y hasta un 50% de la mortalidad por cualquier causa en los ancianos<sup>20</sup>. Por todo ello, es fundamental mantener los programas de vacunación en curso de las personas  $\geq 65$  años y de los de cualquier edad con factores de riesgo, promoviendo las estrategias que sean necesarias para alcanzar elevadas coberturas vacunales.

La consideración de la gripe como problema de salud pública ha ido ganando aceptación mundial y ha llevado al desarrollo de programas de estudio, vigilancia, prevención y evaluación de los efectos de los distintos tipos de epidemias gripales, que prácticamente todos los años afectan con mayor o menor intensidad a todos los países que participan en estos programas y a otros que, por deficiencias en sus sistemas sanitarios, no tienen establecidos programas de vigilancia ni de información <sup>24</sup>.

El agrupamiento en pocos meses de los casos de enfermedad gripal, la rapidez en el desarrollo de los síntomas y la extensión a grupos muy amplios de la población son los factores que sumados confieren a la gripe su caracterización como problema importante de salud pública.

Desde hace años, los sistemas sanitarios de los países desarrollados, apoyados y coordinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tienen establecida una red de vigilancia de la gripe, formada por laboratorios y centros de información, que ha permitido lograr un amplio conocimiento epidemiológico y ha sido la base para tomar decisiones sobre programas de vacunación y el tipo de vacuna más adecuado en cada temporada gripal

La importancia de la gripe como problema de salud pública ha llevado a la OMS y a los Estados miembros a potenciar no sólo la vigilancia de la gripe, sino también a conseguir el mejor control posible de las epidemias y sus consecuencias.

Esta decisión ha llevado al desarrollo de la "Global Agenda for Influenza Surveillance and Control" (Agenda Global para la Vigilancia y Control de la Gripe), aprobada por consenso en la reunión del grupo consultivo de la OMS sobre prioridades globales en gripe celebrada en Ginebra en Mayo de 2002 <sup>21</sup>.

La Agenda Global está dirigida a todos aquellos que desarrollan actividades con la finalidad de reducir la morbilidad y la mortalidad de las epidemias anuales de gripe y establecer estrategias para luchar contra la próxima pandemia de influenza, de la que se desconoce cuándo se producirá. Las prioridades de la Agenda Global son:

1. Mejorar la calidad y cobertura de la vigilancia virológica y epidemiológica de la gripe.
2. Mejorar el conocimiento del impacto de la gripe, tanto desde el punto de vista sanitario como del económico, incluyendo los beneficios que pueden lograrse con el control de la epidemia y la preparación para la pandemia.
3. Extender el uso de las vacunas existentes, especialmente en países en desarrollo y en los grupos de alto riesgo y acelerar la introducción de nuevas vacunas.

4. Aumentar la preparación para las epidemias nacionales y globales, así como para una pandemia, incluyendo los suministros de vacunas y productos farmacéuticos. Es la primera vez que se dispone de medicamentos específicos antigripales, eficaces y bien tolerados para contribuir a la lucha contra la gripe y a la disminución de la morbilidad y la mortalidad asociada con ésta como son los inhibidores de la neuraminidasa.

Las expectativas creadas por las compañías farmacéuticas en cuanto a la introducción en el mercado de las vacunas de cultivo celular promueve con aceptación la posible solución a los problemas de abastecimiento que continuamente se generan ya que el método convencional para producir vacunas antigripales inactivadas se fundamenta en la tecnología derivada del huevo, en que el virus se cultiva en huevos de pollo embrionados. Sin embargo, la preparación de huevos para diseminación viral es laboriosa y el proceso de suministro de huevos engorroso<sup>21</sup>. Por eso cada año, antes de conocerse las cepas virales seleccionadas, debe planificarse cuidadosamente la disponibilidad de millones de huevos fértiles de alta calidad para el proceso de fabricación<sup>22, 25</sup> bien por escasez de dosis en la planificación bien por un mal crecimiento y poco rendimiento a la hora del cultivo<sup>24</sup>.

Existe una preocupación creciente entre los expertos ante la amenaza de que pueda producirse una pandemia de gripe y las graves consecuencias que ésta podría llegar a acarrear. Debido a ello la Organización Mundial de la Salud (OMS)

emitió en mayo de 2003 recomendaciones a todos los países en las que establecían directrices para hacer frente a una posible pandemia de gripe. En su Plan de preparación para la pandemia de gripe, la OMS recomienda que todos los países establezcan y dispongan de un comité nacional para la preparación del plan de actuación.

El papel de este comité es la coordinación y el desarrollo de las estrategias apropiadas para hacer frente a una posible pandemia de gripe, y será especialmente importante en el momento en el que la OMS confirme la existencia de una nueva cepa antigénica y su potencial capacidad para transmitirse entre los seres humanos. Desde la Unión Europea se ha elaborado asimismo un plan comunitario que coordina las actuaciones entre países. El impacto de la situación de pandemia puede reducirse mediante sistemas de vigilancia, control y seguimiento adecuados que permitan detectar con rapidez la aparición de modificaciones en la cepa pandémica e iniciar de un modo inmediato los planes de actuación y contingencia <sup>23</sup>.

La creación del Comité Ejecutivo Nacional para la prevención, el control y el seguimiento de la evolución epidemiológica del virus de la gripe se hace necesaria dada la diversidad y el carácter multisectorial de las medidas que serán necesarias para hacer frente a una posible pandemia de gripe, así como la importancia de una actuación coordinada de los ministerios implicados.

Por ello algunos países europeos, entre ellos España, tienen su plan de actuación en caso de pandemia. Se ha elaborado un plan estratégico de actuación a

nivel europeo (Plan de la Unión Europea de preparación y respuesta ante una pandemia) coordinado por el grupo de gripe (EVM) de la EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).

La gripe pandémica ha exacerbado esta preocupación y ha supuesto que varios países hayan tomado la iniciativa y tengan ya cerrados acuerdos de suministro con las compañías farmacéuticas. En unos casos se trata de proveerse de antivirales, Oseltamivir y Zanamivir y en otros de vacuna monovalente.

A nivel nacional, las medidas van también encaminadas a vacunar activamente otros colectivos hasta ahora no considerados de riesgo, como son los adultos sanos mayores de 60 años, así como incrementar coberturas vacunales especialmente en personal sanitario, embarazadas e individuos mayores de 6 meses con enfermedades crónicas.

## 1.3 ETIOLOGÍA

### 1.3.1 Virus gripales.

Los virus gripales se incluyen en la familia *Orthomyxoviridae*, que en la actualidad agrupa cinco géneros. Todos ellos son virus con ARN monocatenario, de tamaño medio, simetría helicoidal y provistos de una membrana de envoltura. La denominación de "myxovirus" se relaciona con su afinidad por la mucina, mucoproteína existente en el moco de diversas secreciones, en algunos receptores epiteliales, en la membrana de los hematíes y en el suero.

Los virus gripales A y B constituyen los géneros más importantes. El virus gripal C constituye un tercer género, con escaso interés en patología humana, y difiere en determinadas características de los géneros anteriores. El cuarto género es de descripción más reciente, se ha denominado "Virus Togoto", con un interés también reducido en el ámbito clínico. El quinto género está integrado por los Isavirus, de interés veterinario.

Desde el punto de vista morfológico, en la Tabla 1. se exponen las características más relevantes de los virus gripales A y B. Los viriones poseen una forma esférica o filamentosa y en su interior albergan un nucleocápside que contiene ocho fragmentos de ARN monocatenario, una nucleoproteína y el complejo ARN-

polimerasa Figura 2. En el exterior de este nucleocápside y por debajo de la membrana de envoltura se sitúan la proteína matriz (M<sub>1</sub>), que confiere estabilidad a la partícula vírica y la proteína M<sub>2</sub>.

Tabla 1. Principales características de los virus gripales A y B. Fuente: elaboración propia.

<b>Virus gripales A y B.</b>	
<b>Tipos</b>	Dos. Definidos por la nucleoproteína: virus gripal A y virus gripal B
<b>Subtipos</b>	Diversos en el virus gripal A, definidos por las glucoproteínas de superficie
<b>Acido nucleico</b>	ARN monocatenario de polaridad negativa
<b>Simetría</b>	Helicoidal
<b>Envoltura</b>	Lipídica con proyecciones glucoproteicas
<b>Forma del virión</b>	Esférica o filamentosa
<b>Diámetro del virión</b>	80-120 nm
<b>Genoma</b>	8 segmentos de ARN
<b>Proyecciones glucoproteicas</b>	Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N)

En la parte más externa se sitúa la membrana de envoltura, que procede de la membrana citoplasmática de la célula huésped y es de naturaleza lipídica. En ella asientan glucoproteínas de origen vírico, dispuesta a modo de proyecciones denominadas hemaglutinina y neuraminidasa.

El componente glucoproteico más importante es la hemaglutinina (H), que constituye en torno al 25% de las proteínas víricas. Cada virión presenta alrededor de un millar de proyecciones, dispuestas a modo de espículas superficiales, formadas cada una por un trímero de tres subunidades idénticas, que en conjunto poseen un peso molecular de 250 kD. Entre sus funciones biológicas cabe destacar que es responsable tanto de la fijación del virus a los receptores mucoproteicos de las células

del epitelio respiratorio (que contienen ácido N-acetil-neuramínico) como de la fusión entre la envoltura vírica y la membrana celular.

La neuraminidasa (N) representa alrededor del 5% de las proteínas totales del virión, el cual posee del orden de 200 moléculas de la misma. Estas están constituidas por cuatro subunidades idénticas que forman un tetrámero. Su actividad funcional se caracteriza por ser una N-acetilneuraminilhidrolasa (sialidasa), provocando la liberación del ácido N-acetilneuramínico, constituyente de todas las mucinas. Por ello colabora con la H en los procesos de fusión y penetración celular así como en la liberación de nuevos viriones, difusión de los mismos y apoptosis celular.

El genoma viral consiste en una molécula de ARN monocatenario, de polaridad negativa, dividida en 8 segmentos que se presentan asociados a varias proteínas. La más abundante de ellas es la nucleoproteína (NP), que presenta estructura helicoidal de las ribonucleoproteínas.

En cantidades mucho menores que la NP se encuentran las polimerasas (PB<sub>1</sub>, PB<sub>2</sub> y PA), que constituyen el complejo enzimático viral encargado de la síntesis de los RNA. El genoma, o ARN viral, tiene polaridad (-) por lo que no es infeccioso ya que no puede actuar directamente como ARN mensajero en la síntesis de proteínas.<sup>26</sup>

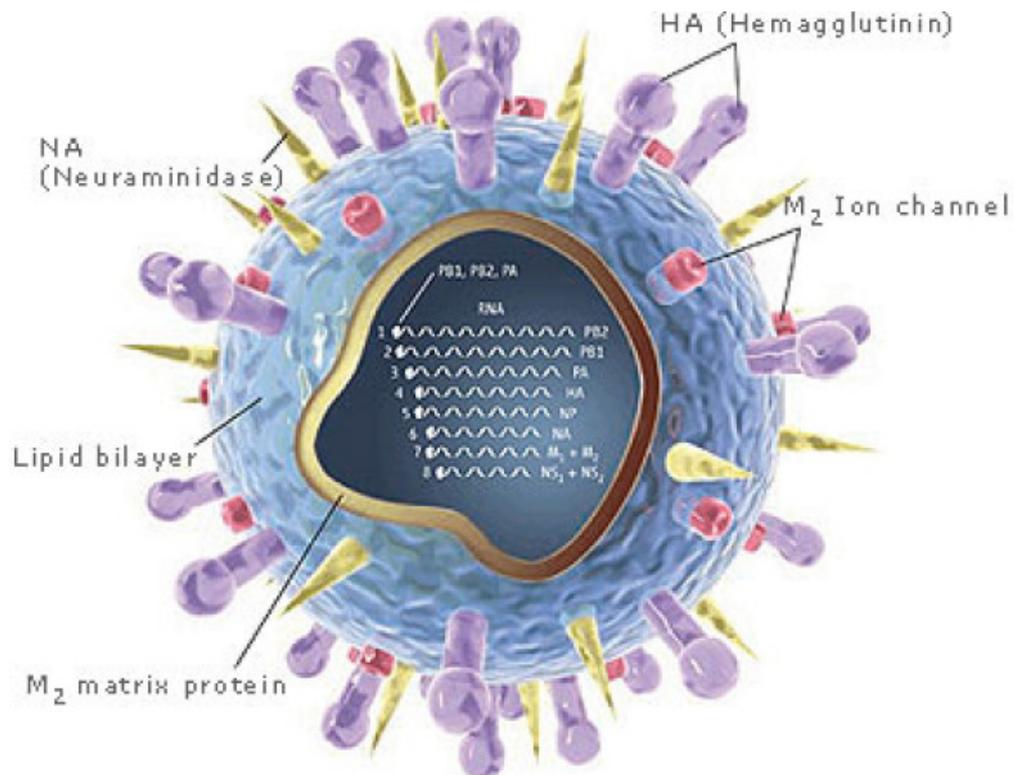


Figura 2. Esquema de los principales elementos estructurales del virus gripal.  
Fuente: Science Vol.2 pj 380 2, 21 abril 2006

### 1.3.2 Variaciones Antigénicas

Los virus gripales poseen dos clases de antígenos. En primer término en el centro del virión se encuentran los denominados antígenos "internos", que son la nucleoproteína y la proteína M<sub>1</sub>, ambos específicos de tipo. En segundo lugar y situados externamente, están los antígenos "superficiales", que son la Hemaglutinina y la Neuraminidasa, ambos específicos de subtipo. Los diferentes subtipos se denominan con la letra inicial H o N seguida de un número arábigo convencional. En el virus gripal A se han descrito dieciséis subtipos de H y nueve de N, pero sólo una pequeña proporción se implican en la gripe humana.

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

Esta marcada capacidad para sufrir variaciones en sus antígenos les otorga una especial trascendencia desde el punto de vista epidemiológico, fundamentalmente cuando éstas afectan a los antígenos superficiales. En este sentido se pueden establecer dos grandes grupos de variaciones:

- Las variaciones menores o deslizamientos antigénicos ("antigenic drift") que afectan sobretudo a la H y suponen la aparición de una nueva cepa o variante frente a la cual la población tiene sólo una inmunidad parcial por exposiciones anteriores a las cepas originarias. Con el cambio gradual de los antígenos superficiales surge una serie de nuevas variantes, cada una diferente de su predecesora y más alejada del subtipo inicial, pero conservándose éste. Los casos de gripe que se presentan en las estaciones frías y primavera, en forma esporádica o en brotes epidémicos más o menos extensos, están producidos por las variantes menores.
- Las variantes mayores o sustituciones antigénicas ("antigenic shift") implican el cambio total del antígeno H, del antígeno N o de ambos. Suponen la

aparición de un subtipo diferente del difundido hasta entonces en la población, frente al cual ésta carece totalmente de experiencia inmunológica y, por consiguiente, de inmunidad. Las pandemias gripales ocurren generalmente como consecuencia de la aparición de un nuevo subtipo del virus gripal A por una variación mayor.

El salto antigénico sólo se produce en los virus del tipo A y es responsable de la aparición de los distintos subtipos de HA y NA descritos anteriormente, a causa de la introducción de nuevos virus en una especie animal o del intercambio de genes entre virus diferentes que coinfectan el mismo huésped <sup>27</sup>. Esto fue lo que ocurrió en las pandemias de la Gripe Asiática (H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) de 1957 y de la Gripe de Hong Kong (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) de 1968, cuyos virus pandémicos adquirieron segmentos genómicos probablemente de un "reservorio" aviar y retuvieron el resto de la cepa pre-pandémica circulante <sup>28</sup>.

Otra posibilidad de que se origine un nuevo virus consiste en la transmisión directa de un virus A desde una especie animal al hombre, saltando la barrera interespecie e introduciendo en la población humana una HA nueva para ella. Así ocurrió en la pandemia de 1918 con la infección del hombre por un virus aviar <sup>29</sup>. El principal reservorio de todos los subtipos existentes en el tipo A lo constituyen las aves acuáticas silvestres, en especial los patos silvestres y las gaviotas <sup>30</sup>. Los virus del tipo A también infectan aves domésticas y mamíferos marinos o terrestres, incluido el hombre, bien sea de forma transitoria o bien formando linajes adaptados a su hospedador.

Posiblemente todos los virus de la gripe A detectados en mamíferos tengan relaciones más o menos cercanas con ancestros de origen aviar, sin embargo, sólo un número limitado de éstos ha sido capaz de propagarse y circular de forma estable en mamíferos. Tradicionalmente se ha considerado que incluso existe una "barrera interespecie" que impide el paso de los virus aviares directamente al hombre, o viceversa. Las bases bioquímicas de esta barrera parecen residir en la "preferencia" de los virus aviares por unirse a receptores de oligosacáridos con terminaciones de ácido neuramínico-galactosa diferentes a las específicas de los virus gripales humanos, lo que determina el tropismo de los virus en ambos hospedadores<sup>31</sup>.

El lugar preferente de replicación de los virus gripales en los patos salvajes es el tracto gastrointestinal, donde producen una infección asintomática en contraposición con la infección respiratoria que originan en el hombre.

### **1.3.2 Determinantes de Patogenicidad**

La infección gripal cursa con un amplio abanico de presentaciones clínicas que incluye formas autolimitadas de cuadros respiratorios de vías altas y bajas con repercusión sistémica y, otras veces, complicaciones graves en órganos vitales.

Las epidemias de gripe ocurren cada año y suelen estar producidas por variantes menores de los tipos A y B de forma que dentro de los primeros años de vida casi nadie escapa a estas infecciones que dejan inmunidad protectora exclusivamente

frente a la cepa de virus infectante, siendo habitual que las personas sufran varios episodios gripales a lo largo de su vida. Podría indicarse, como regla general, que la gripe estacional es una infección vírica de gran morbilidad en niños y personas jóvenes y mayor mortalidad en ancianos y pacientes con patologías crónicas<sup>32</sup>.

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

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

La capacidad de escapar a la respuesta inmune mediante la deriva antigénica es obviamente un factor de virulencia importante sin embargo no explica la razón por la cual las variantes actuales del subtipo A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) son más patogénicas que los virus de

tipo B y estas más que las del subtipo A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)<sup>33</sup>. Tampoco se explica porqué los virus H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> actuales son mucho menos patogénicos que sus antecesores responsables de la gran pandemia de 1918. El estudio de ARN viral de restos de fallecidos por la gripe de 1918 puede permitir dilucidar alguno de estos interrogantes<sup>29</sup>.

La neuraminidasa interviene también en la infectividad, pero sus funciones biológicas son menos conocidas. En algunas cepas, la NA es necesaria para que la HA sufra la escisión proteolítica postraslacional indispensable para la infectividad. Se ha observado que alguna NA del tipo antigénico N<sub>1</sub> es capaz de fijar plasminógeno y potenciar por el efecto proteasa de la plasmina el desdoblamiento de la HA de forma más eficaz, facilitando de esta forma la infección de otros tejidos distintos al respiratorio. Por otra parte, la NA juega un papel primordial en la liberación del virus de la célula y en la difusión del virus de célula a célula rompiendo los radicales de ácido siálico que producen agregación del virus. Es una proteína que al romper la mucoproteína, facilita la difusión del virus por la mucosa respiratoria y también al resto del organismo<sup>34</sup>

Los determinantes de patogenicidad señalados son factores necesarios pero no suficientes para explicar el complejo problema de la patogenicidad y virulencia de los virus gripales. Algunos de ellos guardan relación con la eficiencia de transmisión, así existe relación entre la infectividad de algunos virus aviares a través del agua, con el grado de salinidad de ésta, pH y temperatura, entre otros factores.

En los virus humanos la transmisión puede guardar relación con el tamaño de los aerosoles formados, facilitando la propagación del virus, aspecto en el que parecen intervenir la acción de la NA, fluidificando el moco respiratorio, y las propiedades biológicas del virus . Por otra parte; para que un virus gripal pueda infectar y sobre todo pueda difundir en una especie determinada, debe poseer una constelación de genes óptima y disponer de un periodo de varios años, tras el salto de especie, en el que se suceden mutaciones secuenciales que adaptan mejor el virus a la nueva especie huésped.

El virus llega a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores; también contribuyen a la defensa los inhibidores inespecíficos existentes en el moco y sistema mucociliar. La infección se inicia por la fijación del virus a los receptores mucoproteicos de las células del epitelio columnar respiratorio, donde tiene lugar una intensa replicación en las 48-72 horas siguientes y durante un periodo más largo en niños. Desde aquí el virus es eliminado en grandes dosis infectantes por microaerosoles (gotitas de Pflügge) emitidos al ambiente al hablar, estornudar o toser.

Este aspecto implica cierta resistencia del virus en el medio ambiente favorecido por las condiciones de elevada humedad relativa y baja temperatura, concentración del virus en las secreciones respiratorias y por el tamaño de los aerosoles formados. Todos estos factores facilitan la flotabilidad en el ambiente de microaerosoles cargados de virus infecciosos.

El grado e intensidad de replicación del virus en la mucosa respiratoria, la acción de la NA viral facilitando la ruptura de la mucoproteína de las secreciones y la formación de gotitas muy pequeñas cargadas de virus son propiedades distintas entre unas cepas y otras sobre todo entre virus de origen animal aviar, mamíferos y humanos.

El virus gripal produce infecciones respiratorias que, aunque raramente tienen una fase de viremia, provocan una repercusión sistémica importante. El virus desde la mucosa respiratoria difunde por contigüidad ocasionando un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior; también puede afectar al tracto respiratorio inferior (bronquios, bronquiolos y alvéolos) produciendo serias complicaciones broncopulmonares y neumonía gripal.

La enfermedad tiene una incidencia similar en todas las edades, aunque suele ser más frecuente en los niños y más grave en las edades avanzadas, lo que se relaciona con las experiencias antigénicas previas, la patología subyacente y el importante papel de colegios y guarderías como factores de agregación que favorecen la difusión <sup>35</sup>.

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

## 1.4 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

### 1.4.1. Manifestaciones Clínicas

Durante un brote de gripe muchos individuos presentan la sintomatología gripal clásica con el inicio brusco de síntomas después de un período de incubación de 1-2 días <sup>36</sup>. En el inicio predominan los síntomas sistémicos que incluyen fiebre, sensación de frío o escalofríos francos, cefaleas, mialgias, malestar general y anorexia. En los casos más marcados se observa postración. Las mialgias pueden afectar las extremidades o músculos largos del dorso, y es frecuente referir artralgias. Puede producirse dolor intenso en los músculos del ojo con la mirada lateral. Otros síntomas oculares incluyen lagrimeo, y escozor. Los síntomas sistémicos suelen persistir durante tres días, que es la duración habitual de la fiebre.

Los síntomas respiratorios, en particular tos seca y secreción nasal, también suelen presentarse en el inicio de la enfermedad pero se encuentran ensombrecidos por los síntomas sistémicos. Los ancianos pueden presentar simplemente fiebre alta, laxitud y confusión, sin los síntomas respiratorios característicos que pueden faltar totalmente. Tanto en ellos como en los individuos más jóvenes pueden observarse obstrucción nasal. También puede presentarse disfonía y odinofagia, pero estos síntomas suelen aparecer cuando disminuyen los sistémicos y, por lo tanto, se hacen más sobresalientes a medida que la enfermedad progresa.

El hallazgo físico más importante suele ser la fiebre. La temperatura acostumbra a elevarse con rapidez hasta alcanzar un pico de 38°-40°C y, en ocasiones, hasta 41°C dentro de las 12 horas de inicio, en forma simultánea con el desarrollo de síntomas sistémicos. La fiebre suele ser continua pero puede ser intermitente, en especial si se administran antipiréticos. Al segundo y tercer día de la enfermedad la elevación térmica suele ser 0.5°-1°C menor que el primer día y, a medida que cede, los síntomas sistémicos disminuyen. Es característico que la fiebre dure tres días, pero puede permanecer 4-8 días. En un pequeño número de casos hay un segundo pico febril al tercer o cuarto día que produce una curva febril bifásica.

En la medida que los signos y síntomas sistémicos disminuyen, los síntomas y hallazgos respiratorios se vuelven más evidentes. La tos es el síntoma más frecuente y problemático, que puede acompañarse con malestar o dolor retroesternal. Se presenta obstrucción nasal y secreción, pero no en el grado observado en los resfriados comunes por rinovirus, y también son frecuentes el dolor y la inyección faríngeos <sup>40</sup>. Estos síntomas y signos suelen persistir 3-4 días después que cede la fiebre. La tos habitualmente persiste más tiempo. Luego sigue un periodo de convalecencia de 1, 2 ó más semanas hasta la recuperación completa. La tos, la laxitud y el malestar general son los síntomas mas frecuentes durante este periodo <sup>38</sup>.

Esta descripción de la enfermedad se presenta en cualquier tipo o subtipo de infección por virus gripal A. Los datos disponibles sugieren que la enfermedad asociada con la infección por virus gripal B se asemeja estrechamente a la descrita para la gripe A, aunque algunos han sugerido que puede ser algo más leve.

Las tasas de ataque de la gripe son mayores en niños que en adultos, aunque la incidencia de complicaciones pulmonares es menor. Las temperaturas máximas suelen ser mayores en los niños que en los adultos al igual que la presencia de adenopatías. Entre las personas ancianas la fiebre sigue siendo un hallazgo muy frecuente, aunque el grado de la respuesta febril puede ser menor que en los niños y los adultos jóvenes.

#### **1.4.2. Diagnóstico Viroológico**

En el diagnóstico de la gripe resulta fundamental su documentación virológica, que representa una ayuda primordial en el manejo del paciente y en el control de los brotes epidémicos anuales. Desde un punto de vista teórico este diagnóstico puede adoptar una doble estrategia <sup>37</sup>.

De una parte la que se fundamenta en métodos directos, como los que son capaces de recuperar el virus mediante su aislamiento en cultivo celular y aquellos que permiten detectar la presencia del virus en las secreciones respiratorias del

paciente (detección de antígenos y de ácidos nucleicos). De otra parte se sitúa la estrategia de diagnóstico indirecto que valora la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo humoral a través de la detección de anticuerpos específicos en suero.

La detección de antígenos y ácidos nucleicos permite la realización de un diagnóstico de laboratorio rápido y preciso ayudando a la toma de decisiones terapéuticas. Por el contrario, el aislamiento en cultivo celular es un diagnóstico lento y tardío en la historia natural de la infección gripal, pero de extraordinaria importancia en su caracterización ya que permite realizar estudios epidemiológicos, antigénicos y filogenéticos con objeto de controlar y actualizar continuamente la circulación de estos virus. En estos datos se basan las recomendaciones anuales de composición de la vacuna de la gripe. En la actualidad, el interés de la serología reside principalmente en la realización de estudios poblacionales de cobertura vacunal.

El requisito fundamental a la hora de valorar las muestras obtenidas a partir del tracto respiratorio es que éstas deben contener el mayor número posible de células epiteliales, que son en las que fundamentalmente se replica el virus. En este sentido resultan apropiadas para la investigación de virus gripales las muestras respiratorias tales como los frotis de faringe o nasofaringe y los lavados o aspirados nasales o bronquiales. Estas muestras deben ser tomadas durante los primeros días de la enfermedad.

#### **1.4.2.1 Aislamiento mediante cultivo**

Los virus de la gripe son capaces de replicarse en diferentes líneas celulares primarias, diploides o continuas, aunque la susceptibilidad a la infección es baja en la mayoría de ellas. La línea celular más comúnmente utilizada son las células "Madin Darby de Riñón de Perro (MDCK)". La identificación de la existencia de crecimiento del virus sobre la monocapa de células se realiza de modo convencional mediante la observación del efecto citopático causado sobre ellas, que consiste en la aparición de células degenerativas y redondeadas que se desprenden de la monocapa.

La caracterización del virus aislado se efectúa por inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos monoclonales. En ocasiones el efecto citopático es difícil de apreciar por lo que es necesario disponer de otros métodos para identificar el crecimiento vírico en los cultivos celulares, como son la hemaglutinación, la hemadsorción o la detección de antígenos virales utilizando técnicas de inmunofluorescencia <sup>41</sup>.

Una de las principales limitaciones del aislamiento de los virus de la gripe es el tiempo necesario de crecimiento e identificación en cultivo celular (4-7 días). Existen varios métodos capaces de detectar la presencia de los virus de la gripe de modo más precoz, entre uno y tres días después de la inoculación de la línea celular y antes de la

aparición del efecto citopático. El más comúnmente utilizado es el *Shell vial*, en el que las muestras son directamente centrifugadas sobre la monocapa celular para facilitar la adherencia y penetración vírica. Posteriormente, a las 24h-48h se detecta la presencia de proteínas víricas mediante inmunofluorescencia.

#### **1.4.2.2 Detección de antígenos víricos**

La principal ventaja de los métodos basados en la detección de los antígenos víricos es su independencia de la infectividad del virus, aunque la calidad de la muestra es muy importante, ya que debe estar en condiciones óptimas después de su recogida y el transporte hasta el laboratorio. Entre sus ventajas destaca el hecho de que permite una rápida obtención de resultados, generalmente en unas pocas horas después de la recepción de la muestra. Como limitación cabe apuntar que los resultados a menudo son difíciles de interpretar, la especificidad dependerá, entre otros factores, de la experiencia del personal que los realice y la sensibilidad suele ser baja.

Los métodos de inmunofluorescencia y EIA (enzimo-inmuno análisis) se emplean habitualmente para la detección de los antígenos virales directamente en la muestra clínica o bien en las células del cultivo en las que previamente se ha inoculado la muestra.

Los antígenos virales utilizados generalmente para el diagnóstico son en principio las moléculas que se sitúan en la superficie del virus, la hemaglutinina y la neuraminidasa, y que también pueden encontrarse frecuentemente en la superficie de las células infectadas. Adicionalmente se han comercializado técnicas de inmunocromatografía capilar y de enzimoimmunoanálisis de membrana que posibilitan detectar la presencia de virus gripales o sus antígenos en pocos minutos y de lectura visual sin la necesidad de instrumental.

Estos ensayos ofrecen resultados rápidos y pueden ayudar al clínico en el tratamiento individual de los pacientes. No obstante, su utilidad se ve limitada debido a su elevado coste y baja sensibilidad y especificidad.

### **1.4.2.3 Detección de Ácidos Nucleicos**

Los métodos moleculares de diagnóstico que permiten en la detección de ácidos nucleicos están basados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma vírico en la muestra clínica o en el cultivo viral. El empleo de estas técnicas se está incrementando rápidamente, habiendo transformado el diagnóstico de otras entidades infecciosas de etiología vírica. Si bien el papel de estos métodos en la rutina diagnóstica de la infección respiratoria y en la detección y caracterización de virus gripales en particular, es aún limitado y de reciente incorporación.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más empleada tanto en su vertiente clásica o a tiempo final como en la PCR a tiempo real. En ambas la reacción de amplificación tiene que ir precedida de una transcripción reversa para transformar en ADN cualquiera de los 8 segmentos de ARN que contiene el genoma de los virus de la gripe A y B ó de los 7 segmentos del genoma del virus de la gripe C. Normalmente estas técnicas de PCR se encuentran diseñadas en genes muy conservados como los que codifican para la proteína matriz (M), la nucleoproteína (NP) o el segmento génico NS, que nos van a permitir diferenciar entre los tres géneros: *Influenzavirus A*, B o C. Otros genes diana considerados de interés en el conocimiento de la infección por virus gripales, y en concreto en la detección de *Influenzavirus A*, son la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), los cuales nos van a permitir conocer el subtipo del virus gripal <sup>37</sup>.

## 1.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA GRIPE

### 1.5.1. Concepto

La gripe se transmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias. El período de transmisibilidad se extiende desde 24-48 horas antes del inicio de síntomas hasta 5-6 días después, pudiéndose alargar en los niños. Aunque no está absolutamente demostrado, parece ser que la mayoría de las infecciones se adquieren por inhalación de partículas pequeñas (<5  $\mu\text{m}$  de diámetro) que pueden permanecer suspendidas algún tiempo en el aire y transportarse de un lugar a otro. Ello explicaría que se hayan producido brotes con elevadas tasas de ataque en colectivos en los que no había un contacto personal entre los afectados.

El período de incubación corto (de 1 a 5 días) y la naturaleza explosiva de las epidemias y pandemias, así como el inicio simultáneo en diversas comunidades sugieren que una sola persona puede transmitir la infección a un gran número de individuos susceptibles. La importancia de la transmisión a través de contacto no está bien evaluada, aunque se han descrito brotes en los que la transmisión se ha producido a través de las manos o de fómites <sup>42</sup>.

Aunque pueden presentarse casos esporádicos y brotes que afectan exclusivamente a una institución (p. ej., guardería, residencias geriátricas o escuelas), la presentación más característica es en forma de epidemias que en breve período de

tiempo (5 ó 6 semanas) afectan a una proporción importante de la población de una región o país (del 10 a 20% de la población general), pudiendo llegar al 40-50% en grupos específicos de población <sup>43</sup>.

La estacionalidad es una característica muy importante para los virus A y B, que ocasionan epidemias en la estación fría en las regiones de clima templado, entre diciembre y marzo en el hemisferio norte y de abril a octubre en el hemisferio sur. Los brotes que ocurren en el hemisferio sur en julio sirven para predecir que pasará en el hemisferio norte en el próximo invierno Figura 3 <sup>44</sup>.

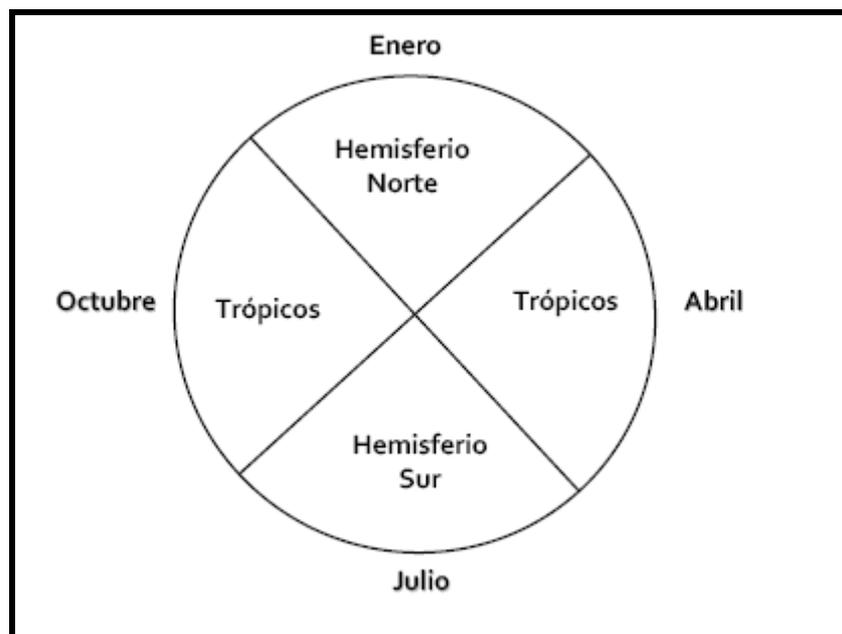


Figura 3. Patrón de estacionalidad en función de la ubicación geográfica de la gripe A y B. Fuente: Figura modificada de Simonsen L, <sup>44</sup>

Los casos esporádicos pueden presentarse durante todo el año en los países de clima templado e incluso puede haber algún pequeño brote fuera de la temporada de invierno <sup>45</sup>.

En los países tropicales la gripe tiene una presencia constante y son frecuentes los brotes bianuales, aunque probablemente la falta de datos no permite identificar adecuadamente las epidemias. No se conocen con precisión los determinantes de esta estacionalidad, pero parece ser que el frío favorece la supervivencia del virus y que determinados factores conductuales predisponen a la exposición y facilitan su transmisión <sup>46</sup>.

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

El virus tipo A es el más asociado a una presentación epidémica y el único que puede ocasionar pandemias. El tipo B ocasiona casos esporádicos y brotes epidémicos localizados y de intensidad moderada <sup>48</sup>.

### 1.5.2. Epidemias y Pandemias de Gripe

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

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

Las características esenciales de las pandemias de gripe son:

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

En el siglo XX se produjeron tres grandes pandemias. La pandemia de 1918-1919 duró desde la primavera de 1918 hasta mayo de 1919 y cursó en tres oleadas. Ocasionó enfermedad al 50% de la población mundial y la letalidad fue muy elevada. Se calcula que el número de defunciones fue de 40 a 50 millones, principalmente personas jóvenes, si bien hay que tener en cuenta que se produjo un subregistro de defunciones muy importante a causa de la guerra mundial. En algunos países, como en la India se estima que en dicha pandemia se pudo perder una generación entera de la población <sup>49</sup>. En España el número oficial de defunciones fue de 140.000 y el virus causal fue un virus A H1N1 en el que se implicó un componente de origen aviar importante.

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

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

El intervalo que transcurre entre pandemia y pandemia, aunque ha intentado cuantificarse, en la actualidad se admite que es impredecible. En los últimos 150 años el intervalo ha oscilado entre 10 y 40 años y no se dispone de ninguna evidencia para presuponer que esta cadencia vaya a romperse en el futuro <sup>50</sup>.

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

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

### **1.5.3. La Vigilancia de la Gripe**

En un período interpandémico, el control de la gripe está basado casi exclusivamente en la administración de la vacuna <sup>51</sup> a los diferentes grupos de población que se consideran con un mayor riesgo de sufrir complicaciones. Ahora bien, debido al constante cambio antigénico de los virus de la gripe, la vacuna antigripal debe ser modificada anualmente adaptándola a las cepas que se cree que circularán en

cada temporada. Y es aquí precisamente donde juega un importante papel la vigilancia internacional de la gripe, que tiene como objetivo fundamental caracterizar adecuadamente los virus circulantes y su difusión entre la población.

Las primeras experiencias en la vigilancia de esta enfermedad en poblaciones humanas, basadas en la notificación de casos por redes de médicos generales, se implantaron en algunos países europeos a comienzos de los años cincuenta del pasado siglo <sup>52</sup> y ayudaron a evaluar el impacto y difusión de la enfermedad en la población. Para asegurar una rápida identificación de las cepas de virus circulantes, la OMS creó, por esa misma época, una red internacional de laboratorios <sup>53</sup>, que actualmente cubre a 85 países, a través de la colaboración de 114 centros nacionales de gripe y 4 centros de referencia internacional.

Esta red denominada "FluNet", que aún hoy sigue siendo la base para las recomendaciones que la OMS hace todos los años sobre la composición antigénica de la vacuna antigripal <sup>54</sup>, fue sin duda un gran logro, pero el conocimiento de cómo se comporta esta enfermedad se está alcanzando gracias a la vigilancia integral de las misma, uniendo los datos epidemiológicos y de laboratorio de una misma población.

El origen de los primeros programas de vigilancia integral de la gripe humana en el continente europeo hay que buscarlo en la creación de una red internacional, en 1992, auspiciada por la OMS y financiada por la Unión Europea –

Proyecto CARE Telematics–, que tenía como objetivo la vigilancia de la gripe, a través de la unión de información epidemiológica y virológica de una misma población.

En 1995, finalizado ese proyecto, la red que se había creado mantuvo su funcionamiento, beneficiándose de las mejoras en la comunicación electrónica que supuso Internet, y se convirtió en lo que hoy conocemos como Sistema de Vigilancia de la gripe en Europa (European Influenza Surveillance Scheme), que actualmente agrupa a un total de 26 países europeos y que ha permitido, por vez primera en nuestro continente, disponer de forma rápida de datos epidemiológicos y virológicos útiles para la vigilancia de la enfermedad.

#### **1.5.4. Las Redes de Médicos Centinela**

En España, la gripe fue considerada enfermedad de declaración obligatoria (EDO) desde 1904 y la notificación pasiva de casos incidentes efectuada por todos los médicos en ejercicio ha sido durante gran parte del pasado siglo la base de la vigilancia de la enfermedad, aunque se supiera que este procedimiento de notificación universal de casos no era eficaz para la vigilancia de enfermedades, como la gripe, de elevada incidencia. La imposibilidad de llevar a cabo un registro y análisis de casos individuales de gripe condujo a mantener la declaración agregada, sin previa definición de esos casos y sin datos de laboratorio específicos de confirmación etiológica de los mismos, lo que redundaba en una falta de especificidad de los datos recogidos.

La creación de centros nacionales de referencia de gripe en Majadahonda (1949), Barcelona (1970) y Valladolid (1975) permitió disponer, si bien de forma bastante sesgada, de los primeros datos virológicos. La instauración, a principios de la década de los ochenta, de un Sistema de Información Microbiológica (SIM), con la colaboración de un conjunto de laboratorios repartidos por todo el país, ayudó a caracterizar la circulación de los virus de la gripe, aun conociendo las limitaciones derivadas de que esos datos virológicos no tenían una cobertura definida de población.

Por esta razón, desde comienzos de los años noventa, se inició la vigilancia de la gripe con redes de médicos centinela apoyadas por laboratorios con capacidad de identificar y aislar virus de la gripe y otros virus respiratorios.

La vigilancia de poblaciones de menor tamaño permitió iniciar una declaración individualizada de los casos de gripe, recogiendo datos clínicos y epidemiológicos de interés, e hizo posible la confirmación analítica de los casos, tras la toma de muestras a nivel local y su envío a los laboratorios de apoyo. Esta unión de datos epidemiológicos y virológicos de una misma población ayudó a identificar precozmente, los virus circulantes en cada momento y su patrón de difusión en las poblaciones sujetas a vigilancia.

La red centinela de vigilancia de la gripe en España surge con la integración de nuestro país en los primeros sistemas de vigilancia de la enfermedad en Europa. La

colaboración en el primer proyecto de red antes mencionado (Proyecto CARE Telematics) se inició en la temporada 1993-1994, con la transmisión de datos virológicos generados por el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda y datos epidemiológicos procedentes de la Red Centinela de Gripe de la Comunidad de Madrid.

Desde entonces, España ha seguido integrada en la red europea de vigilancia de la gripe (EISS), al mismo tiempo que se han incorporado redes centinelas de vigilancia de otras Comunidades Autónomas.

Actualmente, el sistema centinela de vigilancia de la gripe en nuestro país está compuesto por un total de 14 redes, cubriendo otras tantas Comunidades Autónomas, que extienden la vigilancia a un 75% de la población española <sup>55</sup>.

Todas combinan una red de médicos centinela, que cumple una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a distintas variables como la edad, sexo y grado de urbanización, y un laboratorio de apoyo con capacidad de caracterización de virus de la gripe.

En el sistema centinela, los médicos participan de forma voluntaria integran un total de 391 médicos generales y 102 pediatras y declaran individualizadamente las consultas por síndromes gripales detectados en sus poblaciones de referencia, atendiendo a una previa definición de caso de gripe, dentro de los períodos de vigilancia identificados como las temporadas invernales

(habitualmente desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente). En los años 2008 y 2009 se ha prolongado la vigilancia durante todo el año natural, merced a la detección del nuevo virus gripal A H1N1 definido como pandémico por la OMS el 11 de Julio pasado.

El conjunto de información recogida de cada caso es amplio e incluye datos epidemiológicos y clínicos, integrándose después la información microbiológica. Estos datos individualizados, junto a la cobertura de población alcanzada, son enviados rápidamente, en ficheros informáticos, al nivel estatal con periodicidad semanal. Los datos están disponibles en el nivel central en un período de 24-48 horas, tras la finalización de cada semana, y su agregación y análisis permiten una descripción continua de la situación de la enfermedad y de su evolución.

Tabla 2. CCAA e Instituciones integrantes del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Fuente: Red Nacional de Vigilancia de la gripe 2008. Inst. Carlos III. Ministerio de Sanidad

Andalucía	Red de médicos centinela de Andalucía Laboratorio del Hospital Virgen de las Nieves de Granada Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía
Aragón	Red de médicos centinela de Aragón Laboratorio del Hospital Miguel Servet de Zaragoza Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Aragón
Asturias	Red de médicos centinela de Asturias Laboratorio del Hospital N° Srª de Covadonga de Oviedo (Hospital Central de Asturias) Dirección General de Salud Pública y Planificación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Asturias
Baleares	Red de médicos centinela de Baleares Laboratorio del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Baleares
Canarias	Red de médicos centinela de Canarias Laboratorio del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas Sección de Epidemiología. Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Canarias
Cantabria	Red de médicos centinela de Cantabria Laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander Sección de Epidemiología. Consejería de Sanidad, Trabajo y Servicios Sociales de Cantabria
Castilla La Mancha	Red de médicos centinela de Castilla La Mancha Centro Nacional de Gripe (CNM, Majadahonda, Madrid) (Madrid) Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha
Castilla y León	Red de médicos centinela de Castilla y León Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad de Castilla y León
Cataluña	Red de médicos centinela de Cataluña Centro Nacional de Gripe (Hospital Clínico de Barcelona) Servicio de Vigilancia Epidemiológica. DGSP. Departament de Salut. Generalitat Catalunya
Comunitat Valenciana	Red centinela sanitaria de la Comunitat Valenciana Instituto Valenciano de Microbiología Área d'Epidemiología. Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana
Extremadura	Red de médicos centinela de Extremadura Laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres Servicio de Epidemiología. Consejería de Bienestar Social. Junta de Extremadura
Galicia	Laboratorios de Microbiología CH de Vigo y Ourense Dirección Xeral Saúde Pública de Galicia
Madrid	Red de médicos centinela de Madrid Centro Nacional de Gripe (CNM, Majadahonda, Madrid) (Madrid) Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid
Murcia	Laboratorio del Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia) Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia
Navarra	Red de médicos centinela de Navarra Laboratorio de Microbiología de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona) Sección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Instituto de Salud Pública de Navarra
País vasco	Red de médicos centinela del País Vasco Laboratorio de Microbiología. Hospital Donostia (País Vasco) Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Sanidad del País vasco
La Rioja	Red de médicos centinela de La Rioja Laboratorio del Hospital de la Rioja de Logroño Servicio de Epidemiología. Subdirección de Salud Pública de La Rioja
Ceuta	Red de médicos centinela de Ceuta Laboratorio de Microbiología del Hospital de INGESA (Ceuta) Sección de Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Sanidad y Bienestar Social de Ceuta
Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII	Área de Vigilancia de la Salud Pública
Centro Nacional de Microbiología, ISCIII	Servicio de Virología

A partir de la temporada gripal 2007-2008, el SVGE ha contado con 481 médicos de atención primaria, 165 pediatras y 18 laboratorios de apoyo que han vigilado una población de 892.820 habitantes (Tabla 3). Esta población supone una cobertura global del 2,02% respecto a la población de las 16 Comunidades Autónomas donde están integradas las redes centinela.

En la Tabla 3 se resumen las características de las redes centinela integradas en el SVGE durante la temporada 2007-2008. Como en temporadas previas, la mayoría de las redes cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a variables como la edad, el sexo y el grado de urbanización.

*Tabla 3. Características de la cobertura de población y de los profesionales implicados en las redes centinela de vigilancia de gripe durante la temporada 2007-2008. . Fuente: Red Nacional de Vigilancia de la gripe 2008. Inst. Carlos III. Ministerio de Sanidad*

Red	Nº médicos de atención primaria	Nº pediatras	Población cubierta	Cobertura (%)
Andalucía	85	41	178.347	2,3
Aragón	47	18	80.287	6,4
Asturias	18	10	35.948	3,4
Baleares	26	7	58.212	5,7
Canarias	42	15	90.240	4,5
Cantabria	19	2	28.915	5,2
Castilla y León	30	6	30.377	1,2
Castilla La Mancha	51	8	78.488	4,1
Cataluña	27	15	65.319	0,9
Comunitat Valenciana	28	9	50.164	1,1
Extremadura	24	3	34.520	3,2
Madrid	23	4	41.882	0,7
Navarra	13	11	29.902	5,0
País Vasco	24	10	51.009	2,4
La Rioja	21	3	29.231	9,6
Ceuta	3	3	9.979	14,2
<b>Total</b>	<b>481</b>	<b>165</b>	<b>892.820</b>	<b>2,02</b>

## **1.6 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

### **1.6.1. Políticas vacunales y estrategias de vacunación**

Desde el establecimiento de la Constitución Española en 1978 y junto con la Ley General de Sanidad de 1986 se decreta un modelo sanitario claramente descentralizado, en donde se verán repartidas las competencias entre el Gobierno Central y las diferentes Comunidades Autónomas (CC.AA).

Al Estado le corresponde la financiación y coordinación de la sanidad, el registro y control de los medicamentos y productos sanitarios, la sanidad exterior y la alta inspección de la sanidad. En cuanto a las CC.AA tienen la competencia en su ámbito territorial de la planificación de las intervenciones preventivas y asistenciales, en la provisión de los servicios preventivos y asistenciales a sus ciudadanos y en la evaluación de las intervenciones preventivas y servicios de salud<sup>56</sup>.

De acuerdo con esta distribución de competencias, las comunidades autónomas son competentes en su territorio para establecer sus propias políticas vacunales y calendarios de vacunaciones sistemáticas. Por ello, a partir de 1979 en donde empezaron a recibir del Estado las competencias en materia de promoción de la salud, las comunidades autónomas asumieron el ejercicio de las funciones de planificación, implementación y evaluación de los programas de vacunaciones

preventivas. La mayoría de ellas nombraron un comité de expertos en vacunaciones con el fin de disponer de asesoramiento experto en esta materia.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ejerce las competencias del Estado en materia de registro y control de medicamentos y productos sanitarios a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. A esta Agencia corresponde el registro de las nuevas vacunas que se vayan a comercializar en nuestro país así como el control sanitario de todas las vacunas comercializadas. Por tanto, se observa que en esta época las políticas de vacunación las marcaban las comunidades autónomas, cada una de las cuales había adoptado su propio calendario de vacunaciones sistemáticas con el asesoramiento de su propio comité de expertos.

No fue hasta el año 1997, con motivo de los problemas derivados del brote de enfermedad meningocócica producida por el serogrupo C, cuando se vio la necesidad de que el Estado asumiera sus competencias de coordinación en este tema, sin detrimento de las competencias de cada comunidad autónoma.

Durante esta época, El Comité de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud elaboró el primer calendario de vacunaciones recomendado por el Ministerio de Sanidad y Consumo con el objeto de que fuera un calendario marco en el que cupieran los calendarios de todas las comunidades autónomas.

Al mismo tiempo se llegó a un acuerdo entre todas las comunidades autónomas para que la introducción de las nuevas vacunas en el calendario vacunal se hiciera por acuerdo unánime de todas ellas en la Comisión de Salud Pública; todo ello sin detrimento de las competencias que los Estatutos de Autonomía conceden a estos entes territoriales. La Comisión de Salud Pública de la que forman parte los Directores Generales de Salud Pública de las comunidades autónomas, eleva sus propuestas al Consejo Interterritorial de acuerdo con los informes realizados por la ponencia de vacunaciones de dicha comisión. Esta ponencia está formada por los responsables de los programas de vacunaciones de las diferentes CC.AA.

Desde el punto de vista sanitario, las vacunaciones se clasifican en dos grandes grupos, sistemáticas y no sistemáticas., según los objetivos epidemiológicos y sanitarios que se pretenden conseguir con su aplicación a la población <sup>57</sup>.

Las vacunaciones sistemáticas, además de un interés individual, revisten interés comunitario, por lo que están indicadas en toda la población, con la excepción de la contraindicación individual. Por lo general se aplican en el marco de la atención primaria en forma de programa de salud pública, de acuerdo con un calendario vacunal elaborado por comités de expertos en el tema y aprobado por las autoridades sanitarias <sup>58</sup>

Una vez registrada una vacuna para uso general en la población, la decisión de su inclusión o no en el calendario de vacunaciones sistemáticas de un país o región se basa principalmente de los siguientes criterios <sup>59</sup>:

- a) Carga de la enfermedad vacunable (morbilidad, mortalidad, letalidad, incapacidad) en el país o región a vacunar.
- b) Seguridad de la vacuna.
- c) Eficacia protectora de la vacuna, medida mediante ensayos clínicos controlados.
- d) Efectividad de la vacunación (valor protector en condiciones rutinarias de aplicación en la población), medida mediante estudios epidemiológicos observacionales.
- e) Eficiencia de la vacunación ( coste-efectividad, coste-beneficio de la aplicación masiva de la vacuna )
- f) Potencial teórico de eliminación, erradicación de la infección por la vacunación.

Los criterios b, c y f son universales no varían de una población a otra. Los demás criterios, en cambio, son específicos de cada población y explican el por qué los calendarios de vacunaciones sistemáticas no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada país o región.

Basándonos en las características epidemiológicas de la gripe, se establecen dos escenarios posibles en los que estrategia general de vacunación es necesariamente diferente.

En una situación normal, con brotes epidémicos anuales coincidentes con los meses fríos , producidos indistintamente, y a veces de forma simultánea, por subtipos de virus A(H1N1 y H3N2) y por virus B, la estrategia de vacunación se concibe mediante una vacuna trivalente inactivada aplicada anualmente, antes de la temporada gripal, a todas la personas con factores de riesgo <sup>60</sup>.

Una situación diferente ha sido la producida en el caso de la detección de una nueva variante gripal A de potencial pandémico, frente a la cual al población humana careciera totalmente de inmunidad. En este caso, la estrategia adecuada comportaría una vacunación amplia, con una vacuna monovalente inactivada de la nueva cepa pandémica. Hay que tener en cuenta que podrían ser necesarias dos dosis vacunales con una concentración distinta de hemaglutinina (7,5 ug) lo que puede originar importantes problemas logísticos en su distribución y administración.

### **1.6.2. Las Coberturas Vacunales como herramienta de gestión**

Los programas de vacunación constituyen una de las estrategias de prevención más efectivas en el campo de la salud pública. El objetivo fundamental de los mismos es la protección frente a las enfermedades objeto de inmunización, tanto desde la perspectiva individual como comunitaria. La vacunación puede inducir una respuesta protectora en las personas vacunadas o reducir la duración y gravedad de la enfermedad. Pero en determinadas enfermedades, este efecto protector conlleva la

interrupción de la cadena de transmisión del agente causal, con lo cual el efecto poblacional supera la suma de efectos individuales, que es la denominada inmunidad colectiva<sup>61</sup>.

Así pues la búsqueda de la efectividad de un programa de vacunaciones está condicionada tanto por la propia eficacia de la vacuna como por la cobertura vacunal, que a su vez deriva del porcentaje de la población diana correctamente vacunada en un período determinado en el tiempo.

Por tanto, para poder estudiar este beneficio producido juegan un importante papel los sistemas de vigilancia de la gripe y el correcto y detallado seguimiento de las coberturas vacunales alcanzadas en la comunidad<sup>62</sup> en su conjunto y en los estratos etarios y las unidades territoriales que la integran.

Los tres pilares de información sobre los que se sustentan los programas de vacunación son:

- La vigilancia epidemiológica de las enfermedades sujetas a control (Enfermedades de Declaración Obligatoria, sistemas de información microbiológica, conjunto mínimo básico de datos de alta hospitalaria, etc.). Por ello el desarrollo del conocimiento epidemiológico ha permitido poner en evidencia el beneficio neto de los programas de vacunación, y ha conseguido una importante reducción de la incidencia y de la mortalidad asociadas a

determinadas enfermedades inmunoprevenibles con relación a la era prevacunal<sup>63</sup>.

- Estudios de seroprevalencia.
- Conocimiento de las coberturas vacunales; cuyo desarrollo se comenta a continuación.

### ***Cobertura Vacunal***

Se define ***cobertura vacunal*** como la proporción de personas del grupo de edad de población objeto de una vacuna que está correctamente vacunada en un momento o período concreto<sup>62</sup>. La importancia del conocimiento de las coberturas vacunales para evaluar los programas de vacunación radica al menos en los siguientes aspectos:

1. Permite diseñar estrategias adecuadas para conseguir sus objetivos, aportando datos útiles para la toma de decisiones y gestión de estos programas<sup>64</sup>.
2. Ayuda en el seguimiento de la actividad llevada a cabo por los responsables de su ejecución.
3. Permite conocer las características de poblaciones con bajos niveles de cobertura.
4. Es útil para identificar posibles zonas de riesgo o bolsas con bajas coberturas<sup>65</sup>.

5. Es un factor a tener en cuenta cuando se estudia la epidemiología de las enfermedades y su evolución en el tiempo.
6. Es un elemento importante para la evaluación de la efectividad de los programas de vacunación.

Actualmente, se está ampliando el uso de las coberturas vacunales como indicadores de calidad de la práctica clínica de unidades y servicios asistenciales dentro de los criterios de evaluación del cumplimiento de objetivos operativos de los contratos-programa o pactos de actividad-financiación de las mismas.

La importancia de la gripe como problema de salud está determinada por el número de casos que se producen al año ya que los picos epidémicos de gripe se presentan en el hemisferio norte durante los meses de invierno, en forma de ondas cuyo punto álgido alcanza en España, en los últimos años, tasas de 300-500 casos por 100.000 habitantes, acumulándose entre 2 y 3 millones de casos/ año.

La *Figura 4* nos aproxima a la evolución de las tasas de incidencia de casos de gripe por 100.000 habitantes en unas sucesivas temporadas gripales (período 1996-2008) junto con la morbilidad y mortalidad asociadas, en especial en las personas mayores de 65 años, pacientes inmunodeprimidos y enfermos crónicos en los que la mortalidad específica por gripe es hasta 10 veces superior a la tasa bruta.

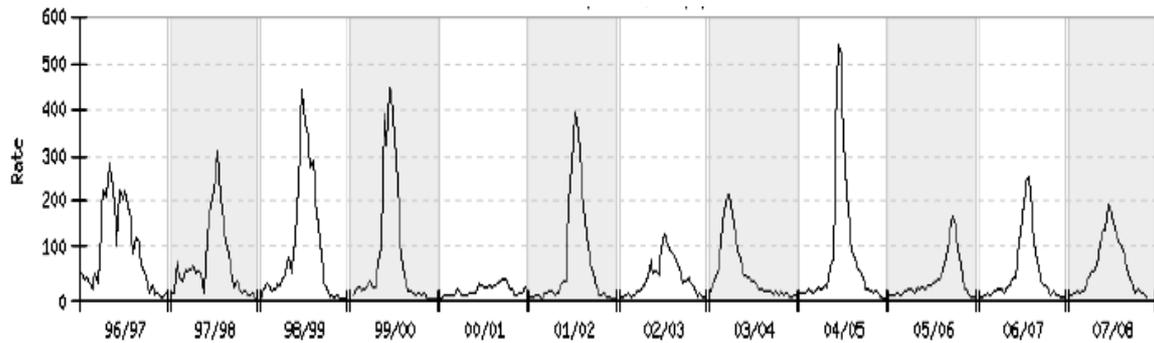


Figura 4: Evolución de las tasas de incidencia por 100.000 hab. durante las temporadas 1996-2007 en España.

Fuente: European Influenza Surveillance Scheme, April 2008

En lo que hace referencia a la mortalidad directamente causada por la gripe se suma la sobremortalidad que aparece debida a la exacerbación de enfermedades cardiopulmonares, metabólicas e inmunitarias previas, habiéndose estimado una relación de hasta 10 casos de muertes asociadas al padecimiento de la gripe por cada caso certificado <sup>66</sup>.

España es uno de los países europeos con mayor cobertura de vacunación antigripal junto con Islandia, Holanda, Finlandia y Francia <sup>67</sup>. El cálculo de las coberturas es distinto según el país a considerar; básicamente se basan en las historias clínicas (Dinamarca, Reino Unido y Holanda), certificados de salud (Francia), encuestas poblacionales, o dosis distribuidas por grupo de edad y población susceptible de vacunación (España, Austria, Bélgica y Grecia) <sup>68</sup>.

A pesar de estas diferencias, la tasa de población vacunada en nuestro país ha pasado de cifrarse en el año 2002 en 172 vacunados por cada 1000 habitantes a alcanzar la cifra en el año 2007 en torno a 230 vacunados por cada 1.000 habitantes, lo que significa el 23 % de la población actual española. Y en donde existe preocupación y estrategias específicas para alcanzar coberturas altas en los considerados grupos de riesgo, sobretodo en la tercera edad, donde oscila entre el 60 y el 70 % de cobertura dependiendo de la comunidad autónoma<sup>69</sup>.

Por el interés que reviste la importancia de la cobertura vacunal en la población de edad >65 años y ser una causa de medida ponderable en todas las campañas de vacunación antigripal, se presenta de manera ilustrativa en la tabla 3 las coberturas vacunales antigripales alcanzadas en España durante las temporadas 1996 – 2008.

*Tabla 3: Coberturas de Vacunación Antigripal en personas >65 años en España durante el período 1996-2007.*

*Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008*

<b>Temporada</b>	<b>Cobertura</b>
1996-1997	62,7
1997-1998	66,8
1999-2000	63,5
2000-2001	59,8
2001-2002	61,5
2002-2003	61,9
2003-2004	67,2
2004-2005	68,0
2005-2006	68,6
2006-2007	70,1

La cobertura de vacunación antigripal en ancianos > de 65 años se analiza de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[(a) / (b)] * 100$$

En ella se consideran las siguientes variables:

- (a) número de personas de 65 y más años que en la temporada gripal han recibido una dosis de vacuna de la gripe
- (b) número total de personas de 65 y más años.

Para el cálculo de la cobertura de vacunación se utilizan únicamente las dosis en los dispositivos del Sistema Nacional de Salud. No se incluyen vacunas administradas en Oficinas de farmacia y administradas a través de sector sanitario privado.

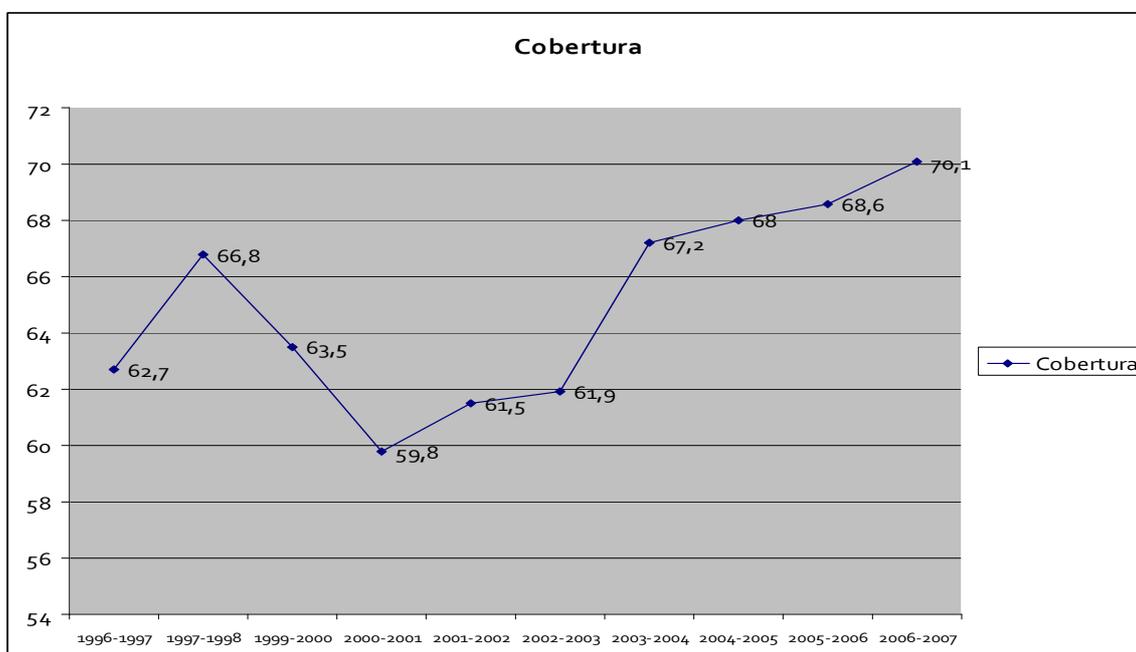


Figura 5: Evolución gráfica de la evolución de las coberturas de vacunación antigripal en personas > de 65 años en España durante el período 1996-2007. Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008

## 1.7 LAS VACUNAS DE LA GRIPE

### 1.7.1.1 Selección de las cepas vacunales

De una manera deliberada, reseñamos que la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuenta con cuatro centros internacionales de la gripe con sede en los EE.UU., Australia, Japón y Reino Unido, que trabajan en colaboración con 110 centros nacionales de la gripe en 83 países <sup>70</sup> y cuya misión es aislar y caracterizar los virus gripales circulantes en su área geográfica.

Estos virus son luego comparados entre sí en estos cuatro centros colaboradores de referencia, a fin de detectar las nuevas variantes y seleccionar las que deben ser incluidas en la vacuna de la temporada siguiente. En la actualidad, la declaración de estos datos virológicos y el acceso a la información generada se realiza a través de Internet mediante un sistema denominado Flunet <sup>70</sup>.

En Europa, desde 1992, el proyecto **ENS-CARE-Influenza** incluía, de forma integrada, una vigilancia virológica y epidemiológica en varios países del continente, con los objetivos de proporcionar una información de la actividad gripal que facilitase a las administraciones nacionales y autoridades sanitarias la planificación de medidas de prevención y control.

La participación de España en este proyecto recordemos que se inició en 1993 con la transmisión de datos virológicos generados por el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda y epidemiológicos procedentes de la Red Centinela de gripe de la Comunidad de Madrid <sup>71</sup>.

La OMS organiza una consulta a mediados de Febrero para formular la recomendación sobre la composición de las vacunas antigripales inactivadas del siguiente invierno en el hemisferio Norte (de Noviembre a Abril). Cada Septiembre, emite una segunda recomendación sobre las vacunas que se deberán usar durante el siguiente invierno en el hemisferio Sur (de Mayo a Octubre).

Como consecuencia de la deriva genética de la gripe y de la consecuente recomendación de nuevas cepas que la OMS efectúa anualmente, los titulares de las actuales vacunas de la gripe solicitan anualmente una variación de su autorización para adaptarse a la recomendación de la OMS. Las nuevas vacunas se obtienen tras la preparación de las nuevas semillas de las cepas H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> y H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> mediante la obtención de reagrupados de las cepas seleccionadas por la OMS (que donan los ARNs de la hemaglutinina y neuraminidasa) con la cepa A circulante en esa temporada.

También se selecciona una nueva cepa del tipo B. Las semillas son preparadas por Centros Colaboradores de la OMS y se ponen a disposición de los Laboratorios fabricantes.

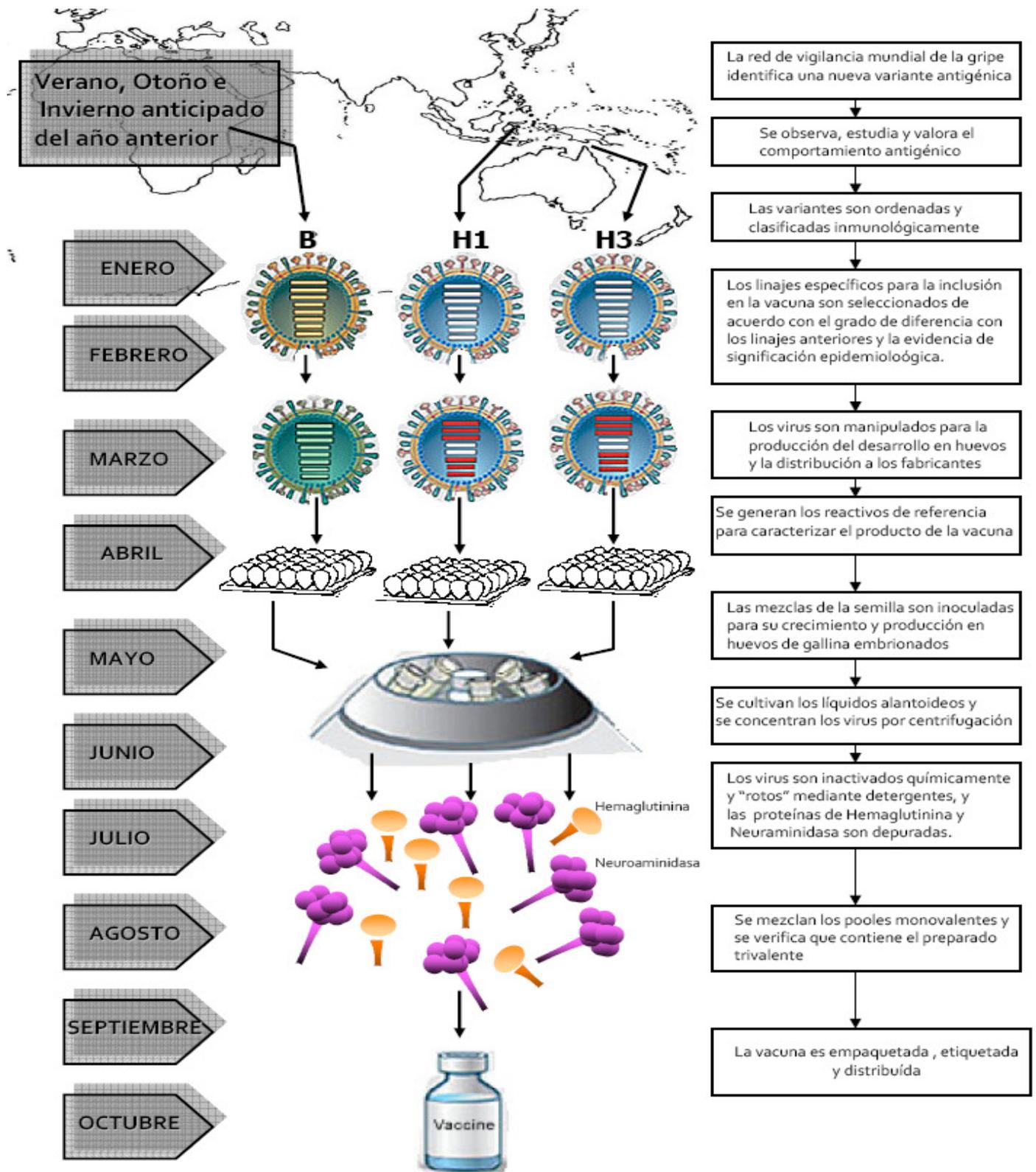


Figura 6. Cronograma del proceso anual de desarrollo, fabricación y distribución de las vacunas antigripales.

Fuente: representación modificada de N Engl J Med 2004; 351:2037-40

Las recomendaciones sobre las cepas de la gripe A y B que se deberían usar en la fabricación de vacunas para la siguiente temporada tienen alcance mundial. Para realizar la selección anual de los virus se tienen en cuenta los siguientes datos:

- ❖ La presencia de nuevas cepas que causan brotes de gripe en algún lugar del mundo.
- ❖ La disponibilidad de una cepa de alto rendimiento para la fabricación y de reactivos para la normalización.

Como entre los principales tipos de virus que circulan por todo el mundo se incluye un tipo A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), un tipo A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) y un tipo B, las vacunas se formulan de forma que se incluya un subtipo de cada una de estas tres categorías con características antigénicas similares a las de las cepas corrientes en circulación.

Por ello, las recomendaciones citadas se hacen para "cepas tipo". No obstante, en la vacuna final es posible que se utilicen *virus de la gripe humana reclasificados de reacción cruzada*. Por ejemplo, durante la temporada 2001-2002, las cepas tipo y las cepas reclasificadas correspondientes recomendadas por la OMS y la UE fueron las siguientes:

<i>Cepas Tipo recomendadas</i>	<i>Posible composición del virus reclasificado</i>
<p>↓</p> <p>Cepa tipo A/Nueva Caledonia/20/99 (H1N1)  Cepa tipo A/Moscow/10/99 (H3N2)  Cepa tipo B/Sichuan/379/99</p>	<p>↓</p> <p>A/Nueva Caledonia/20/99 IVR-116  A/Panamá/2007/99 RESVIR 17  B/Guangdong/120/2000 ó  B/Johanesburgo/5/99 ó  B/Victoria/504/2000</p>

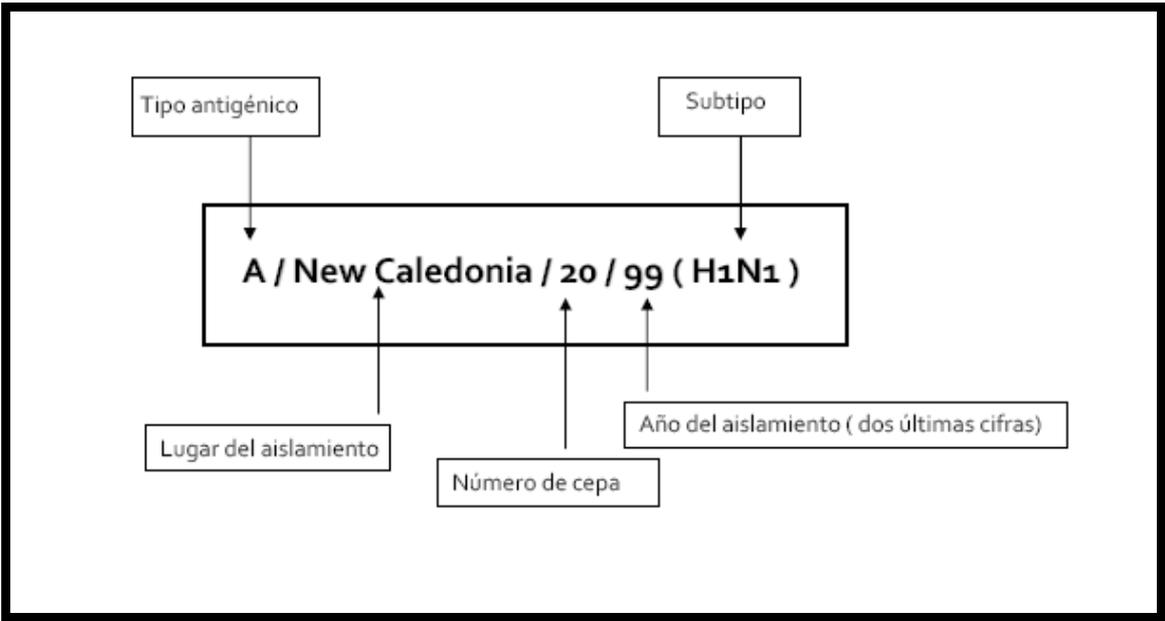


Figura 7. Nomenclatura de las cepas de los virus de la gripe. Fuente: Elaboración propia

### 1.7.2 Requisitos para la fabricación

Como la Hemaglutinina estimula la respuesta inmunitaria de protección ante la infección por el virus de la gripe, es básico que la vacuna antigripal contenga la Hemaglutinina apropiada. La OMS emite una recomendación general sobre la cantidad de antígenos que deben contener las vacunas y, en la actualidad, la mayoría de vacunas del mundo contienen 15µg/cepa/dosis.<sup>72</sup>

Las vacunas que deben ser aceptadas en toda la UE tienen que ajustarse a los requisitos de la Farmacopea Europea. Todos los años deben llevarse a cabo ensayos clínicos, pues la composición de las vacunas cambia cada año. Estos ensayos han de demostrar que la vacuna cumple unos requisitos en cuanto a capacidad inmunógena, seguridad y eficacia<sup>73</sup>. En países no pertenecientes a la UE, estos ensayos anuales no se exigen.

La vacuna de la gripe, como consecuencia de la deriva antigénica, es una vacuna cuya eficacia es difícil de valorar. La eficacia va a depender por una parte de la finura de la relación entre la cepa seleccionada por la OMS y la que finalmente circule. Va a depender así mismo de características propias de cada proceso de producción. Por ejemplo, en la composición de la vacuna hay Neuraminidasa, y los anticuerpos frente a Neuraminidasa contribuyen a la protección, sin embargo no hay una especificación de contenido de la Neuraminidasa para las vacunas.

Por último no hay un parámetro subrogado de protección, es decir, no hay un valor de respuesta de anticuerpos que pueda ser considerado como predictivo de protección tras la vacunación. Por otra parte, la protección puede valorarse teniendo en cuenta la protección frente a la infección, frente a la enfermedad, y frente a las complicaciones severas de la enfermedad, incluida la muerte. Lo que parece claro es que no es posible cada año un estudio de eficacia clásico de protección con un grupo placebo de control. Ante esta dificultad, en EE.UU. se acepta cada año el cambio sin una regulación especial de la valoración de la capacidad inmunogénica de la vacuna.

Existe una directriz que armoniza los estudios que deben realizarse en esta adaptación (Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96, 12 March 1997. Documentación disponible en [www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf) Esta armonización afecta a las vacunas fabricadas en huevos embrionados (en este momento todas las vacunas comercializadas en España), y existen también recomendaciones para vacunas inactivadas producidas en cultivos celulares (Cell culture inactivated influenza vaccines. CPMP/BWP/2490/00, 17 January 2002). Documentación disponible en: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/249000en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/249000en.pdf) .

En Europa, la directriz sobre armonización de vacunas antigripales, establece un ensayo clínico anual que dé soporte a la variación. El ensayo clínico comprende la valoración en dos grupos de al menos 50 individuos cada uno (uno de entre 18 y 60 años y otro de personas de más de 60 años), no vacunados de gripe en los

últimos 6 meses, a los que se les toma sangre antes de la vacunación y aproximadamente tres semanas después. Los participantes son vacunados y, aproximadamente a los 28 días de la vacunación, se realiza extracción de muestras de sangre y se analiza el suero para detectar la presencia de anticuerpos antihemaglutinina ante las cepas prototipo mediante prueba *de inhibición de hemaglutinación (IH)*. Posteriormente, se valoran reacciones adversas y respuesta de anticuerpos.

En el caso del grupo de personas de entre 18 y 60 años, debe obtenerse que:

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

Para el grupo de mayores de 60 años estos valores son:

- El número de seroconversiones o aumento significativo del título de anticuerpos sea mayor del 30%.
- Que el incremento del título medio sea > 2.

- Que la proporción de sujetos consiguiendo un valor de  $> 40$  en inhibición de hemaglutinación (IH) o de  $> 25$  mm<sup>2</sup> en el caso de inmunodifusión radial simple (SRD) deba ser  $> 60\%$ .

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

### **1.7.3 Eficacia y Seguridad**

La apreciación de la eficacia de la vacuna de la gripe debe ser realizada con cautela ya que las estimaciones pueden diferir en función del tipo de vacuna antigripal estudiada, de la adecuación de las cepas incluidas en la vacuna con las circulantes en la temporada o temporadas investigadas, de la edad y comorbilidad de los participantes en los estudios, de la definición de los resultados medidos o de la calidad metodológica. Por tanto, pudiera evaluarse en estudios experimentales, en trabajos de campo o a través de la respuesta inmunológica. Ésta última se ha utilizado como

con mucha frecuencia como un indicador indirecto de la eficacia para las vacunas antigripales.

Dado que los anticuerpos inhibidores de hemaglutinación neutralizan la infectividad del virus homólogo, se ha considerado que la seroconversión con un título sérico elevado en la reacción de inhibición de hemaglutinación implica protección frente a la infección. Sin embargo existen disparidad de criterios en la definición del título protector <sup>74,75</sup>, mientras que otros autores <sup>76</sup> exigen títulos más altos y variables según la edad (mayor en ancianos) y del virus causal.

La respuesta inmunitaria protectora tras la vacunación antigripal es variable y en conjunto se sitúa en un intervalo comprendido entre 70 y el 90 % de los vacunados <sup>77</sup> de todas las edades. Estos porcentajes pueden ser inferiores en diferentes grupos poblacionales, aunque se ha descrito que si se da una buena coincidencia antigénica entre las cepas de la vacuna y las circulantes esa temporada gripal, las vacunas inactivadas de gripe muestran una eficacia frente a enfermedad confirmada por laboratorio de aproximadamente un 70-90% en adultos sanos.

Entre ancianos que no viven en residencias, la vacunación reduce el porcentaje de hospitalización hasta en un 50%, el riesgo de neumonía sobre un 60% y el riesgo de muerte (por cualquier causa) sobre un 68% <sup>83</sup>.

Existen diversos factores que influyen en la respuesta inmunitaria, unos relacionados con variables presentes en las personas vacunadas, como la edad, enfermedades crónicas subyacentes y experiencia anterior frente a infecciones gripales y otras variables dependientes de la vacuna utilizada como la dosis o el virus estudiado.

Por todo ello, revisiones sistemáticas de lo publicado permiten describir, estimar y tener en cuenta el impacto de los elementos enumerados en la heterogeneidad de los resultados y la influencia de los mismos en la cuantificación de la efectividad en la administración de la vacuna de la gripe <sup>78,70,80,81, 82</sup> .

Los efectos secundarios de la vacunación antigripal son poco importantes <sup>84,85</sup>. Son vacunas generalmente bien toleradas, especialmente las que no son de virus enteros. Aparecen síntomas locales leves, sobre todo enrojecimiento hasta en el 30 % de los casos, siendo el dolor y la induración menos frecuentes <sup>86</sup>. En menos del 5 % de los vacunados se presentan síntomas generales tales como fiebre, mialgia y malestar, que comienzan a las pocas horas después de la vacunación (6-12 h.), desapareciendo espontáneamente en las siguientes 24-48 horas. Las reacciones neurológicas o de hipersensibilidad (urticaria, angioedema, broncospasmo) son excepcionales.

Aunque en el año 1976 en Norteamérica, se detectó un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré con el uso de una vacuna monovalente <sup>87</sup>, la vigilancia epidemiológica desde entonces hasta el año 1991 no demostró esta asociación. Sin

embargo en un estudio retrospectivo se ha encontrado en las campañas de 1992 al 94 un riesgo relativo de 1,7 en las 6 semanas posteriores en vacunados de la gripe, lo que supone aproximadamente un caso adicional de síndrome de Guillain-Barré por millón de personas vacunadas, por lo que las potenciales ventajas de la vacunación antigripal superan claramente este pequeño riesgo <sup>88</sup>.

Las precauciones y contraindicaciones para la administración de la vacuna antigripal son generales para:

- Menores de 6 meses. Aunque no se recomienda su vacunación, existen evidencias de que los niños a los 3 meses ya presentan una respuesta inmune a algunos de los antígenos, pero son necesarios nuevos ensayos clínicos.
- Reacción grave a dosis previas de vacuna antigripal.
- Anafilaxia conocida a algunos de los componentes de la vacuna (huevo, antibióticos, conservantes, etcétera).
- La lactancia y el embarazo no son contraindicaciones para aplicar la vacuna puesto que no hay evidencia de que la vacuna cause daño al feto, pero, sin embargo, sería prudente no administrarla en el primer trimestre del embarazo, salvo indicación específica.
- En niños con enfermedad febril aguda es aconsejable posponer la vacunación hasta que desaparezcan los síntomas.

- Aunque no esté claramente desaconsejado parece prudente no vacunar en los casos de antecedente de síndrome de Guillain-Barré, dentro de las 6-8 semanas posteriores a una vacunación previa.

#### **1.7.4 Clasificación y Diferencias**

El avance en biotecnología de investigación sobre vacunación antigripal ha desarrollado líneas de trabajo muy diversas con el objeto de mejorar el desarrollo de vacunas antigripales. Algunos esfuerzos se han hecho en el campo de las vacunas DNA, utilizando plásmidos conteniendo los genes relevantes del virus de la gripe <sup>89</sup>.

También se han utilizado vectores que expresan hemaglutinina y/o neuraminidasa para infectar cultivos celulares y obtener grandes cantidades de estas proteínas <sup>90</sup>. Por distintos motivos, incluido una respuesta pobre en seres humanos, estas aproximaciones no han tenido éxito. Las vacunas existentes en la actualidad son fundamentalmente vacunas inactivadas, aunque ya se ha autorizado una vacuna atenuada.

## Vacunas Atenuadas

Las vacunas atenuadas generan producción de anticuerpos IgA en la mucosa del tracto respiratorio, y se considera que, en este tipo de vacunas, esta respuesta es la más relacionada con la protección. La producción adaptada a la deriva antigénica se logra mediante la obtención de reagrupados con las cepas recomendadas por la OMS con las cepas atenuadas A y B <sup>91</sup>. En el año 2003, se autoriza una vacuna atenuada en Estados Unidos para niños, adolescentes y adultos de 5 a 49 años. La vacuna no se debe administrar a personas con historia de Guillain- Barré, embarazadas, ni jóvenes ni niños recibiendo salicilatos. La vacuna es de administración intranasal y parece segura desde un punto de vista de la no transmisibilidad persona a persona <sup>92</sup>

## Vacunas Inactivadas

Los virus gripales se hacen crecer en células ó en huevos embrionados y posteriormente se pueden inactivar con b-propiolactona ó formalina. En la actualidad existen disponibles en España diferentes tipos de vacunas antigripales para la administración exclusivamente por vía parenteral. Todas ellas se cultivan en huevos embrionados y están inactivadas. Existen los siguientes tipos de vacunas:

- **Vacunas de virus enteros.** Fueron las primeras vacunas disponibles desde 1950 y están constituidas por virus enteros inactivados con procedimientos

químicos. Además de los componentes antigénicos específicos (hemaglutinina y neuraminidasa) llevan otros muchos componentes celulares por lo que la reactogenicidad es elevada. Hoy día prácticamente no se utilizan en nuestro medio.

- ***Vacunas de virus fraccionados.*** Se obtienen mediante la ruptura de la membrana lipídica del virus con disolventes o detergentes, fraccionándola y purificando los componentes antigénicos protectores (hemaglutinina y neuraminidasa). Además llevan otros componentes virales como proteínas, lípidos y ARN. Son ampliamente utilizadas en nuestro medio y presentan una mejor tolerancia que las anteriormente comentadas.
  
- ***Vacunas de subunidades.*** Están constituidas por los antígenos inmunizantes de superficie purificados, hemaglutinina y neuraminidasa exclusivamente, eliminándose en su composición el resto de productos virales que contenían las anteriores vacunas, por lo que su reactogenicidad es muy escasa. Son igualmente muy utilizadas en nuestro medio.
  
- ***Vacunas de subunidades adyuvadas.*** Son vacunas de subunidades que tienen potenciado su efecto inmune por la adición de un adyuvante (MF59.1). Presentan la ventaja de que su inmunogenicidad es superior y de duración más prolongada que las de las vacunas anteriormente comentadas. Además, la repetición de la inmunización anual mejora la respuesta inmune, por lo que

están especialmente indicadas en personas con respuesta inmunológica deficitaria (mayores de 65 años y en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas). En España sólo está autorizada su administración en personas mayores de 64 años.

- **Vacunas de subunidades virosómicas.** Son igualmente vacunas de subunidades que utilizan partículas similares a la cápsula viral (virosomas) donde se integran los antígenos protectores (hemaglutinina y neuraminidasa), imitando de esta forma el mecanismo de presentación que ejerce el virus salvaje. Condicionan una potente respuesta inmune y pueden administrarse en cualquier edad, a partir de los 6 meses de vida.

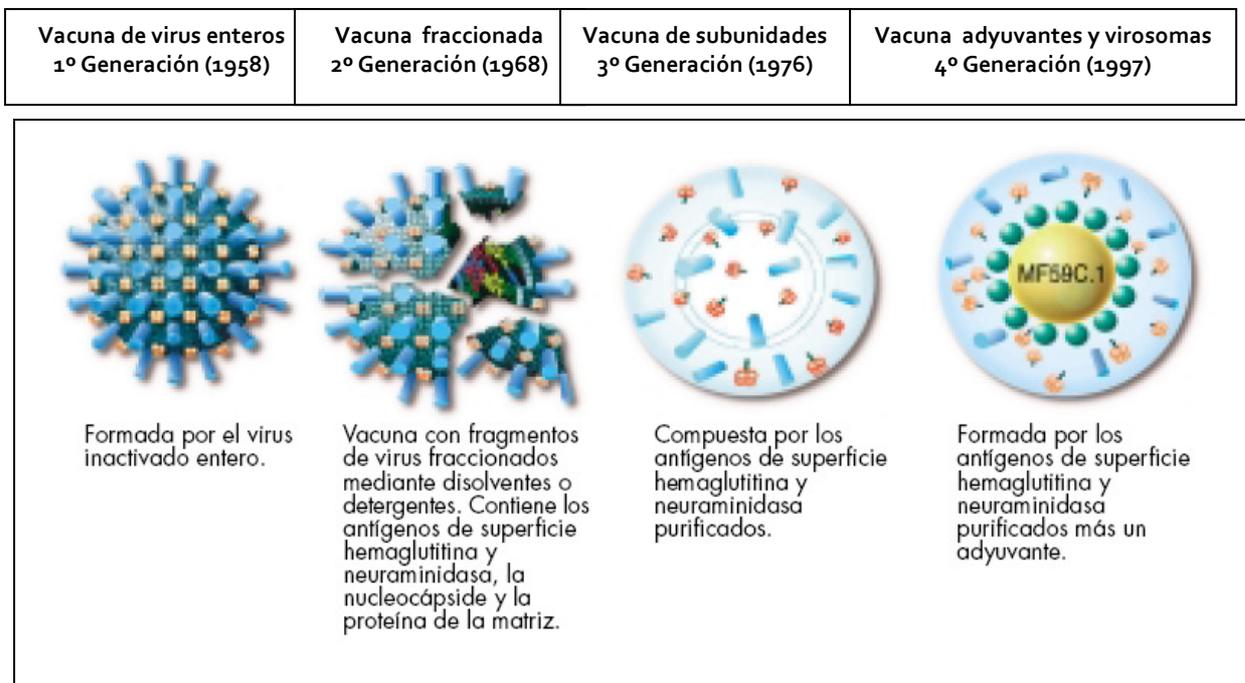


Figura 7. Diagrama resumen del desarrollo cronológico de las vacunas antigripales.

Fuente: Fluad. Monografía de producto; pag.24 Novartis Vaccines&Diagnostics 2007

Tabla 4. Vacunas Antigripales disponibles en España. Fuente: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. 2009

NOMBRE COMERCIAL (Laboratorio)	TIPO DE VACUNA	Antígenos Antibióticos Conservantes	ADYUVANTES	Presentación Conservación	Fecha de la primera Autorización de la vacuna en España	Titular de la Autorización de comercialización	Responsable de la Fabricación
CHIROFLU (Esteve)	Subunidades	Trivalente 15mcrg/tipo Kanamicina Neomicima	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	17/12/1999	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L. Via Fiorentina 1 Siena . Italia	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L. Loc Bellaria. 53018 Rosia . Italia
CHIROMAS (Esteve)	Subunidades	Trivalente 15mcrg/tipo Kanamicina Neomicima	MF 59 C.1	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	12/01/2001	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L. Via Fiorentina 1 Siena . Italia	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L. Loc Bellaria. 53018 Rosia . Italia
EVAGRIP (Celltech Pharma)	Subunidades	Trivalente 15mcrg/tipo Poliximina Neomicima Tiomersal	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/06/1993	CHIRON VACCINES LTD. Gaskill Road L24 9GR Speke Liverpool	CHIRON VACCINES LTD. Gaskill Road L24 9GR Speke Liverpool
FLUARIX (GlaxoSmithKline)	Virus Fraccionados	Trivalente 15mcrg/tipo Gentamicina Tiomersal	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/05/1995	GLAXOSMITHKLINE, S.A. C/ Severo ochoa 2 28760 Tres Cantos -Madrid	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS Zirkusstr 40. 01069 Dresden. Alemania
GRIPAVAC (Aventis Past. MSD)	Virus Fraccionados	Trivalente 15mcrg/tipo Neomicima	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/05/1996	SANOPI PASTEUR MSD, S.A. Edfc Cuzco IV .Paseo de la Castellana 141 28046 Madrid	SANOPI PASTEUR, S.A., 2 Avenue Pont Pasteur 69007 Lyon Francia
GRIPAVAC PEDIATRICO (Aventis Past. MSD)	Virus Fraccionados	Trivalente 7,5mcrg/tipo Neomicima	X	1 dosis=0,25 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	29/11/1999	SANOPI PASTEUR MSD, S.A. Edfc Cuzco IV .Paseo de la Castellana 141 28046 Madrid	SANOPI PASTEUR, S.A., 2 Avenue Pont Pasteur 69007 Lyon Francia
INFLUVAC (Solvay Pharma)	Subunidades	Trivalente 15mcrg/tipo Gentamicina Tiomersal	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/07/1988	SOLVAY PHARMA, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona	SOLVAY BIOLOGICALS B.V. Veerweg 12 NL-8121 Olst Holanda
INFLEXAL V (Berna Biotech)	Subunidades	Trivalente 15mcrg/tipo Neomicima Poliximina B	VIROSOMAS	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	18/12/2001	BERNA BIOTECH ITALIA, Via Zambelletti 25 20021 Baranzate (MI) Italia.	BERNA BIOTECH ITALIA Via Zambelletti 25 20021 Baranzate (MI) Italia.
LEVRISON (Lab. Rovi)	Virus Fraccionados	Trivalente 15mcrg/tipo Neomicima	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	28/04/2006	LABORATORIOS ROVI S.A C/Julian Camarillonº 35 28037 Madrid	SANOPI PASTEUR, S.A. 1541, Avenue Marcel Merieux (Marcy L Etoile, Lyon) F-69280 - Francia
MUTAGRIP (Aventis Pharma)	Virus Fraccionados	Trivalente 15mcrg/tipo Neomicima	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/09/1993	SANOPI PASTEUR MSD, S.A. Edfc Cuzco IV .Paseo de la Castellana 141 28046 Madrid	SANOPI PASTEUR, S.A., 2 Avenue Pont Pasteur 69007 Lyon Francia
PRODIGRIP (Aventis Past. MSD)	Subunidades	Trivalente 15mcrg/tipo Kanamicina Neomicima	MF 59 C.1	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/03/2001	SANOPI PASTEUR MSD, Via Degli Aldobrandeschi 15, 00163 Roma Italia	NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L. Via Fiorentina 1 Siena . Italia
VACUNA ANTIGRIPAL POLIVALENTE FRACCIONADA (Leti)	Virus Fraccionados	Trivalente 15mcrg/tipo Neomicima	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	16/06/1998	LABORATORIOS LETI, S.L. C/del sol 5 28070 Tres Cantos Madrid	SANOPI PASTEUR, S.A., 2 Avenue Pont Pasteur 69007 Lyon Francia
VACUNA ANTIGRIPAL PASTEUR (Aventis Past. MSD)	Virus Fraccionados	Trivalente 15mcrg/tipo Neomicima	X	1 dosis=0,5 ml Jeringa precargada +2°C/+8°C No congelar Validez 1 año	01/11/1983	SANOPI PASTEUR MSD, S.A. Edfc Cuzco IV .Paseo de la Castellana 141 28046 Madrid	SANOPI PASTEUR, S.A. 1541, Avenue Marcel Merieux (Marcy L Etoile, Lyon) F-69280 - Francia

### 1.7.5 El precio

El precio de las especialidades farmacéuticas en la Unión Europea es competencia de los Estados miembros, de acuerdo con la Directiva 2001/83/CEE <sup>93</sup>; sin embargo, la Directiva 89/105/CEE <sup>94</sup> fija las medidas de garantía y procedimientos que se establecerán para la fijación de precios por cada Estado miembro. La adaptación de esta Directiva al derecho español se realizó por Real Decreto 271/1990 <sup>95</sup>, de 23 de febrero, sobre intervención de precios de las especialidades farmacéuticas; medida adoptaba como consecuencia de que los medicamentos constituyen el segundo componente del gasto público en concepto de sanidad.

La industria farmacéutica agrupa un número importante de compañías que ha conseguido mantener su capacidad de empleo, nivel de competitividad y altas cifras de exportación. La financiación de la investigación representa una partida muy importante de los presupuestos de las sociedades farmacéuticas y, en cierta medida, los resultados inciden significativamente en el comercio exterior de los países donde radican.

Para el estudio del mercado de las vacunas antigripales es necesario considerar el grado de concentración de la industria farmacéutica que, aunque resulta difícil de evaluar, tiene una estructura determinada ocupando posiciones dominantes; sin embargo, hay que destacar que, en razón a la innovación constante, la estructura de la competencia es homogénea y que los consumidores no están protegidos por el

hecho de disponerse en la mayor parte de los casos de productos sustitutivos. Del lado de la demanda, los medicamentos son prescritos por los Médicos y reembolsados en un alto porcentaje por la Seguridad Social, los pacientes sólo desembolsan en este caso una parte del precio y su participación en el consumo no se supedita al pago. Fundamentalmente son estas las razones por las cuales todos los países de nuestro entorno ejercen medidas intervencionistas en el mercado de los medicamentos.

En España, el precio de las especialidades farmacéuticas financiadas por el Sistema Nacional de Salud se encuentra por tanto intervenido. La intervención de los precios en España se regula en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios <sup>96</sup> al disponer que el Gobierno establecerá el régimen general de fijación de precios industriales de las especialidades farmacéuticas financiadas con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad. Por otra parte serán libres en productos concretos, clases de productos o grupos terapéuticos que determine el Gobierno por existir competencia o concurrir otros intereses sociales y sanitarios que lo aconsejen (art.90.5 LM).

De acuerdo con ello y a partir de enero del año 2001 existen tres grupos de especialidades farmacéuticas en base a la fijación de su precio:

- Con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad: precio intervenido que deberá autorizarse.
- Publicitarias: precio libre.
- No reembolsables por la Seguridad Social no publicitarias: precio libre.

Corresponde al Consejo de Ministros, por Real Decreto, a propuesta de los Ministros de Economía y Hacienda, de Industria, Turismo y Comercio y de Sanidad y Consumo y previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, establecer el régimen general de fijación de los precios industriales de las vacunas, así como de aquellos productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos tendrá en consideración los informes sobre utilidad terapéutica de las vacunas antigripales que elabore la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Para la elaboración de dichos informes, contará con una red de colaboradores externos constituida por expertos independientes de reconocido prestigio científico, que serán propuestos por las Comunidades Autónomas, en la forma que se determine reglamentariamente.

A modo aclaratorio, el Precio Unitario de Licitación por envase de vacuna antigripal fijado en un pliego de cláusulas administrativas particulares para el contrato de suministro de vacunas, será una cifra que representa la el gasto máximo a

realizar por la Administración en virtud del contrato de suministro, quedando limitado el gasto real al que resulte de los precios ofertados por el adjudicatario y las unidades efectivamente requeridas por la Administración y servidas por aquel.

En la cifra señalada como presupuesto de licitación del expediente, se incluye sin perjuicio de lo dispuesto en la Resolución 6/1997, de 10 de julio, de la Dirección General de Tributos, el Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA ) al tipo impositivo general vigente en el momento de la licitación. Cuando se reconociera la exención del impuesto o la reducción del tipo impositivo, se entenderá minorado en el importe correspondiente el presupuesto y, proporcionalmente, el precio a percibir por el adjudicatario.

En líneas generales el precio de venta al público se fija del modo siguiente:

- El precio industrial, generalmente denominado precio venta del laboratorio (PVL) viene establecido por el precio de coste al que se le añaden los gastos de I+D y el beneficio empresarial.
- El precio venta al público (PVP) se obtiene sumando al precio venta del laboratorio los beneficios del mayorista y del farmacéutico.
- Al PVP se le añade el IVA (4 por ciento)

### 1.7.6 Visión práctica de la contratación pública

Las vacunas que se precisan para el cómputo general de previsión de dosis para una determinada campaña de vacunación son adquiridas mediante procedimientos de contratación pública. Son objeto de contrato en todas las CC.AA mediante procedimiento abierto y de forma de concurso de acuerdo con lo establecido en los artículos 73, 74, 85,90 y 180.1 entre otros de la Ley de Contratos de las Administraciones Públicas, texto refundido aprobado por el Real Decreto Legislativo 2/2000, de 16 de junio (en adelante TRLCAP) y por el Reglamento General de la ley de Contratos de las Administraciones Públicas, aprobado por el Real Decreto 1098/2001, de 12 de octubre, (en adelante RGCAP) para el suministro de vacunas antigripales con destino a las campañas de vacunación.

A los contratos cuya adjudicación se rige por las presentes leyes precederá la tramitación del expediente de contratación que se iniciará por el órgano de contratación justificando la necesidad de la misma. Al expediente se incorporarán el *pliego de cláusulas administrativas particulares* y el de *prescripciones técnicas particulares* que hayan de regir el contrato, con precisión del plazo de duración del contrato y, cuando estuviere prevista, de su posible prórroga y alcance de la misma que, en todo caso, habrá de ser expresa, sin que pueda prorrogarse el contrato por consentimiento tácito de las partes<sup>97</sup>.

La adjudicación de los contratos podrá llevarse a cabo por procedimiento *abierto, restringido o negociado* <sup>98</sup>. En el procedimiento *abierto* toda empresa farmacéutica interesada podrá presentar una proposición. Los procedimientos de carácter *restringido* sólo podrán presentar proposiciones aquellas empresas farmacéuticas seleccionadas expresamente por la Administración, previa solicitud de las mismas. Cuando el procedimiento es *negociado* el contrato será adjudicado a la empresa justificadamente elegida por la Administración, previa consulta y negociación de los términos del contrato con una o varias empresas <sup>99</sup>.

Tanto en el procedimiento abierto como en el restringido la adjudicación podrá efectuarse por *subasta* o por *concurso*. La *subasta* versará sobre un tipo expresado en dinero, con adjudicación al licitador que, sin exceder de aquél, oferte el precio más bajo <sup>100</sup>. En el *concurso* la adjudicación recaerá en el licitador que, en su conjunto, haga la proposición más ventajosa, teniendo en cuenta los criterios que se hayan establecido en los pliegos, sin atender exclusivamente al precio de la misma y sin perjuicio del derecho de la Administración a declararlo desierto.

Mayoritariamente los expedientes de contratación de vacunas antigripales estudiados en el siguiente trabajo durante el quinquenio 2002-2007 se han resuelto bajo un procedimiento abierto y una forma de adjudicación tipo concurso.

# OBJETIVOS

## 2. OBJETIVOS

La gripe sigue siendo un importante problema de salud pública, como consecuencia de las altas tasas de morbilidad que produce durante las ondas epidémicas anuales y la presencia de complicaciones en grupos específicos de población. El incremento en la carga asistencial de consultas y hospitalizaciones, junto con el elevado número de días de absentismo laboral por la enfermedad, supone elevados costes directos e indirectos para la sociedad.

Con la finalidad de contribuir a un mejor conocimiento de los patrones de uso de las vacunas antigripales en la población española así como los mecanismos de actuación que consolidan el abastecimiento del mercado farmacéutico nacional, se realiza el siguiente trabajo de investigación que tiene cuatro principales objetivos:

- ❖ En primer término, se efectuará una descripción y análisis de la base poblacional española durante el quinquenio de estudio.
  
- ❖ En segundo lugar identificar los principales criterios rectores en la contratación de suministros de vacunas antigripales por parte de las

autoridades sanitarias españolas correspondientes a licitaciones de carácter público.

- ❖ En tercera instancia analizar la evolución cualitativa y cuantitativa del mercado español de vacunas antigripales durante el quinquenio 2002-2007.
  
- ❖ Y finalmente describir y clasificar en función de los términos económicos y del volumen de dosis adquiridas a las diferentes compañías farmacéuticas y/o comercializadoras de vacunas antigripales en nuestro país.

# MATERIAL Y MÉTODOS

### **3.1 Justificación metodológica**

Se realizó un análisis descriptivo mediante una revisión bibliográfica ordenada de manera ascendente desde el punto de vista cronológico. La búsqueda exhaustiva y sistemática de la información requerida por las preguntas planteadas en el presente estudio de investigación constituyó la base principal para el análisis.

Las búsquedas realizadas a través de bases de datos bibliográficas fueron imprescindibles para realizar una buena revisión de la literatura médica. Las bases de datos utilizadas fueron MEDLINE y EMBASE.

Existen múltiples interpretaciones sobre qué palabras clave definen mejor un tema de investigación y puede haber errores o inexactitudes en el proceso de elección de las mismas, además hay que considerar la posibilidad de que la búsqueda esté afectada por el sesgo de publicación o por el sesgo debido al idioma del artículo.

La revisión bibliográfica realizada para este análisis fue sistemática, exhaustiva y precisa. La utilización de las bases de datos electrónicas permitió diseñar una estrategia de búsqueda efectiva y fácilmente reproducible, disminuyendo los sesgos.

### 3.2 Población estudiada

La organización para la producción de estadísticas oficiales en España tiene una gran complejidad, no sólo por las características del sistema descentralizado que tiene la organización estadística en la Administración General del Estado (AGE), sino por el surgimiento de sistemas estadísticos en las Comunidades Autónomas, con las que se ha de coordinar y en lo posible integrar. Este hecho pone de manifiesto la complejidad en la selección de los datos previos a su valoración y tratamiento posterior.

España se divide territorialmente en 17 comunidades autónomas y dos ciudades autónomas. Una comunidad autónoma es una entidad territorial que, dentro del ordenamiento constitucional, está dotada de autonomía legislativa y competencias ejecutivas, así como de la facultad de administrarse mediante sus propios representantes. La estructura del Estado español en Comunidades Autónomas se recoge en la Constitución Española de 1978. La referencia legal de rango más alto en España sobre la actividad estadística se encuentra en la Constitución Española de 1978, que en su artículo 149. 31a establece que *el Estado tiene competencia exclusiva sobre la estadística para fines estatales*.

En las Comunidades Autónomas, la base legal de rango más elevado para la actividad estadística oficial se encuentra en los Estatutos de Autonomía, aprobados mediante leyes orgánicas. En cada uno de dichos estatutos se establece

que la respectiva CC.AA tiene competencia exclusiva sobre la estadística para sus propios fines.

La Ley 12/1989, de 9 de mayo, de la Función Estadística Pública (LFEP) es la norma legal básica para el ejercicio de la actividad estadística en la Administración General del Estado. Esta ley consagra los principios por los que se rige la actividad estadística, regula la recogida de datos, su conservación y difusión de resultados, instituye las condiciones en que la repuesta es obligatoria, reglamenta el secreto estadístico, introduce la planificación de la producción de estadística y ordena la actuación de los órganos estadísticos, tanto ejecutivos como consultivos.

El **Instituto Nacional de Estadística (INE)** es un organismo autónomo de carácter administrativo, con personalidad jurídica y patrimonio propio, adscrito al Ministerio de Economía y Hacienda a través de la Secretaría de Estado de Economía. Se rige, básicamente, por la Ley 12/1989, de 9 de mayo, de la Función Estadística Pública, que regula *la actividad estadística para fines estatales* la cual es competencia exclusiva del Estado, y por el Estatuto aprobado por Real Decreto 508/2001 de 11 de mayo, y modificado por el Real Decreto 947/2003, de 18 de julio, por el Real Decreto 759/2005, de 24 de junio y por el Real Decreto 950/2009, de 5 de junio. La Ley asigna al Instituto Nacional de Estadística un papel destacado en la actividad estadística pública encomendándole expresamente la realización de las operaciones de gran envergadura (censos demográficos y económicos, cuentas nacionales, estadísticas demográficas y

sociales, indicadores económicos y sociales, coordinación y mantenimiento de los directorios de empresas, formación del Censo Electoral...)

En la mayoría de las comunidades autónomas existen órganos estadísticos similares a los que hay en la Administración General del Estado, los cuales han sido instituidos en sus correspondientes leyes estadísticas. Así, los órganos ejecutivos de estadística están constituidos por una oficina central y servicios que producen estadísticas en las consejerías/departamentos, de forma similar a lo que ocurre en la AGE. Los rangos y las denominaciones de las oficinas centrales de estadística en las comunidades autónomas son muy variados. Estas unidades orgánicas ejercen las funciones de coordinación y planificación de las estadísticas de cada comunidad, además de contribuir, junto a los servicios estadísticos de las consejerías, a la producción de dichas estadísticas, por sí mismas o en colaboración con la AGE.

El Padrón Municipal es el registro administrativo donde constan los vecinos de un municipio, constituyendo prueba de residencia en el municipio y del domicilio habitual en el mismo. La explotación del Padrón de Habitantes nos proporciona las cifras de personas empadronadas en cada uno de los municipios de España. La legislación española sobre régimen local establece las normas para la formación del Padrón Municipal, que corresponde a los ayuntamientos, y la obtención de las cifras de población provenientes de la revisión del mismo a 1 de enero de cada año, supervisada y coordinada por el INE. Tales cifras son declaradas oficiales por el Gobierno para la determinación del número de diputados por circunscripción, la toma de decisiones que

afectan a la financiación y competencia de los municipios, y demás fines que establece la ley.

### *Población objeto de estudio*

La población diana a la que se dirigen de modo generalizado las Campañas de Vacunación Antigripal se divide en cuatro grandes grupos:

#### **1- Personas de 60 a más años de edad**

- Se recomienda la vacunación de toda la población mayor de 60 años.
- Se hará especial énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas o que presenten alguna enfermedad crónica.

**2- Personas de entre 6 meses y 60 años, que por presentar una condición clínica especial tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe o porque el padecer la enfermedad pueda provocar una descompensación de su situación médica:**

- Niños (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares.
- Niños (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo: diabetes, insuficiencia renal, anemias; asplenia; enfermedad

hepática crónica, enfermedades neuromusculares graves, de la inmunidad, receptores de transplantes, etc.

- Personas que conviven en residencias, instituciones o en centros de enfermos crónicos.
- Niños y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico.
- Mujeres embarazadas, a partir del segundo trimestre del embarazo.

**3- Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:**

- Profesionales sanitarios y parasanitarios, tanto de Atención Primaria como hospitalaria. Se hará especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos.
- Personas que, por su ocupación, trabajan en instituciones geriátricas o en centros de cuidados de enfermos crónicos y que tienen contacto directo con los residentes.
- Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos.
- Personas que conviven en el hogar, incluidos niños, con pacientes de alto riesgo.

#### **4- Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:**

- Personas que por su ocupación prestan servicios comunitarios esenciales: policías, bomberos, personal de protección civil, etc.
- Viajeros internacionales: Deberán ser vacunadas de gripe todas las personas que se dirijan a zonas donde existen brotes de gripe aviar altamente patogénicos y puedan estar en contacto estrecho con granjas de aves de corral o con probabilidad de exposiciones intensas a aves, en cualquier época del año o viajen al hemisferio sur entre los meses de abril a septiembre .
- Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto prolongado con aves, tales como trabajadores de explotaciones avícolas y en mataderos de aves.
- Personas pertenecientes a grupos de vigilancia de aves sospechosas de infección por gripe aviar y las potencialmente involucradas en tareas de control o erradicación de brotes de gripe aviar.

### **3.3 Reglamento General de la Ley de Contratos de las Administraciones Públicas y el Texto Refundido de la Ley de Contratos de las Administraciones Públicas (TRLCAP)**

Desde mediados de los años 80 se vienen desarrollando las primeras Campañas de Vacunación Antigripal dirigida a los grupos de población considerados de riesgo para complicaciones asociadas a la gripe. La vacunación es gratuita y se aplica actualmente de manera descentralizada en los Puntos de Vacunación a las personas incluidas en estos grupos. La gestión operativa y logística de las campañas de vacunación antigripal depende directamente de los Servicios de Salud de cada Comunidad Autónoma, a través de sus Gerencias de Atención Primaria en las diferentes Áreas Sanitarias y/o de otros servicios incluidos en los diversos organigramas sanitarios.

La adquisición de las vacunas se realiza mediante contratos de suministros con las Administraciones Públicas. Se define contrato de suministro el que tenga por objeto la compra, el arrendamiento financiero, el arrendamiento, con o sin opción de compra, o la adquisición de productos o bienes muebles, salvo los relativos a propiedades incorpóreas y valores negociables, que se regirán por la legislación patrimonial de las Administraciones Públicas aplicable a cada caso.

### **3.4 Criterios básicos de adjudicación de un concurso público de suministro de vacunas antigripales**

En los pliegos de cláusulas administrativas particulares de todos los concursos incluidos en el presente estudio se establecen los criterios objetivos que han de servir de base para la adjudicación, tales como el precio, la fórmula de revisión, en su caso, el plazo de ejecución o entrega, el coste de utilización, la calidad, la rentabilidad, el valor técnico, las características farmacodinámicas y galénicas, la posibilidad de reposición, el mantenimiento, la asistencia técnica, logística y distribución, de conformidad a los cuales el órgano de contratación acordará aquella u otra propuesta.

Todos estos criterios rectores de adjudicación se indicarán por orden decreciente de importancia y por la ponderación que se les atribuya, y podrán concretar la fase de valoración de las proposiciones en que operarán los mismos y, en su caso, el umbral mínimo de puntuación que en su aplicación pueda ser exigido al licitador para continuar en el proceso selectivo. Debido a la disparidad en los criterios de puntuación, en el presente trabajo se realiza una ponderación general en cada concurso a 100 puntos, indicando con un asterisco las CC.AA implicadas en esta ponderación.

Como el precio ofertado es uno de los criterios objetivos que han de servir de base para la adjudicación, se deberán expresar en el pliego de cláusulas administrativas particulares los límites que permitan apreciar, en su caso, que la proposición no puede ser cumplida como consecuencia de ofertas desproporcionadas o temerarias.

La fórmula general utilizada para en la valoración económica sigue el siguiente patrón:

$$V_i = POE * \frac{(PL - O_i)}{PL - \text{baja}} \quad (\text{temeraria u oferta menor admitida en baja temeraria})$$

POE: Puntuación de la oferta económica por lote

PL: Precio unitario de licitación por dosis

O<sub>i</sub>: Oferta unitaria presentada por dosis

V<sub>i</sub>: Puntuación obtenida por La oferta presentada.

De cara a efectuar el análisis descriptivo de los criterios rectores que adoptan las Direcciones Generales de Salud Pública de las distintas CCAA hemos establecido una doble estrategia:

- En primer término una valoración cualitativa de cada descriptor, con el reflejo de la proporción que se le asigna en la adjudicación del concurso.

- De otra parte hemos efectuado una agrupación por criterios homólogos o concordantes, originando una matriz de datos agrupados en cuatro/cinco apartados generales.

Se ha seguido un modelo de representación exhaustivo que refleja 46 variables diferentes y en cada caso se han incluido la puntuación correspondiente cada expediente de contratación. Cuando los criterios adoptados han sido no coincidentes se ha optado por reflejarlos con un descriptor literal de los mismos.

### **3.5 Análisis descriptivo de Indicadores de consumo de vacunas**

Las cifras de dosis anuales utilizadas, anteriormente referidas, provienen de compendiar todas las dosis consumidas de vacuna antigripal que anualmente se comercializan en España por tres segmentos de mercado principales:

- 1 **Mercado Público.** Son objeto de contrato en todas las CC.AA mediante procedimiento abierto y de forma concurso de acuerdo con lo establecido en los artículos 73,74,85,90 y 180.1 entre otros de la Ley de Contratos de las Administraciones Públicas, texto refundido aprobado por el Real Decreto Legislativo 2/2000, de 16 de junio (en adelante TRLCAP) y por el Reglamento general de la ley de Contratos de las Administraciones Públicas, aprobado por el

Real Decreto 1098/2001, de 12 de octubre, (en adelante RGCAP) para el suministro de vacunas antigripales con destino a las campañas de vacunación que promueven los gobiernos autonómicos anualmente.

- 2 **Mercado Privado.** Orientado a la venta directa a organizaciones privadas de salud como son las mutuas de accidentes laborales, servicios de prevención de empresas y hospitales fundamentalmente.
- 3 **Mercado Directo** en las Oficinas de Farmacia de vacunas procedentes de la prescripción médica o de la dispensación sin receta.

Las cifras de dosis anuales utilizadas, provienen de compendiar todas las dosis consumidas de vacuna antigripal que anualmente se comercializan en España por los tres segmentos de mercado existentes. Pero el presente trabajo se centra en analizar el mercado público y sus valores alcanzados. Además, todos los valores que aquí se representan referidos a precios de vacunas antigripales están expresados en Precio de Venta Laboratorio (PVL) y con el IVA no incluido (4%).

# RESULTADOS

#### **4.1 Descripción de la base poblacional española**

La población española correspondiente al periodo temporal objeto de análisis asciende, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del Padrón Municipal de Habitantes con revisión oficial efectuada a 1/1/2002 a 41.837.894 habitantes y alcanza los 45.200.737 habitantes a 1/1/2007. Su análisis representa por tanto un incremento poblacional del 8 % durante el quinquenio 2002-2007.

Aunque el envejecimiento individual es un proceso continuo, adoptamos los 65 años como umbral estadístico para hablar de personas mayores. Por tanto, la evolución de la población mayor de 64 años observada en las 17 Comunidades Autónomas y en las dos ciudades autónomas que es generalmente la población diana prioritaria a la cual van dirigidas las campañas de vacunación antigripal, junto con otros grupos de riesgo, asciende a 7.169.439 habitantes con revisión oficial del Padrón Municipal efectuada a 1/1/2002 y alcanza los 7.531.826 habitantes a 1/1/2007 (*Tablas 1 y 2*) representando en promedio el 17 % de la población absoluta.

España apenas ha modificado la estructura territorial de su envejecimiento durante el quinquenio 2002-2007. Cataluña, Andalucía y Madrid siguen siendo las Comunidades Autónomas con mayor número de personas mayores empadronadas en

sus municipios; las dos primeras superan el millón de habitantes, según los datos del Padrón a 1 de enero de 2002 (Tabla 1). Castilla y León (22,94-22,52%), Asturias (22,11-21,91%), Galicia (21,18-21,58%) y Aragón (21,54-20,16%) son las más envejecidas proporcionalmente; ya que en todas ellas, al menos uno de cada cinco ciudadanos tiene 65 ó más años, de manera mantenida a lo largo del quinquenio investigado.

Tabla 1. Distribución de la población española por CC.AA en valores absolutos y relativos a los mayores de 65 años durante el período 2002-2007 con sus índices porcentuales referidos a este grupo etario.

CC.AA	01/01/2002	Pobl.>65años	%	01/01/2007	Pobl.>65años	%
Andalucía	7.478.432	1.111.012	14,86%	8.059.461	1.179.308	14,63%
Aragón	1.217.514	262.306	21,54%	1.296.655	261.415	20,16%
Asturias	1.073.971	237.434	22,11%	1.074.862	235.518	21,91%
Baleares	916.968	131.022	14,29%	1.030.650	141.054	13,69%
Canarias	1.843.755	220.435	11,96%	2.025.951	251.953	12,44%
Cantabria	542.275	104.063	19,19%	572.824	106.383	18,57%
Castilla y León	2.480.369	569.022	22,94%	2.528.417	569.338	22,52%
Castilla-La Mancha	1.782.038	355.505	19,95%	1.977.304	361.501	18,28%
Cataluña	6.506.440	1.129.985	17,37%	7.210.508	1.183.628	16,42%
C. Valenciana	4.326.708	720.239	16,65%	4.885.029	793.917	16,25%
Extremadura	1.073.050	208.228	19,41%	1.089.990	207.018	18,99%
Galicia	2.737.370	579.658	21,18%	2.772.533	598.283	21,58%
Madrid	5.527.152	813.172	14,71%	6.081.689	875.550	14,40%
Murcia	1.226.993	174.717	14,24%	1.392.117	191.432	13,75%
Navarra	569.628	102.730	18,03%	605.876	105.720	17,45%
País Vasco	2.108.281	378.939	17,97%	2.141.860	397.132	18,54%
Rioja	281.614	55.432	19,68%	308.968	56.713	18,36%
Ceuta	76.152	8.270	10,86%	76.603	8.572	11,19%
Melilla	69.184	7.270	10,51%	69.440	7.391	10,64%
<b>TOTALES</b>	<b>41.837.894</b>	<b>7.169.439</b>	<b>17,14%</b>	<b>45.200.737</b>	<b>7.531.826</b>	<b>16,66%</b>

Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007.

Tabla 2. Distribución de la población española por CC.AA en valores absolutos y relativos a mayores de 65 años durante el periodo 2002-2007 con sus índices porcentuales referidos a este grupo etario.

CC.AA	2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	Población > 65 años	%										
Andalucía	7.478.432	14,9%	7.606.848	14,8%	7.667.518	14,8%	7.849.799	14,6%	7.975.672	14,7%	8.059.461	14,6%
Aragón	1.237.514	21,5%	1.230.090	21,3%	1.249.584	21,0%	1.269.027	20,5%	1.277.471	20,5%	1.296.655	20,2%
Asturias	1.073.971	22,1%	1.075.381	22,1%	1.073.761	22,1%	1.076.635	23,6.277	1.076.896	21,9%	1.074.862	21,9%
Baleares	916.968	13,1.022	947.361	13,3.383	955.045	13,2.440	983.131	13,4.696	1.001.062	13,8.512	1.030.650	13,7%
Canarias	1.843.755	22,0.435	1.894.868	22,8.142	1.915.540	23,0.949	1.968.280	23,7.886	1.995.833	24,6.399	2.025.951	25,1.953
Cantabria	542.275	10,4.063	549.690	10,5.213	554.784	10,5.333	562.309	10,5.212	568.091	10,6.136	572.824	10,6.383
Castilla y León	2.480.369	5,69.022	2.487.646	5,69.834	2.493.918	5,68.632	2.510.849	5,66.468	2.523.020	5,70.312	2.528.417	5,69.338
Castilla-La Mancha	1.782.038	3,55.505	1.815.781	3,58.564	1.848.881	3,59.562	1.894.667	3,56.511	1.932.261	3,63.110	1.977.304	3,61.501
Cataluña	6.506.440	1,129.985	6.704.146	1,149.771	6.813.319	1,152.493	6.995.206	1,150.724	7.134.697	1,175.519	7.210.508	1,183.628
C. Valenciana	4.326.708	7,20.239	4.470.885	7,40.781	4.543.304	7,40.671	4.692.449	7,51.761	4.806.908	7,81.186	4.885.029	7,93.917
Extremadura	1.073.050	2,08.228	1.073.904	2,07.973	1.075.286	2,07.075	1.083.879	2,06.887	1.086.373	2,08.808	1.089.990	2,07.018
Galicia	2.737.370	5,79.658	2.751.094	5,85.977	2.750.985	5,86.458	2.762.198	5,87.137	2.767.524	5,94.496	2.772.533	5,98.283
Madrid	5.527.152	8,13.172	5.718.942	8,30.839	5.804.829	8,40.463	5.964.143	8,47.250	6.008.183	8,70.077	6.081.689	8,75.550
Murcia	1.226.993	1,24.717	1.269.230	1,28.983	1.294.694	1,28.453	1.335.792	1,28.692	1.370.306	1,29.046	1.392.117	1,29.432
Navarra	569.628	1,02.730	578.210	1,03.200	584.734	1,03.382	593.472	1,03.637	601.874	1,04.987	605.876	1,05.720
País Vasco	2.108.281	3,78.939	2.112.204	3,83.761	2.115.279	3,85.871	2.124.846	3,87.309	2.133.684	3,93.287	2.141.860	3,97.132
Rioja	281.614	5,55.432	287.390	5,55.78	293.553	5,55.650	301.084	5,55.587	306.377	5,56.403	308.968	5,56.713
Ceuta	76.152	8.270	74.931	8.222	74.654	8.278	75.276	8.395	75.861	8.490	76.603	8.572
Melilla	69.184	7.270	68.463	7.329	68.016	7.316	65.488	7.109	66.871	7.307	69.440	7.391
<b>TOTALES</b>	<b>41.837.894</b>	<b>7.169.439</b>	<b>42.717.064</b>	<b>7.276.620</b>	<b>43.197.684</b>	<b>7.301.009</b>	<b>44.108.530</b>	<b>7.332.267</b>	<b>44.708.964</b>	<b>7.484.392</b>	<b>45.200.737</b>	<b>7.531.826</b>

Fuente: INEBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes desde 1 de enero de 2002 hasta 1 de enero de 2007

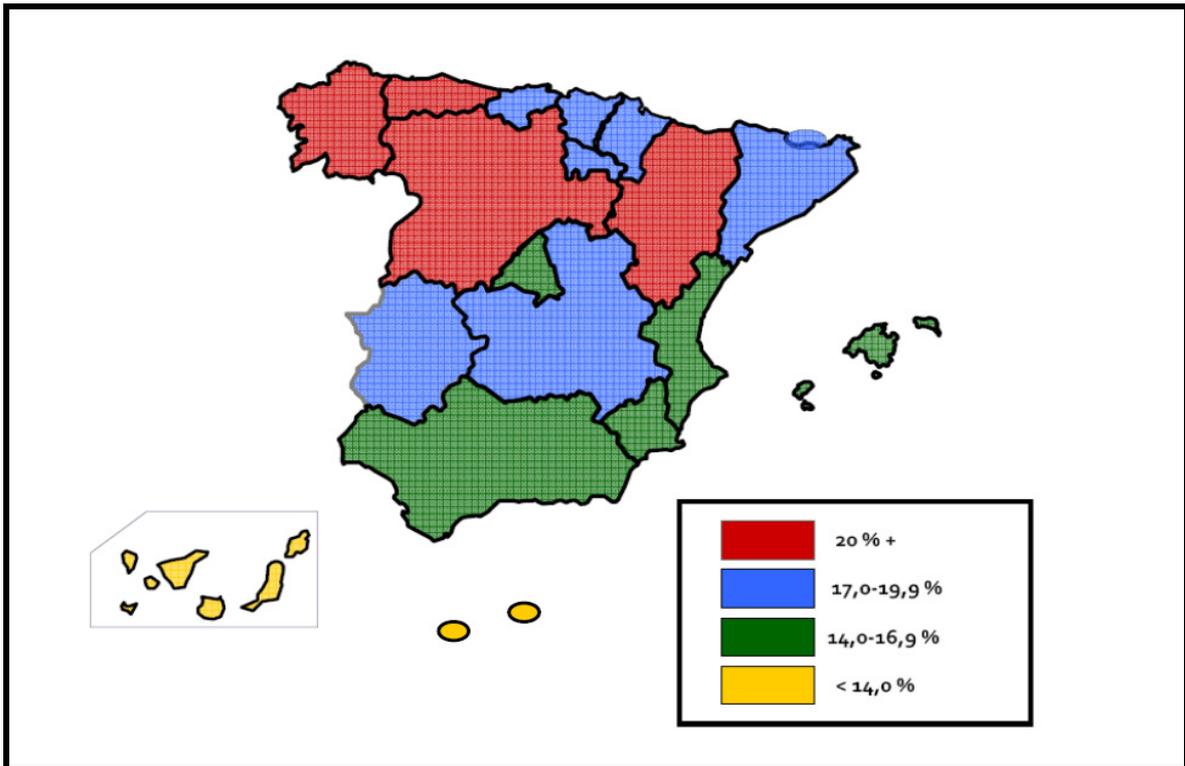


Figura 1. Representación gráfica porcentual de población española mayor de 65 años durante el período 2002-2007  
Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007.

Las Figuras 1 y 2 representan gráficamente tanto la dispersión como la variabilidad poblacional existente en nuestro país según los grupos de edad mayores de 65 años, observándose que 4 de las 17 CC.AA computan más del 20 por ciento de su población con mayores de edad. Asimismo, la Figura 2 conceptualiza que aún cuando se observen regiones con más de un millón de habitantes de más de 65 años, ello no equivale a ser de las CC.AA más envejecidas de España en valores absolutos.

De las Figuras 1 y 2 se puede percibir que dos regiones con una media de población de más de un millón de habitantes poseen en su censo más de un 20 % de población mayor de 65 años en comparación con la población absoluta, como es el

caso de Aragón y Asturias. Del mismo modo, observamos que Castilla León y Galicia son otras de las CC.AA en las que no se exceden de los dos millones y medio de habitantes y en cambio contabilizan una elevada población mayor de 65 años.

El tamaño municipal es un factor de relevancia en la organización y administración de las políticas sanitarias, entre ellas, el desarrollo de las campañas de vacunación antigripal. Se observa durante el año 2007, que en los seis municipios más grandes de España, de más de 500.000 habitantes (Madrid, Barcelona, Valencia, Sevilla, Zaragoza y Málaga), viven 2.795.369 personas de 65 y más años. La concentración, en este caso, significa ventaja para conseguir una mayor eficiencia en los programas de atención a los mayores.

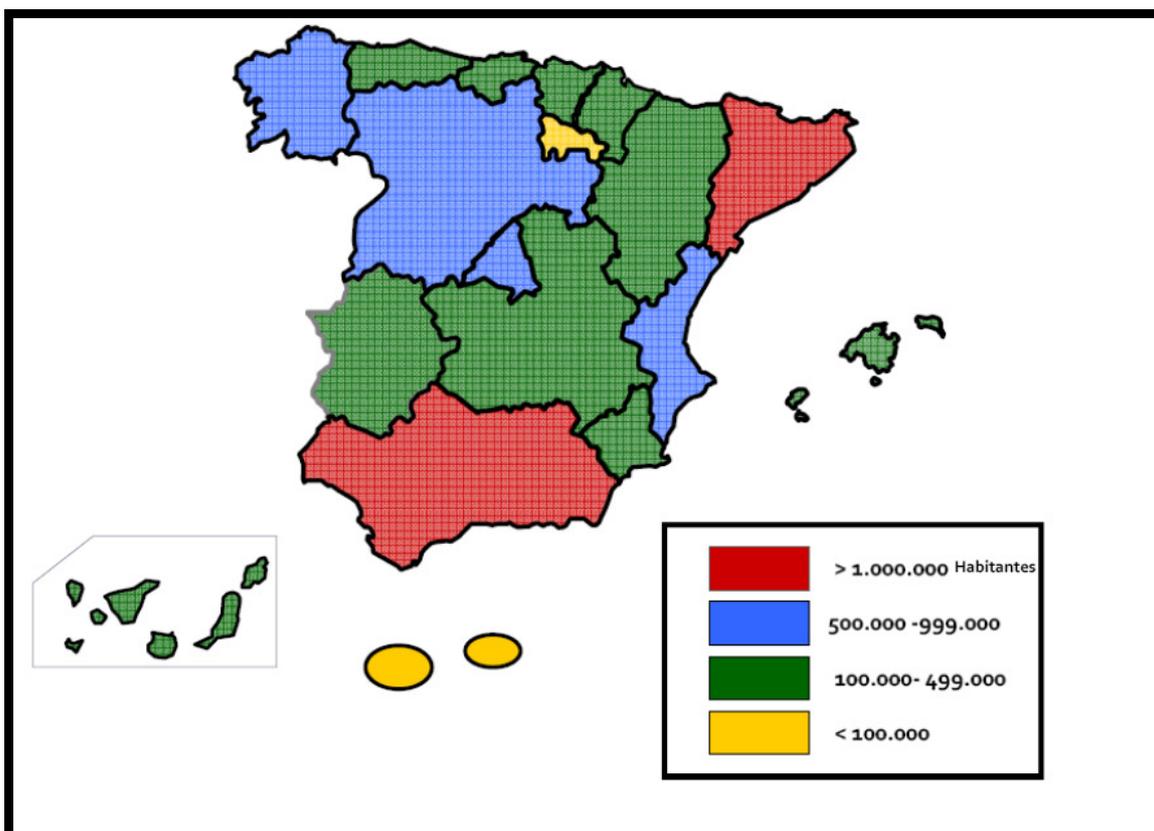
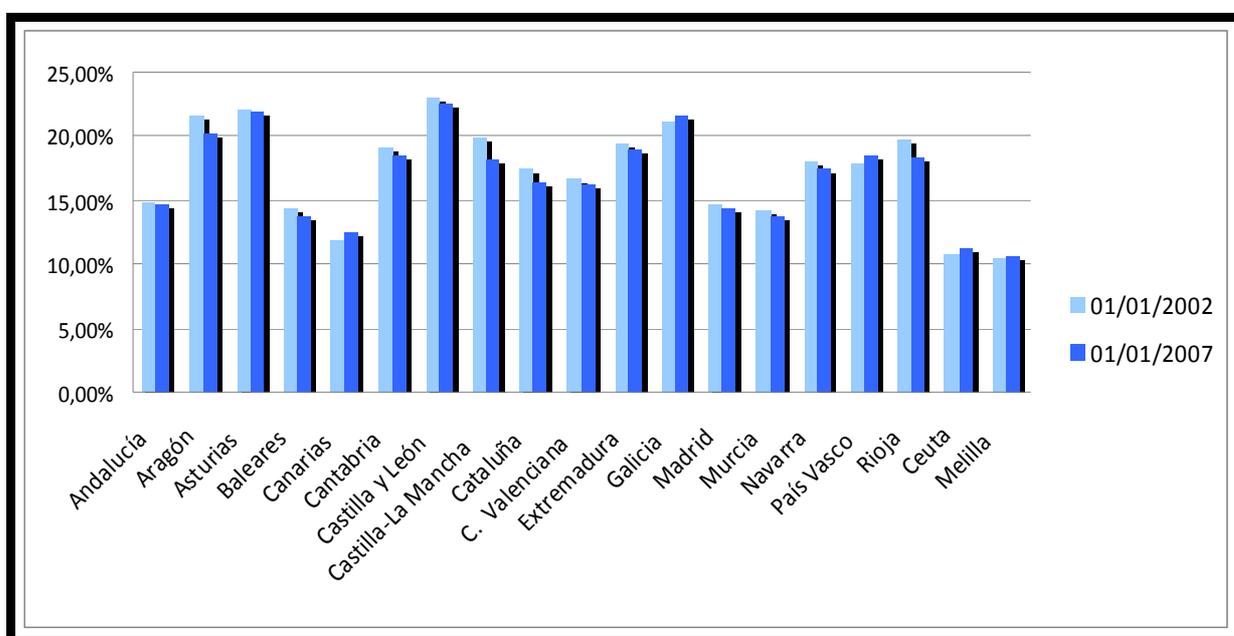


Figura 2. Representación gráfica de la población mayor de 65 años por CC.AA durante el período 2002-2007  
Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007

Por lo que hace referencia a los segmentos con menor proporción de mayores son las CC.AA que se relacionan a continuación las que mantienen proporciones más bajas: Canarias (11,96-12,44%), seguida de Murcia (14,24-13,75%), Baleares (14,29-13,69%), Madrid (14,71-14,40%) y Andalucía (14,86-14,63%), además de las dos ciudades autónomas de Ceuta ( 10,9-11,2%) y Melilla ( 10,5-10,6%), tal y como se representa en la *Figura 3 y Tabla 2*.



*Figura 3.* Representación porcentual de la población mayor de 65 años por CC.AA durante el período 2002-2007

Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007.

La *Figura 4* representa de una manera más descriptiva y resumida la evolución para el estudio poblacional desarrollado durante el quinquenio 2002 - 2007 en España, observándose en el mismo que dicha población sufre discretos incrementos

y decrementos en la evolución de la población absoluta y de la población mayor de 65 años respectivamente.

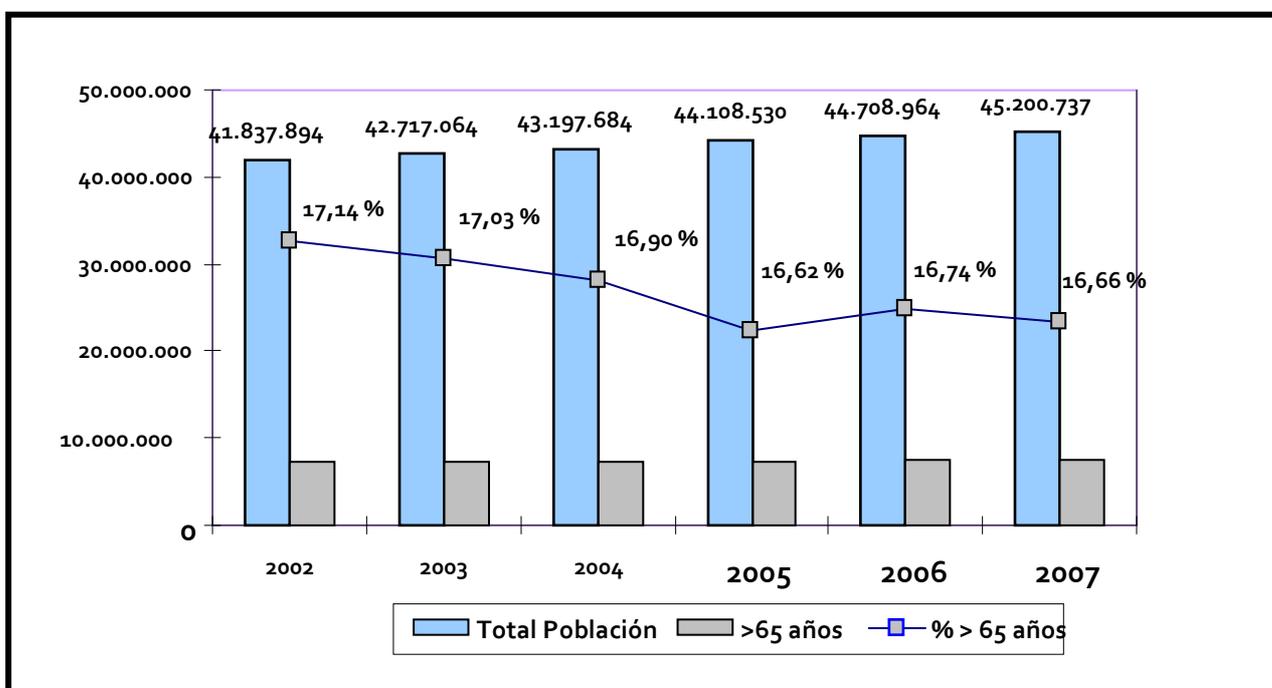


Figura 4. Representación de la evolución de la población española durante en período 2002-2007, con alusión específica a los > 65 años. Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007

### Extranjeros Mayores en España

La llegada de extranjeros de todas las edades ha seguido creciendo en los últimos años. La cifra de 1.977.946 de extranjeros empadronados en el año 2002, que corresponde en porcentajes absolutos al 4,7% de la población total durante ese año, se ha convertido en 4.519.554 extranjeros en el 2007, correspondiendo al 10% de la población absoluta en España durante ese año, es decir, se han multiplicado por cuatro el número de inmigrantes en escasamente cinco años. *Tabla 5*

Tabla 5. Evolución de la población extranjera en referencia a la población absoluta durante el período 2002- 2007 en España. Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007

Año	Total población	Total extranjeros	% extranjeros	extranjeros > 65 años	% extranjeros > 65 años
2002	41.837.894	1.977.946	4,7%	130.794	6,61%
2003	42.717.064	2.664.168	6,2%	155.590	5,84%
2004	43.197.684	3.034.326	7,0%	148.011	4,88%
2005	44.108.530	3.730.610	8,5%	179.335	4,81%
2006	44.708.964	4.144.166	9,3%	203.166	4,90%
2007	45.200.737	4.519.554	10,0%	222.843	4,93%

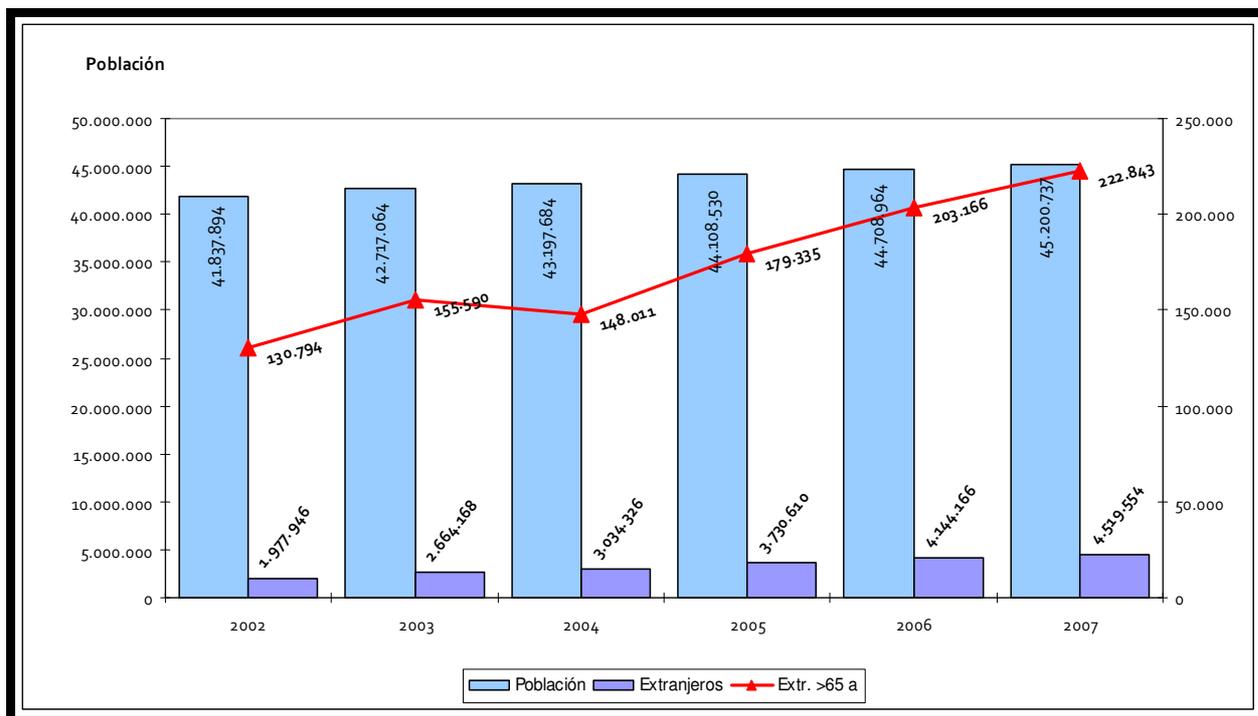


Figura 5. Representación de la evolución demográfica de la población extranjera con respecto a la población española a lo largo del período 2002-2007

Fuente: INE IneBase. Revisión del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2002 y a 1 de enero de 2007.

Por lo que hace referencia a la evolución demográfica de la población extranjera con respecto a la española en el período analizado, nuestros resultados ponen de manifiesto un ligero decremento de aquella fundamentalmente en el segmento etario de extranjeros mayores de 65 años que en los extremos del período alcanza significación estadística de 6,61 % en el año 2002 hasta alcanzar los 4,93 % del año 2007, contraponiéndose este hecho a que en el período de estudio casi se duplica dicha segmento etario. *Tabla 5.*

## **4.2 Análisis de los criterios rectores en la adquisición de vacunas antigripales**

### *4.2.1 Variabilidad conceptual y Dispersión geográfica*

En las *Tablas 6, 7 y 8* se recoge la información relativa a los diferentes criterios rectores que se ponderan durante el proceso de licitación de un determinado expediente de contratación de suministro de vacunas antigripales. Todos ellos cobran diferente grado de importancia en función a la CC.AA a la cual nos referimos, pudiendo por ello englobar de una manera sintáctica en 46 apartados todos aquellos requisitos puntuables que bien de una manera literal, o bien a partir de uno o más criterios asociados en un solo concepto, regulan la adjudicación de las vacunas antigripales en todo el territorio nacional.

De cara a minimizar la potencial complejidad que conlleva esta estrategia de análisis, hemos procedido a realizar una integración de resultados por capítulos o bloques afines.

Observamos cuatro grandes bloques en los cuales se han recogido todos los criterios de adjudicación que han formado parte de alguno o varios expedientes de contratación de suministro de vacunas antigripales durante el año 2007. Estos cuatro grupos son:

- ❖ *Oferta económica,*
- ❖ *Ofertas complementarias que supongan una mejora del programa de vacunación,*
- ❖ *Características técnicas generales o específicas de las vacunas y*
- ❖ *Otras mejoras*

De esta manera, se observa en las *Tablas 6,7 y 8* que la puntuación para los diferentes criterios de adjudicación alcanza un valor total exactamente igual para todas las CC.AA, siendo la máxima puntuación de 100.

En las comunidades de Cantabria, Castilla la Mancha, Castilla León, Extremadura y Murcia en donde la puntuación no seguía los parámetros estándares del resto del territorio, se realiza una extrapolación de su valor hasta proporcionarlo a la unidad de 100 puntos. Con ello se consigue visualizar de una manera objetiva a todas las CC.AA y poder realizar un análisis crítico evitando sesgos causales.

En la *Tabla 9* se refleja una clasificación de las CC.AA en función del número criterios evaluados por cada CC.AA durante un procedimiento de suministro de vacunas antigripales observándose que existen grandes diferencias entre éstas. Destacamos que más del 50% del territorio nacional tiene establecidos entre 5 y 9 criterios evaluadores de adjudicación en sus concursos públicos de adquisición de vacunas antigripales. Sólo seis CC.AA establecen entre 1 y 4 criterios de adjudicación y en el extremo opuesto existen 3 CC.AA cuyo número de criterios oscila entre 10 y 20. De ellos, se reparten en proporciones equivalentes entre los criterios referentes a *ofertas que mejoran el programa de vacunación* así como *mejoras en las características técnicas de las vacunas*.

*Tabla 9. Clasificación de las CC.AA en función de la disposición del número de criterios rectores de adjudicación en los expedientes de contratación de vacunas antigripales. Fuente: elaboración propia*

Aragón, Asturias, Cantabria, La Rioja, Melilla, Navarra	entre <b>1 - 4</b> criterios de adjudicación
Andalucía, Baleares, Castilla León, Cataluña, C. valenciana, Ceuta, Galicia, Madrid, Murcia	entre <b>5 - 9</b> criterios de adjudicación
Canarias, Extremadura y País Vasco	entre <b>10 - 20</b> criterios de adjudicación

#### 4.2.2. Principales criterios comunes de adjudicación

Se observa la importancia prioritaria que tiene el criterio económico, por lo que en la mayoría de los expedientes se considera la parte más valorada aún cuando en este bloque se observan otras posibilidades ponderables. Entre estas últimas cabe apuntar el contemplar la donación de *dosis gratuitas como porcentaje total de las dosis suministradas* o bien directamente *bajas de licitación hasta un máximo del 20% permitido por la ley*. Cualquiera de estos criterios que aparecen en el primer bloque es de escasa trascendencia en la mayoría de las CC.AA y prima exclusivamente la cuantificación económica.

En las *Tablas 6,7 y 8*, podemos observar una ilustrativa variabilidad porcentual que cada CC.AA realiza con el criterio de adjudicación del *precio*, el cual es el único criterio que aparece reflejado en todas las CC.AA. Así pues, observamos que más de la mitad del territorio nacional destina más del 50% de la valoración final del expediente de adjudicación de un concurso público a la *oferta económica* como criterio rector principal.

Es claramente significativo el posicionamiento de Navarra y el País Vasco como las dos únicas CC.AA que se encuentran antagónicas en su valoración final de la oferta económica, ponderando ésta en un 100 % y en un 20 % respectivamente del cómputo final del concurso de adjudicación.

El resultado de la comparación de los parámetros económicos entre los diferentes territorios nos plantea una predominante variabilidad conceptual en el uso de este criterio rector cómo máximo exponente para la adjudicación de un expediente de suministro de vacunas antigripales, teniendo en cuenta que estos productos son exactamente iguales para todo el territorio nacional y no sufren ningún cambio en cualquiera de sus características técnicas.

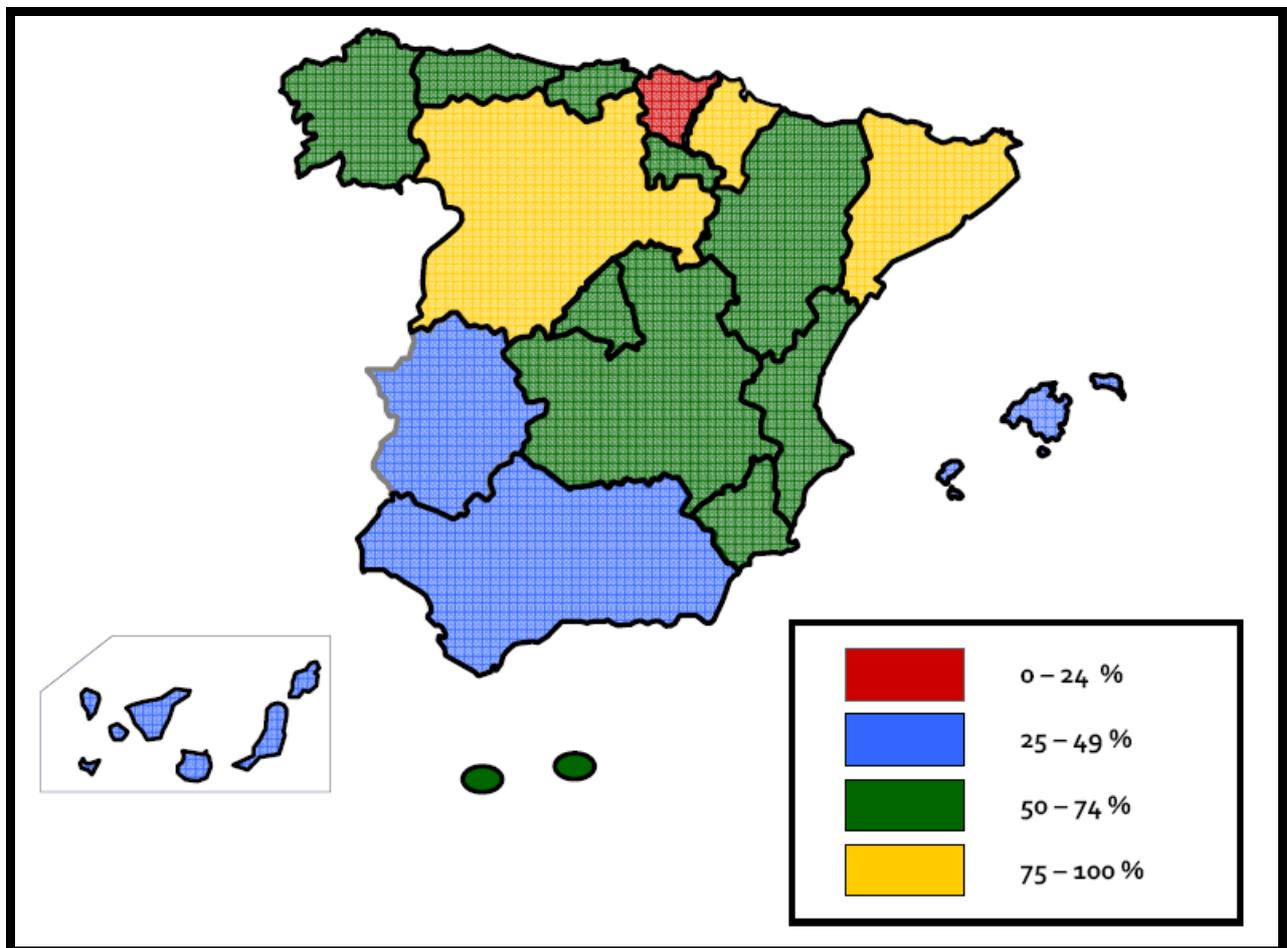


Figura 6. Representación gráfica de la valoración porcentual de la oferta económica como criterio rector de adjudicación para todas las CC.AA durante el año 2007. Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Clasificación de los diferentes criterios rectores de adjudicación de suministros de vacunas antigripales a lo largo del año 2007 para las CC. AA de Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias Y Cantabria. Fuente: Elaboración propia

	CRITERIOS DE ADJUDICACIÓN	Andalucía	Aragón	Asturias	Baleares	Canarias	Cantabria
	<b>Oferta económica</b>						
1	Precio	45	70	70	40	40	60
2	Bajas de licitación hasta un máximo del 20%					10	
3	Dosis gratuitas expresadas como porcentaje del total de dosis suministradas, manteniendo la oferta en las ampliaciones					10	
	<b>Ofertas complementarias que suponen mejora en el Programa de Vacunación Antigripal de esa CC.AA</b>						
4	Oferta de vacuna prepandémica similar en cantidad y distribución, en caso de declararse una pandemia	20	10				10
5	Mejoras en la distribución del producto, tanto en el número de puntos, periodicidad y cantidades mínimas. Calidad del Servicio					15	10
6	Entrega urgente < o igual 24 horas						
7	Bonificación en genero de la vacuna objeto del concurso.Reposición gratuita de dosis por ruptura cadena de frío	10		10			
8	Mejoras en la red de frío	5		5			
9	Compromisos de devolución por caducidades o no utilización						
10	Material necesario para la administración de las vacunas						
	<b>Características técnicas generales ó específicas de la vacuna</b>		20	15	30		10
11	Datos contenidos en la ficha técnica. Compatibilidades entre vacunas.						
12	Composición/Obtención/Volumen de la jeringa 3ml o <	10					
13	Presentación y sus mejoras en la administración de la vacuna.	5				2	
14	Dimensiones del Envase y condiciones de su envasado					2	
15	Mejoras en la campaña de divulgación institucional				10		
16	Inmunogenicidad / Efectividad					3	
17	Termoestabilidad / Caducidad					3	
18	Utilización del código de barras /codg. EAN en las vacunas ofertadas				5		
19	Reducción del nivel de Tiomersal						
20	Jeringa que permita separación de la aguja						
21	Ausencia de latex en componentes de la aguja						
22	Caducidad superior a los 3 meses o superior a los mínimos exigidos						
23	Presentación de envase clínico / Presentación dosis unitarias						
24	Señalización Dosis Pediátrica						
	<b>Otras Mejoras</b>						
25	Organización de Jornadas, Cursos etc.. Que sobre temas de vacunas lleven a cabo desde la DGSP. Cuantificación monetaria en la oferta.					5	
26	Contribución a la Formación de los profesionales relacionados con el Programa de Vacunaciones					5	
27	Apoyo Bibliográfico/Audiovisual para formación y consulta de los profesionales relacionados con el Programa de Vacunaciones.					5	
28	Disponer de representante para mejorar la comunicación del Centro/empresa adjudicataria.				5		
29	Gestiones de materiales depositados en las instalaciones externas a los centros y a cargo del adjudicatario				5		
30	Destinar recursos a las mejoras de los circuitos logísticos ( software, auditoría logística; ...)/ Mejora en los Sistemas de Información ( Aplicación Informática )				5		
31	Aportación a la promoción y Desarrollo de las campañas de vacunaciones						
32	Colaboración en proyectos de investigación en vacunas						
33	Conjunto de mejoras unificadas en : pto 5,8,9 y 17						
34	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 18 y 30						
35	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 23 y 25						
36	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 12,23 y 24						
37	El proveedor no ha sufrido inmovilización de lotes en los últimos 4 años						
38	Compromiso escrito de emitir albaranes de entrega por centro vacunac.						
39	Control de materia prima . Certificado						
40	Control de proceso de producción. Certificado						
41	Control de producto final. Certificado						
42	Suministro ininterrumpido en tiempo y forma según contrato						
43	Ausencia de desabastecimientos en suministros desde año 2000						
44	Pedido sin exigencia de cantidad mínima						
45	Cobertura de pedidos de urgencia						
46	100% de fiabilidad de los envíos						

Tabla 7. Clasificación de los diferentes criterios rectores de adjudicación de suministros de vacunas antigripales a lo largo del año 2007 para las CC.AA de Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Valencia, Ceuta y Extremadura.

Fuente: Elaboración propia

	CRITERIOS DE ADJUDICACIÓN	Castilla La Mancha*	Castilla León*	Cataluña	Comunidad Valenciana	Ceuta	Extremadura*
	<b>Oferta económica</b>						
1	Precio	60	75	86	60	50	38,5
2	Bajas de licitación hasta un máximo del 20%						
3	Dosis gratuitas expresadas como porcentaje del total de dosis suministradas, manteniendo la oferta en las ampliaciones				5		
	<b>Ofertas complementarias que suponen mejora en el Programa de Vacunación Antigripal de esa CC.AA</b>					5	
4	Oferta de vacuna pre-pandémica similar en cantidad y distribución, en caso de declararse una pandemia						
5	Mejoras en la distribución del producto, tanto en el número de puntos, periodicidad y cantidades mínimas. Calidad del Servicio	3			10	4,5	7,7
6	Entrega urgente < o igual 24 horas	6		1		4,5	3
7	Bonificación en género de la vacuna objeto del concurso.Reposición gratuita de dosis por ruptura cadena de frío						10,8
8	Mejoras en la red de frío		5	1	5	6	4,7
9	Compromisos de devolución por caducidades o no utilización						9,2
10	Material necesario para la administración de las vacunas						3
	<b>Características técnicas generales ó específicas de la vacuna</b>				5		
11	Datos contenidos en la ficha técnica. Compatibilidades entre vacunas.			2		18	1,5
12	Composición/Obtención/Volumen de la jeringa 3ml o <						4,7
13	Presentación y sus mejoras en la administración de la vacuna.	3		2,5		12	3
14	Dimensiones del Envase y condiciones de su envasado	3					3
15	Mejoras en la campaña de divulgación institucional						
16	Inmunogenicidad / Efectividad			2			
17	Termoestabilidad / Caducidad	3		2			9,2
18	Utilización del código de barras /codg. EAN en las vacunas ofertadas						
19	Reducción del nivel de Tiomersal		5				1,5
20	Jeringa que permita separación de la aguja	3		0,5			
21	Ausencia de latex en componentes de la aguja	6					
22	Caducidad superior a los 3 meses o superior a los mínimos exigidos						
23	Presentación de envase clínico / Presentación dosis unitarias		5				
24	Señalización Dosis Pediátrica	6					
	<b>Otras Mejoras</b>	6					
25	Organización de Jornadas, Cursos etc.. Que sobre temas de vacunas lleven a cabo desde la DGSP. Cuantificación monetaria en la oferta.						
26	Contribución a la Formación de los profesionales relacionados con el Programa de Vacunaciones				10		
27	Apoyo Bibliográfico/Audiovisual para formación y consulta de los profesionales relacionados con el Programa de Vacunaciones.			2			
28	Disponer de representante para mejorar la comunicación del Centro/empresa adjudicataria.						
29	Gestiones de materiales depositados en las instalaciones externas a los centros y a cargo del adjudicatario						
30	Destinar recursos a las mejoras de los circuitos logísticos ( software, auditoría logística; ...)/ Mejora en los Sistemas de Información ( Aplicación Informática )		5				
31	Aportación a la promoción y Desarrollo de las campañas de vacunaciones		5				
32	Colaboración en proyectos de investigación en vacunas				5		
33	Conjunto de mejoras unificadas en : pto 5,8,9 y 17						
34	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 18 y 30						
35	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 23 y 25						
36	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 12,23 y 24						
37	El proveedor no ha sufrido inmovilización de lotes en los últimos 4 años						
38	Compromiso escrito de emitir albaranes de entrega por centro vacunac.						
39	Control de materia prima . Certificado						
40	Control de proceso de producción. Certificado						
41	Control de producto final. Certificado						
42	Suministro ininterrumpido en tiempo y forma según contrato						
43	Ausencia de desabastecimientos en suministros desde año 2000						
44	Pedido sin exigencia de cantidad mínima						
45	Cobertura de pedidos de urgencia						
46	100% de fiabilidad de los envíos						

\* Nota : CC.AA que se ha ajustado su ponderación final a 100 puntos.

Tabla 8. Clasificación de los diferentes criterios rectores de adjudicación de suministros de vacunas antigripales a lo largo del año 2007 para las CC.AA de Galicia, La Rioja, Madrid, Melilla, Murcia, Navarra y País Vasco. Fuente: Elaboración propia

CRITERIOS DE ADJUDICACIÓN		Galicia	La Rioja	Madrid	Melilla	Murcia*	Navarra	País Vasco
<b>Oferta económica</b>								
1	Precio	50	70	50	60	52,63	100	20
2	Bajas de licitación hasta un máximo del 20%							
3	Dosis gratuitas expresadas como porcentaje del total de dosis suministradas, manteniendo la oferta en las ampliaciones							
<b>Ofertas complementarias que suponen mejora en el Programa de Vacunación Antigripal de esa CC.AA</b>								
4	Oferta de vacuna pre pandémica similar en cantidad y distribución, en caso de declararse una pandemia							5
5	Mejoras en la distribución del producto, tanto en el número de puntos, periodicidad y cantidades mínimas. Calidad del Servicio				20			6
6	Entrega urgente < o igual 24 horas							3
7	Bonificación en género de la vacuna objeto del concurso.Reposición gratuita de dosis por ruptura cadena de frío							
8	Mejoras en la red de frío							10
9	Compromisos de devolución por caducidades o no utilización							
10	Material necesario para la administración de las vacunas							
<b>Características técnicas generales ó específicas de la vacuna</b>								
11	Datos contenidos en la ficha técnica. Compatibilidades entre vacunas.	22,5		12				2
12	Composición/Obtención/Volumen de la jeringa 3ml o <							
13	Presentación y sus mejoras en la administración de la vacuna.	10		6		7,89		
14	Dimensiones del Envase y condiciones de su envasado			8		7,89		3
15	Mejoras en la campaña de divulgación institucional							
16	Inmunogenicidad / Efectividad			14				
17	Termoestabilidad / Caducidad					7,89		2
18	Utilización del código de barras /codg. EAN en las vacunas ofertadas					15,78		
19	Reducción del nivel de Tiomersal							
20	Jeringa que permita separación de la aguja							
21	Ausencia de latex en componentes de la aguja							
22	Caducidad superior a los 3 meses o superior a los mínimos exigidos					7,89		
23	Presentación de envase clínico / Presentación dosis unitarias							
24	Señalización Dosis Pediátrica							
<b>Otras Mejoras</b>					20			
25	Organización de Jornadas, Cursos etc.. Que sobre temas de vacunas lleven a cabo desde la DGSP. Cuantificación monetaria en la oferta.		30					
26	Contribución a la Formación de los profesionales relacionados con el Programa de Vacunaciones							
27	Apoyo Bibliográfico/Audiovisual para formación y consulta de los profesionales relacionados con el Programa de Vacunaciones.							
28	Disponer de representante para mejorar la comunicación del Centro/empresa adjudicataria.							
29	Gestiones de materiales depositados en las instalaciones externas a los centros y a cargo del adjudicatario							
30	Destinar recursos a las mejoras de los circuitos logísticos ( software, auditoría logística; ...)/ Mejora en los Sistemas de Información ( Aplicación Informática )							
31	Aportación a la promoción y Desarrollo de las campañas de vacunaciones							
32	Colaboración en proyectos de investigación en vacunas							
33	Conjunto de mejoras unificadas en : pto 5,8,9 y 17	7,5						
34	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 18 y 30	10						
35	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 23 y 25			10				
36	Conjunto de mejoras unificadas en: pto 12,23 y 24							8
37	El proveedor no ha sufrido inmovilización de lotes en los últimos 4 años							5
38	Compromiso escrito de emitir albaranes de entrega por centro vacunac.							4
39	Control de materia prima . Certificado							5
40	Control de proceso de producción. Certificado							5
41	Control de producto final. Certificado							5
42	Suministro ininterrumpido en tiempo y forma según contrato							2
43	Ausencia de desabastecimientos en suministros desde año 2000							10
44	Pedido sin exigencia de cantidad mínima							2
45	Cobertura de pedidos de urgencia							2
46	100% de fiabilidad de los envíos							1

\* Nota : CC.AA que se ha ajustado su ponderación final a 100 puntos.

Otro hecho destacable es que entre los criterios con mayor coincidencia independientemente de la oferta económica, son las mejoras técnicas directamente relacionadas con el producto referido, es decir, más de la mitad de las CC.AA coinciden en valorar objetivamente tanto la *presentación, manipulación y mejoras en la administración de la vacuna* (ver pto 13, Tabla 6,7 y 8).

Además de ello, se observa la importancia sobresaliente que ciertas políticas vacunales de diferentes territorios autonómicos destacan en las *mejoras aportadas a la red de frío durante el proceso de distribución* (ver pto 8,), así como el refuerzo proporcionado para el aumento de los números de *puntos de vacunación y su periodicidad junto con la entrega de cantidades mínimas de vacunas en el mayor número de puntos de éstos* (ver pto. 5, Tabla 6,7 y 8).

#### 4.2.3 *Comportamiento subjetivo de los criterios*

De la clasificación establecida en los cuatro epígrafes principales cabe destacar su frecuencia en función de los diferentes CC.AA. Los hechos que se evidencian cobran diferente protagonismo en función de la importancia del criterio.

En primer término se observa que de las *“ofertas complementarias que supongan una mejora en el programa de vacunación antigripal”* solamente 5 CC.AA

(26,31%) valora en sus criterios que se realice una "oferta de vacuna prepandémica similar en cantidad y distribución en caso de declararse una pandemia".

Dentro de este mismo apartado destacamos que la *mejora en la distribución del producto* es muy valorado y concretamente la *mejora en la red de frío*, hecho que se consume con 7 CC.AA (36,8 %) cuantificando en mayor o menor porcentaje. También se pone de manifiesto el interés por parte de todas las CC.AA en características de las vacunas que influyen directamente sobre el soporte logístico de la misma, ya que las *dimensiones del envase y sus condiciones de envasado*, junto con *Termosestabilidad y Caducidad*, son criterios evaluados con cierto peso específico en el cómputo final del concurso, cobrando relevancia en el 41,17 % de las CC.AA (ver pts 14, 17 *Tabla 6,7 y 8*).

En el apartado de las características *técnicas generales o específicas de la vacuna* se observa un moderado protagonismo con un 26,3 % de las CC.AA que integran este criterio en la valoración del consumo.

Del análisis de los resultados de este comportamiento se desprende que 14 de las 17 CC.AA (82,35 %) realizan un concurso de suministro de vacunas antigripales para sus campañas estacionales de vacunación antigripal, independientemente de los suministros sucesivos realizados para el resto de vacunas que constituyen el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas de una determinada CC.AA tal y como se refleja en las *Tablas 6 a 8*.

## **4.3 Análisis del mercado español de vacunas antigripales**

### *4.3.1 Evolución cualitativa y cuantitativa*

El mercado español de vacunas antigripales en el período del presente estudio ha generado un incremento anual constante desde el año 2002 con unas cifras de dosis utilizadas de 7.587.300 dosis hasta alcanzar la cantidad de 9.653.266 en el año 2007, lo que ha supuesto un incremento en el mercado del 21,40%. Traducido en términos económicos, se observa un destacado aumento presupuestario en el coste farmacéutico destinado a cubrir las campañas de vacunación antigripal ya que en el año 2002 se gastaron en vacunas antigripales 28.285.523 € y se alcanzó un valor de 48.223.478 € en el año 2007, que se tradujo en un incremento del 41,47%. Este incremento hace referencia a la valoración del mercado global.

Cuando se analiza la categorización del mercado en función de su perfil, se observa que la distribución en dosis y el potencial de mercado de la vacunación antigripal es más del 80 % público a todos los efectos, dejando pequeños nichos de mercado para actividad empresarial privada y prescripción impulsada desde oficina de farmacia, tal y como se representa en la Figura 7.

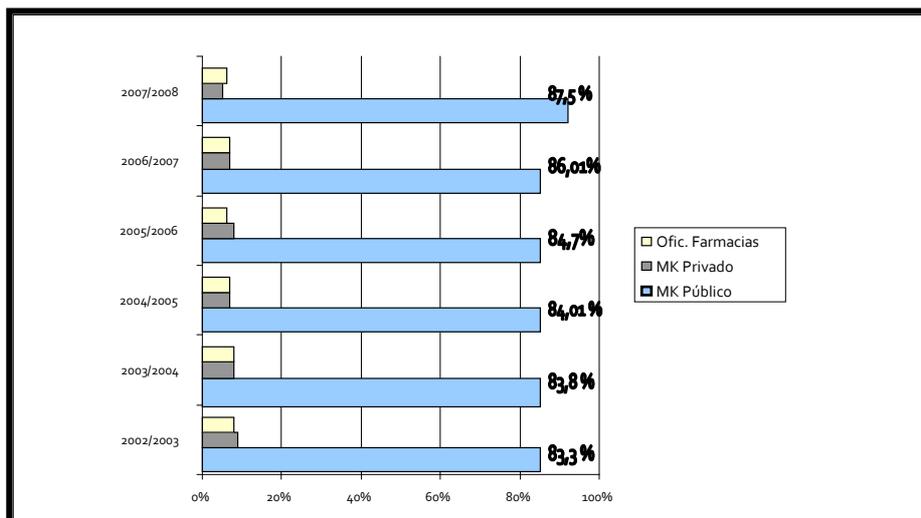


Figura 7: Distribución porcentual de la comercialización de las vacunas antigripales en los tres principales segmentos de mercado existentes en España durante los años 2002 a 2007. Fuente: elaboración propia

Nuestros hallazgos relativos a las dosis adjudicadas en los diferentes concursos públicos de suministros de vacunas antigripales durante el período 2002 a 2007, ponen de manifiesto que tal y como ilustra en la *Tabla 10* y *Figuras 7,7.1*, el número de dosis adjudicadas asciende de 6.185.404 dosis en la temporada 2002 / 03 hasta los 8.745.828 dosis en la temporada 2007 / 2008, lo cual supone un incremento de 41 %. Este aspecto hace referencia en exclusiva al mercado público. La referida *Tabla* refleja asimismo la participación en las dosis de vacunas adjudicadas a las diferentes compañías farmacéuticas.

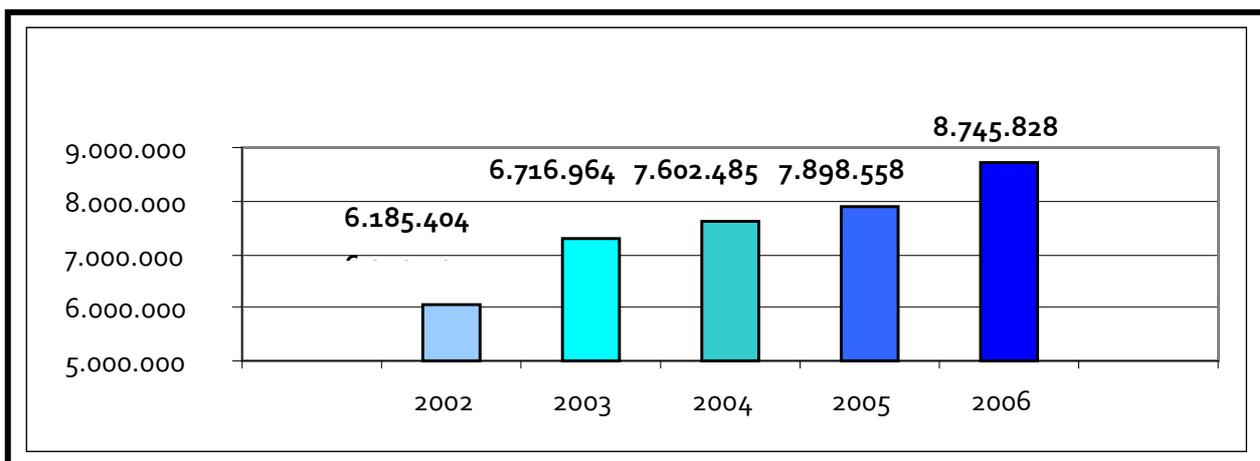


Figura 7.1: Evolución del número de dosis de vacuna antigripal a lo largo del período comprendido entre 2001-2007.  
Fuente: elaboración propia

En la Figura 7.2 se representa el *Ranking Players* de compañías farmacéuticas en el mercado de la vacunación antigripal durante el período 2002 – 2007. Observando los datos reflejados en la Tabla 10, destacamos como resultado que la compañía *Sanofi Pasteur*, se posiciona como la *Ranking leader* en el mercado de vacunación antigripal durante las cinco temporadas de estudio en cuanto al número de dosis adjudicadas por concursos públicos, que ascienden a un total de 8.336.200 dosis.

Tabla 10. Evolución de la participación en dosis de vacuna antigripal por compañías farmacéuticas durante el período 2002 / 2007 en España. Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma

	<i>Sanofi Pasteur</i>	<i>Sanofi Aventis</i>	<i>GSK</i>	<i>Esteve</i>	<i>Leti</i>	<i>Berna</i>	<i>Solvay</i>	TOTAL
2002/03	1.045.000	1.088.650	1.255.407	934.700	704.000	739.450	418.197	6.185.404
2003/04	1.730.200	936.000	681.320	1.414.644	671.500	780.000	503.300	6.716.964
2004/05	1.757.500	1.131.750	892.250	1.269.644	1.020.814	796.840	733.687	7.602.485
2005/06	1.917.000	837.000	967.500	1.267.366	928.500	1.011.664	969.528	7.898.558
2006/07	1.886.500	1.084.100	1.037.500	1.496.350	941.000	1.232.000	1.068.378	8.745.828
<b>TOTAL</b>	<b>8.336.200</b>	<b>5.077.500</b>	<b>4.833.977</b>	<b>6.382.704</b>	<b>4.265.814</b>	<b>4.559.954</b>	<b>3.693.090</b>	<b>37.149.239</b>

La segunda compañía farmacéutica en número de dosis adjudicadas en concursos públicos es *Esteve*, con una cifra que alcanza los 6.382.704 dosis, observándose en ella un especial salto cuantitativo en la temporada 2003/04 que alcanza un valor 1.414.644 dosis, lo que le otorga su posición en el ranking y mantenimiento a lo largo del período de estudio.

Por otra parte, las compañías farmacéuticas *Solvay Pharma* y *Berna Biotech* sostienen un crecimiento más constante y regular a lo largo del quinquenio en comparación a resto del mercado que sufre variaciones en cuanto a la adquisición de dosis por parte del resto de los adjudicatarios.

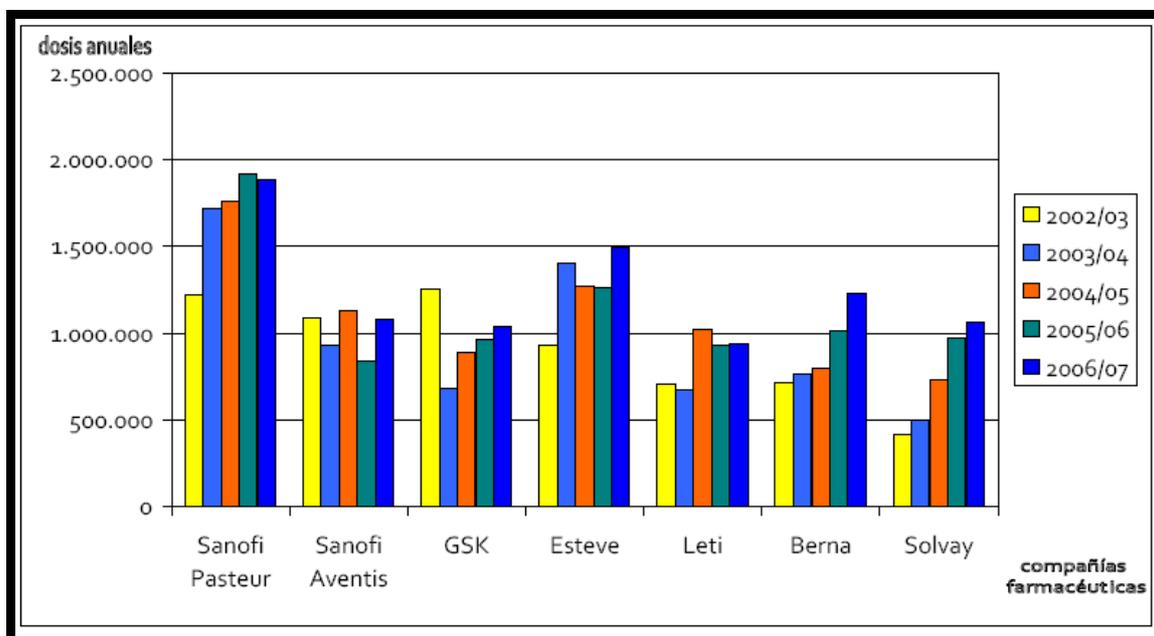
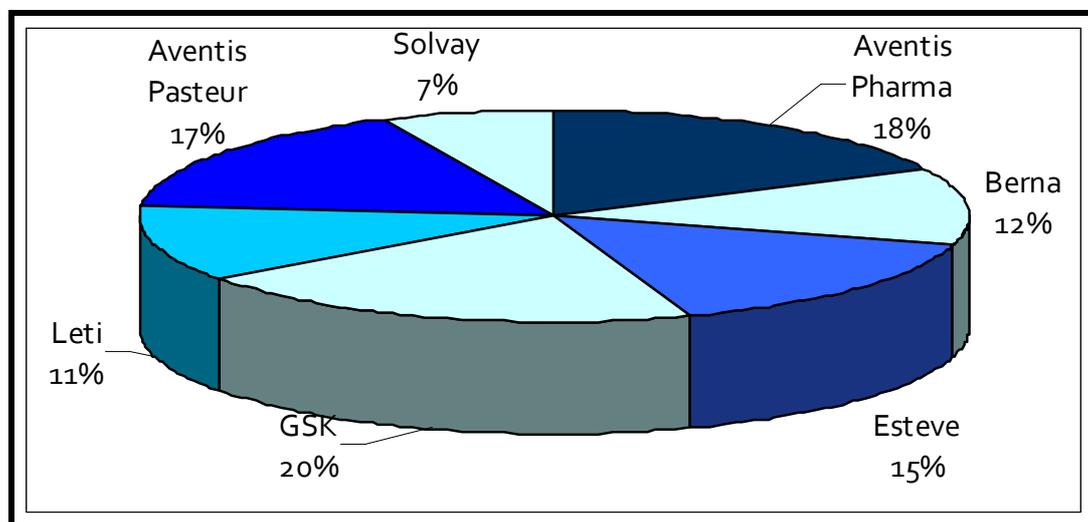


Figura 7.2. Evolución del número de dosis de vacuna antigripal adquiridas por compañías farmacéuticas adjudicatarias a lo largo del período comprendido entre 2002-2007.  
Fuente: elaboración propia

#### 4.3.2 Descripción del "Market Share" en función de términos económicos y de volumen de mercado

##### 4.3.2.1 Campaña de vacunación 2002/2003

Por el interés que reviste la información generada en nuestro trabajo relativa a la distribución de la adjudicación de vacunas entre las diferentes compañías farmacéuticas, en la *Figura 8* se ilustra la distribución porcentual de *Market Share* (cuota de mercado por compañías farmacéuticas) en función del número de dosis adjudicadas en la temporada 2002/03 observándose que la compañía GSK (Fluarix) destaca discretamente con un 20% del mercado en referencia a su competidor Aventis Pasteur (Vacuna Antigripal Pasteur) con un 19 % del mismo.

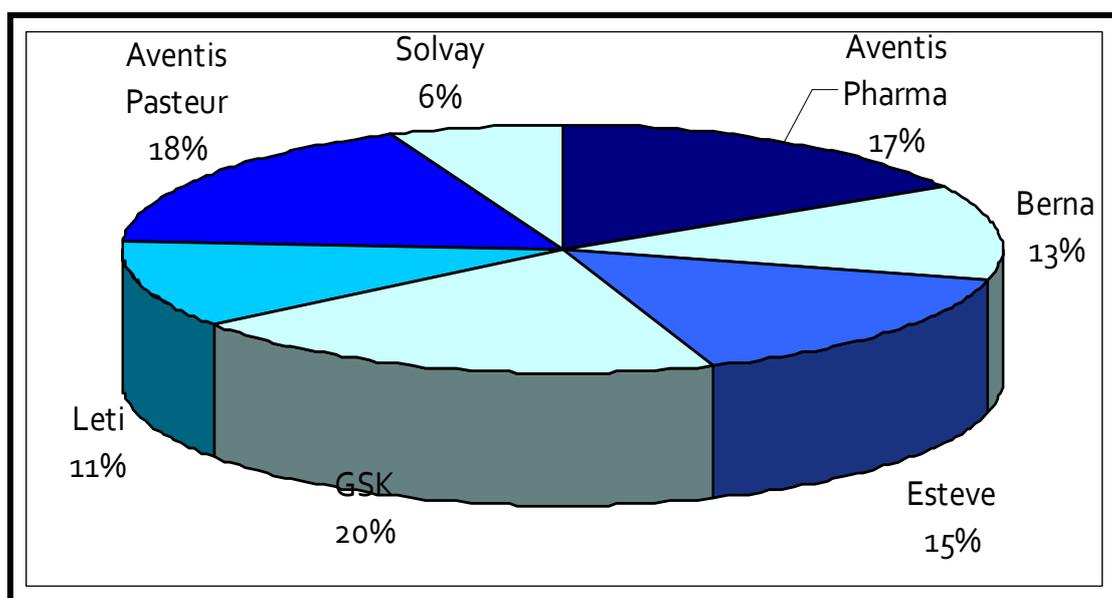


*Figura 8: Representación porcentual de la cuota de mercado (número de dosis adjudicadas) de las vacunas antigripales en España durante la **temporada 2002/03** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas.*

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.*

La *Figura 9* representa la clasificación porcentual en términos económicos de los valores alcanzados por las diferentes compañías adjudicatarias durante la temporada 2002/03 en función al porcentaje de absorción del mercado, esto significa la representación del presupuesto que se ha adjudicado a cada laboratorio en los diferentes concursos públicos.

Se observa en este caso que la compañía Aventis Pasteur lidera la absorción del mercado en términos económicos con un 21% del presupuesto total invertido por las administraciones sanitarias a lo largo del período 2002-2003.



*Figura 9: Representación porcentual clasificatoria en términos económicos de la absorción de mercado en España durante la **temporada 2002/03** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas antigripales.*

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.*

Como complemento al análisis realizado para la temporada 2002/03 expondremos datos recopilados de las compañías farmacéuticas en donde se observan los precios medios de adjudicación de cada laboratorio para esta temporada gripal, así como el precio medio de adjudicación global en toda la campaña.

En la *Tabla 11* se observa que la compañía Berna Biotech posee el mayor precio medio de adjudicación (3,99 € por dosis) y la compañía Solvay Farma el menor precio (3,57 € por dosis). Al ser 3,78 € el precio medio de la dosis a nivel global, observamos que tanto el laboratorio con el precio medio más alto y con el precio medio más bajo están 0,21 € por encima y por debajo del promedio total respectivamente.

*Tabla 11: Número total de dosis y presupuestos adjudicados por compañías farmacéuticas junto con los precios medios por dosis durante la temporada gripal 2002/03 en España.*

	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	TOTAL
Dosis adjudicadas	1.088.650	739.450	934.700	1.255.407	704.000	1.045.400	418.197	6.185.404
Importe adjudicado	3.909.690	2.945.870	3.571.022	4.663.903	2.690.420	4.182.575	1.494.985	23.458.465
Precio medio por dosis (€)	3,59	3,99	3,82	3,72	3,82	3,91	3,57	3,78

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma*

#### 4.3.2.2 Campaña de vacunación 2003/2004

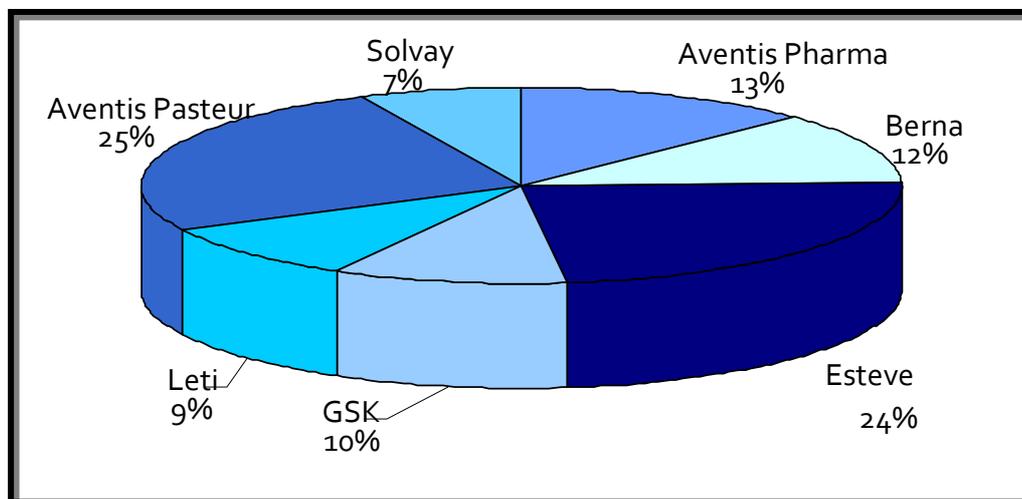


Figura 10: Representación porcentual de la cuota de mercado (número de dosis adjudicadas) de las vacunas antigripales en España durante la **temporada 2003/04** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

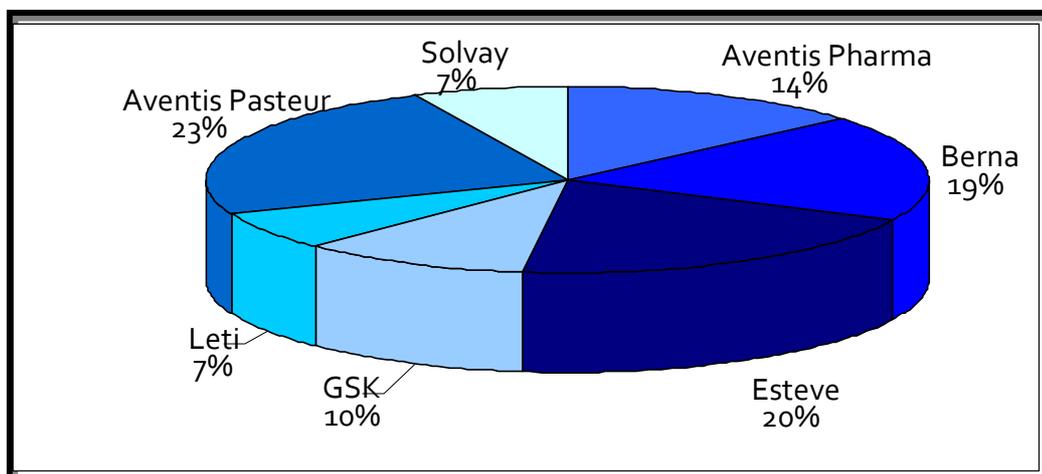


Figura 11: Representación porcentual clasificatoria en términos económicos de la absorción de mercado en España durante la **temporada 2003/04** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas antigripales.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

Tabla 12: Número total de dosis y presupuestos adjudicados por compañías farmacéuticas junto con los precios medios por dosis durante la temporada gripal 2003/04 en España.

	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	TOTAL
Dosis adjudicadas	936.000	780.000	1.414.644	681.320	671.500	1.730.200	503.300	6.716.964
Importe adjudicado	3.442.800	4.824.750	5.030.724	2.617.148	1.728.160	6.177.074	1.754.674	25.575.330
Precio medio por dosis (€)	3,68	6,19	3,54	3,84	2,57	3,57	3,49	3,80

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma

#### 4.3.2.3 Campaña de vacunación 2004/2005

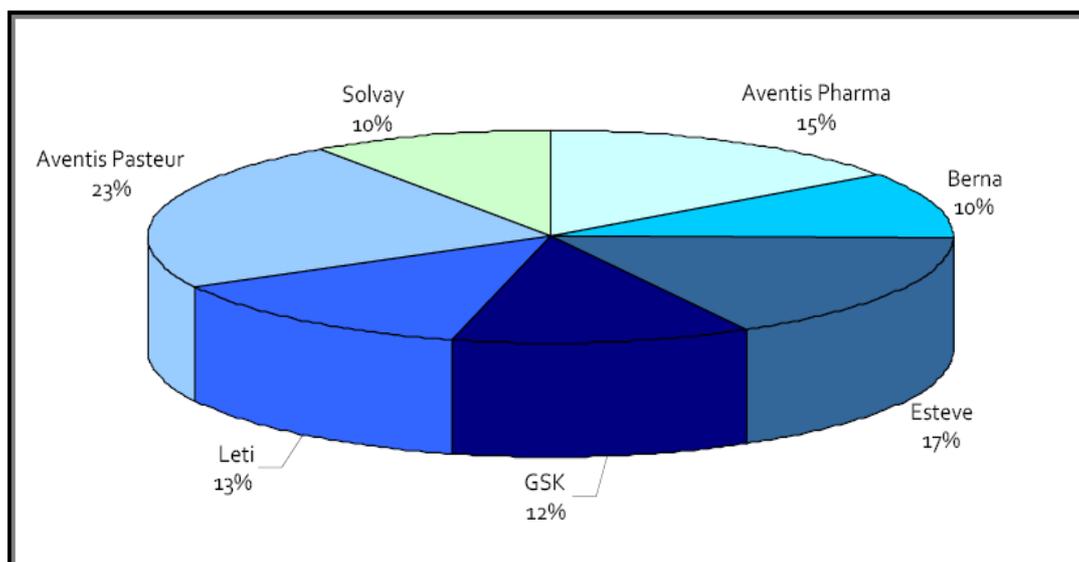


Figura 12: Representación porcentual de la cuota de mercado (número de dosis adjudicadas) de las vacunas antigripales en España durante la **temporada 2004/05** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

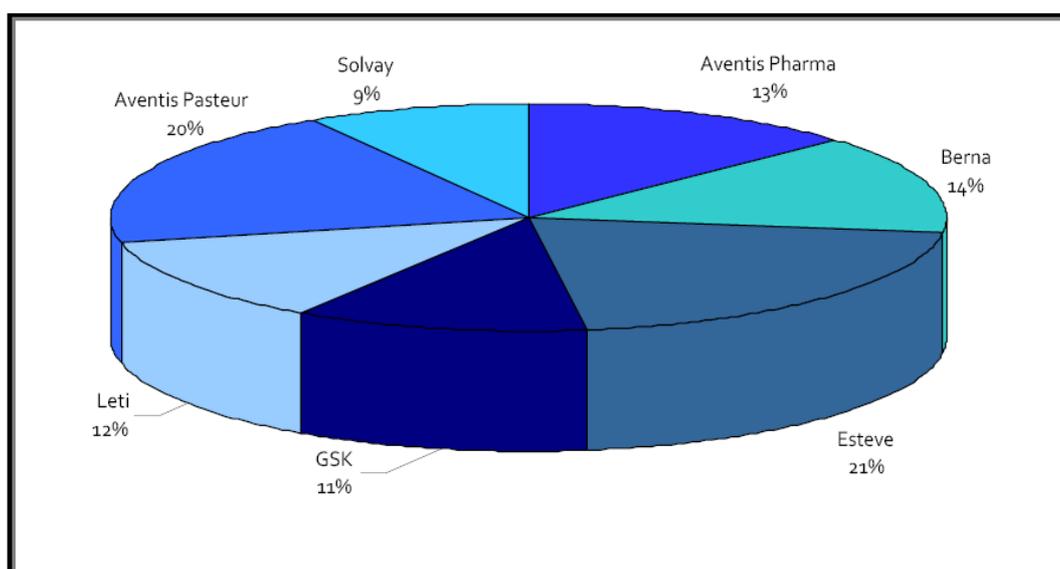


Figura 13: Representación porcentual clasificatoria en términos económicos de la absorción de mercado en España durante la **temporada 2004/05** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas antigripales.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

Tabla 13: Número total de dosis y presupuestos adjudicados por compañías farmacéuticas junto con los precios medios por dosis durante la temporada gripal **2004/05** en España.

	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	TOTAL
Dosis adjudicadas	1.131.750	796.840	1.269.644	892.250	1.020.814	1.757.500	733.687	7.602.485
Importe adjudicado	4.146.288	4.433.309	6.458.216	3.613.250	3.848.953	6.348.500	2.679.789	31.528.304
Precio medio por dosis (€)	3,66	5,56	5,09	4,05	3,77	3,61	3,65	4,15

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma

#### 4.3.2.4 Campaña de vacunación 2005/2006

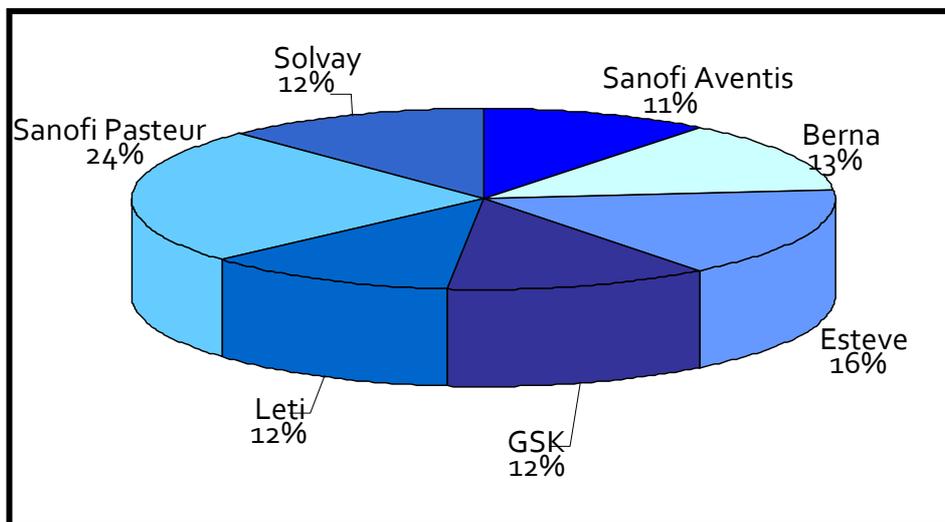


Figura 14: Representación porcentual de la cuota de mercado (número de dosis adjudicadas) de las vacunas antigripales en España durante la **temporada 2005/06** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

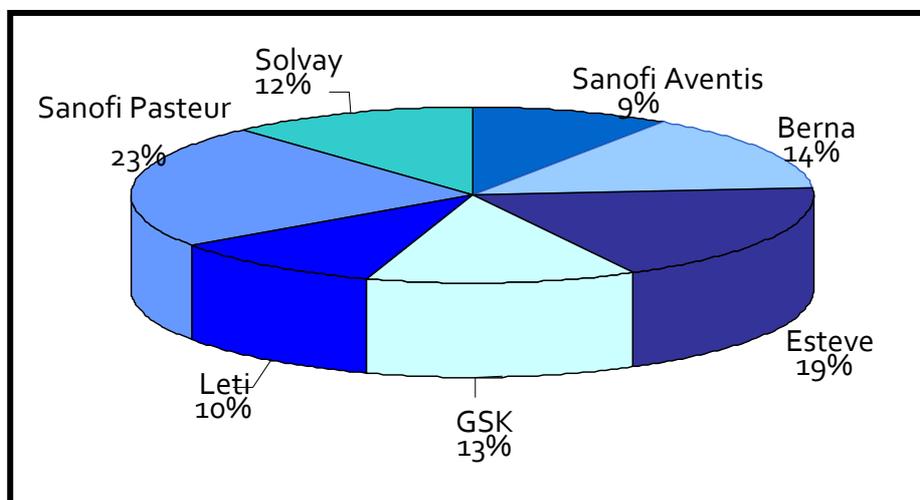


Figura 15: Representación porcentual clasificatoria en términos económicos de la absorción de mercado en España durante la **temporada 2005/06** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas antigripales.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

Tabla 14: Número total de dosis y presupuestos adjudicados por compañías farmacéuticas junto con los precios medios por dosis durante la temporada gripal 2005/06 en España

	Sanofi Aventis	Berna	Esteve	GSK	Leti	Sanofi Pasteur	Solvay	TOTAL
Dosis adjudicadas	837.000	1.011.664	1.267.366	967.500	928.500	1.917.000	969.528	7.898.558
Importe adjudicado	3.491.650	5.380.187	6.939.513	4.743.375	3.848.920	8.584.250	4.405.608	37.393.503
Precio medio por dosis (€)	4,17	5,32	5,48	4,90	4,15	4,48	4,54	4,73

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma

#### 4.3.2.5 Campaña de vacunación 2006/2007

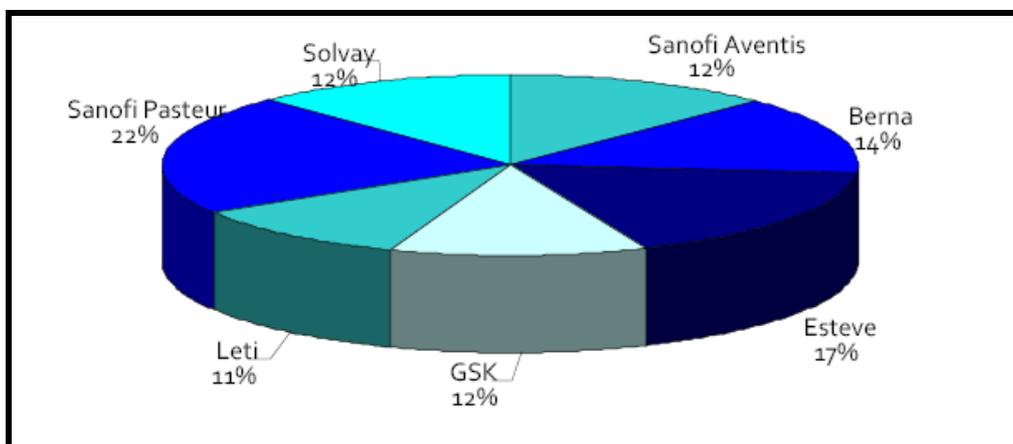
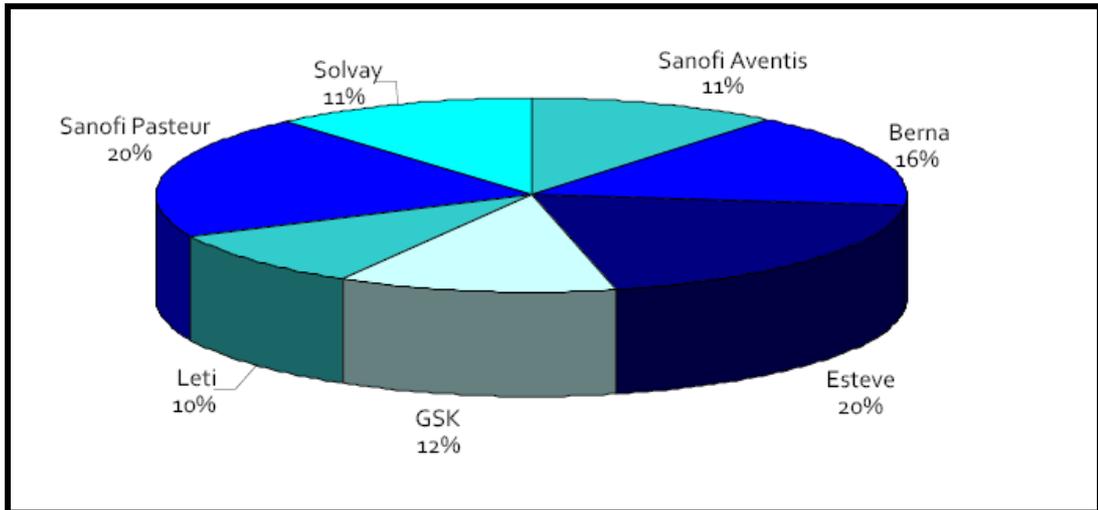


Figura 16: Representación porcentual de la cuota de mercado (número de dosis adjudicadas) de las vacunas antigripales en España durante la **temporada 2006/07** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas.

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma.

En la *Figura 16* se ilustra la distribución porcentual de cuota de mercado en función del número de dosis adjudicadas en la temporada 2006/07 observándose que la compañía *Sanofi Pasteur* (Vacuna Antigripal Pasteur) lidera el mercado con una cuota del 22% del mismo en referencia a su competidor *Esteve* (Chiromas /Chiroflu) con un 17% .

La *Figura 17* representa la clasificación porcentual en términos económicos de los valores alcanzados por las diferentes empresas adjudicatarias durante la temporada 2006/07 en función al porcentaje de absorción del mercado, esto significa la representación del presupuesto que se ha adjudicado a cada laboratorio en los diferentes concursos públicos.



*Figura 17: Representación porcentual clasificatoria en términos económicos de la absorción de mercado en España durante la **temporada 2006/07** por compañías farmacéuticas en los concursos públicos de suministros de vacunas antigripales.*

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma*

En los resultados referenciados de nuestro estudio para la temporada 2006/07 se observa que las compañías *Sanofi Pasteur* (8.724.150 €) y *Esteve* (8.426.150 €) lideran el mercado *ex aequo* en términos económicos con una absorción de un 20% cada una.

Para finalizar este apartado, expondremos los valores resultantes de las diferentes compañías farmacéuticas en relación a los precios medios de adjudicación de cada empresa para la temporada gripal 2006/07, así como el precio medio de adjudicación global en toda la campaña. En la *Tabla 15* se observa que la compañía farmacéutica *Esteve* presenta el precio medio de adjudicación más elevado (5,63 € por dosis) y la compañía *Aventis Pharma* el menor precio (4,26€ por dosis). Al ser 4,86 € el precio medio de la dosis a nivel global, observamos que el laboratorio con el precio medio más alto se encuentra a 0,77 € al alza de la media de la campaña, en contraposición a los 0,60 € a la baja del precio medio en que se encuentra la compañía con el precio medio más bajo.

*Tabla 15: Número total de dosis y presupuestos adjudicados por compañías farmacéuticas junto con los precios medios por dosis durante la temporada gripal 2006/07 en España.*

	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Sanofi Pasteur	Solvay	TOTAL
Dosis adjudicadas	1.084.100	1.232.000	1.496.350	1.037.500	941.000	1.886.500	1.068.378	8.745.828
Importe adjudicado	4.615.628	6.689.220	8.426.150	5.090.375	4.135.000	8.724.150	4.853.196	42.533.719
Precio medio por dosis (€)	4,26	5,43	5,63	4,91	4,39	4,62	4,54	4,86

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma*

### *4.3.3 Descripción de tablas presupuestarias y de dosis adquiridas por CC.AA durante el período 2002-2007*

#### *4.3.3.1 Tablas temporada 2002/2003*

En la *Tabla 16* se recoge la información relativa a la distribución del número de dosis de vacunas antigripales adjudicadas a cada compañía farmacéutica por cada CC.AA durante los expedientes anuales de suministro de vacunas antigripales. Observamos que durante la temporada 2002/03 son siete las empresas licitadoras que absorben la totalidad del mercado, el cual asciende a un total de 6.340.404 dosis, siendo éstas la base licitadora de los concursos públicos, sin contemplar en esta cifra las ampliaciones de dosis que cada CC.AA realiza durante la campaña de vacunación antigripal en función de sus necesidades y demandas.

Observamos en nuestro estudio que durante la temporada 2002/03 la mayor parte de los gobiernos autonómicos realizan las compras a partir de un único órgano público de contratación, normalmente las propias Consejerías de Sanidad, exceptuando Cantabria, Castilla La Mancha y Madrid las cuales poseen dos ó más organismos independientes para la adquisición de vacunas antigripales.

Tabla 16: Distribución geográfica de las **dosis adjudicadas** en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal **2002/03** en España.

CC.AA	Organismo	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía			350.000	100.000	145.000	270.000			865.000
Aragón								209.590	209.590
Asturias				205.000					205.000
Baleares							120.000		120.000
Canarias						150.000			150.000
Cantabria	Consejería			2.000					2.000
	Insalud		88.450						88.450
Castilla La Mancha	Consejería							10.200	10.200
	S.S.CLM				181.407			181.407	362.814
Castilla León					542.300				542.300
Cataluña		150.000	270.000	190.000	180.000	200.000	60.000		1.050.000
Ceuta					6.700				6.700
Extremadura		190.000							190.000
Galicia			25.000				350.000		375.000
La Rioja				50.000					50.000
Madrid	Consejería						315.000		315.000
	D.T.Insalud	403.650							403.650
	D.G.I.Penit.							17.000	17.000
Melilla			6.000						6.000
Murcia				187.700					187.700
Navarra						84.000			84.000
Pais Vasco		345.000							345.000
Valencia				200.000	200.000		200.000		600.000
<b>Total dosis</b>		<b>1.088.650</b>	<b>739.450</b>	<b>934.700</b>	<b>1.255.407</b>	<b>704.000</b>	<b>1.045.000</b>	<b>418.197</b>	<b>6.185.404</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2002/03**

Hemos documentado en el rango alto de dosis que la CC.AA de Cataluña y Andalucía son las que mantienen una posición más elevada en cuanto a dosis adjudicadas; siendo Ceuta, Melilla y La Rioja las CC.AA con menor consumo de vacunas antigripales. Se observa que las CC.AA con mayor consumo de vacunas realizan una adjudicación muy desagregada en correspondencia al número de lotes ofertados en el concurso de suministro. Así pues, en Cataluña seis de las siete

compañías farmacéuticas participan de su mercado adjudicándole algún lote del concurso. Igualmente en Andalucía y Valencia con 4 y 3 lotes respectivamente. *Tabla 16.* Hemos obtenido datos para el análisis descriptivo desde el punto de vista económico en donde se observa en la *Tabla 17* la distribución presupuestaria del gasto en recursos económicos realizada en la campaña de vacunación antigripal 2002/03 en España alcanzando una cifra global de 23.458.465 €.

*Tabla 17: Distribución geográfica de los presupuestos adjudicados en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2002/03 en España.*

CC.AA	Organismo	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía			1.393.000	356.000	581.450	1.069.200			3.399.650
Aragón							744.000		744.000
Asturias			729.800						729.800
Baleares							447.875		447.875
Canarias						517.500			517.500
Cantabria	Consejería								-
	Insalud		318.420						318.420
Castilla La Mancha	Consejería						36.720		36.720
	S.S.CLM				653.065		653.065		1.306.130
Castilla León				1.952.280					1.952.280
Cataluña		568.500	1.115.100	678.300	689.400	782.000	232.200		4.065.500
Ceuta					21.708				21.708
Extremadura		684.000							684.000
Galicia			97.750				1.368.500		1.466.250
La Rioja				251.330					251.330
Madrid	Consejería						1.134.000		1.134.000
	D.T.Insalud	1.453.140							1.453.140
	D.G.I.Penit.						61.200		61.200
Melilla			21.600						21.600
Murcia				555.592					555.592
Navarra						321.720			321.720
Pais Vasco		1.204.050							1.204.050
Valencia				1.000.000	766.000		1.000.000		2.766.000
<b>Total € dosis</b>		<b>3.909.690</b>	<b>2.945.870</b>	<b>3.571.022</b>	<b>4.663.903</b>	<b>2.690.420</b>	<b>4.182.575</b>	<b>1.494.985</b>	<b>23.458.465</b>

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la temporada 2002/03*

Al efectuar un análisis económico de la inversión realizada por las CC.AA para el desarrollo de las campañas de vacunación antigripal, se observa que más de la mitad de las mismas sobrepasan la cifra del millón de euros en inversión para la mejora de sus campañas y solamente las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla no superan los 25.000 euros de inversión.

Según los datos recopilados en nuestro estudio para la temporada 2002/03, la compañía farmacéutica Aventis Pasteur lidera el mercado con una absorción del 21 % equivalente a 4.790.975 €, concentrados en adjudicaciones de cinco CC.AA (Baleares, Cataluña, Galicia, Madrid y Valencia), seguida de GSK con un 19 % del mercado, equivalente a 4.663.903 € y que han sido distribuidos en seis CC.AA (Andalucía, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Ceuta y Valencia).

A continuación se exponen cronológicamente las Tablas de resultados de las consecutivas campañas de vacunación antigripal 2003/04, 2004/05, 2005/06 y, finalmente se describe de una manera más ilustrativa la última temporada de vacunación antigripal 2006/07 para realizar un análisis comparativo con la temporada de vacunación de inicio del presente estudio 2002/03.

#### 4.3.3.2 Tablas temporada 2003/2004

Tabla 18: Distribución geográfica de las **dosis adjudicadas** en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal **2003/04** en España.

CC.AA	Organismo	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía							665.000	285.000	950.000
Aragón						215.000			215.000
Asturias								208.000	208.000
Baleares							120.000		120.000
Canarias						175.000			175.000
Cantabria	Consejería			2.000					2.000
	Insalud					97.500			97.500
Castilla La Mancha	Consejería							10.300	10.300
	SESCAM			366.944					366.944
Castilla León				292.700	254.320				547.020
Cataluña		150.000	375.000	400.000	175.000	100.000			1.200.000
Ceuta							6.200		6.200
Extremadura		105.000		105.000					210.000
Galicia			15.000	8.000			510.000		533.000
La Rioja				50.000					50.000
Madrid	Consejería	336.000					429.000		765.000
	D.G.I.Penit.				16.000				16.000
Melilla					6.000				6.000
Murcia				190.000					190.000
Navarra						84.000			84.000
Pais Vasco		345.000							345.000
Valencia			390.000		230.000				620.000
<b>Total dosis</b>		<b>936.000</b>	<b>780.000</b>	<b>1.414.644</b>	<b>681.320</b>	<b>671.500</b>	<b>1.730.200</b>	<b>503.300</b>	<b>6.716.964</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2003/04**

Tabla 19: Distribución geográfica de los **presupuestos adjudicados** en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2003/04 en España.

CC.AA	Organismo	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía							2.161.250	969.000	3.130.250
Aragón						430.000			430.000
Asturias								748.800	748.800
Baleares							441.600		441.600
Canarias						682.500			682.500
Cantabria	Consejería								-
	Insalud					97.500			97.500
Castilla La Mancha	Consejería							36.874	36.874
	S.S.CLM			917.360					917.360
Castilla León				1.118.114	991.848				2.109.962
Cataluña		585.000	2.043.750	1.801.750	668.500	393.000			5.492.000
Ceuta							20.274		20.274
Extremadura		393.750		401.100					794.850
Galicia			90.000	49.200			1.902.300		2.041.500
La Rioja				258.800					258.800
Madrid	Consejería	1.260.000					1.651.650		2.911.650
	D.G.I.Penit.				56.000				56.000
Melilla					22.200				22.200
Murcia				484.400					484.400
Navarra						125.160			125.160
Pais Vasco		1.204.050							1.204.050
Valencia			2.691.000		878.600				3.569.600
<b>Total € dosis</b>		<b>3.442.800</b>	<b>4.824.750</b>	<b>5.030.724</b>	<b>2.617.148</b>	<b>1.728.160</b>	<b>6.177.074</b>	<b>1.754.674</b>	<b>25.575.330</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2003/04**

#### 4.3.3.3 Tablas temporada 2004/2005

Tabla 20: Distribución geográfica de las **dosis adjudicadas** en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal **2004/05** en España

CC.AA	Organismo	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía							780.000	292.500	1.072.500
Aragón				15.000	225.000				240.000
Asturias								225.000	225.000
Baleares						148.200			148.200
Canarias			200.000						200.000
Cantabria	Consejería			2.000					2.000
	SCS					120.000			120.000
Castilla La Mancha	Consejería							10.300	10.300
	SESCAM					225.614		205.887	431.501
Castilla León		304.250			304.250				608.500
Cataluña			472.090	487.544		425.000			1.384.634
Ceuta					7.500				7.500
Extremadura			105.500		105.500				211.000
Galicia			15.000				550.000		565.000
La Rioja				64.500					64.500
Madrid	Consejería	427.500					427.500		855.000
	D.G.I.Penit.			16.000					16.000
	ISFAS			8.100					8.100
Melilla				6.500					6.500
Murcia				220.000					220.000
Navarra						102.000			102.000
Pais Vasco		400.000							400.000
Valencia				450.000	250.000				700.000
Andorra			4.250						4.250
<b>Total dosis</b>		<b>1.131.750</b>	<b>796.840</b>	<b>1.269.644</b>	<b>892.250</b>	<b>1.020.814</b>	<b>1.757.500</b>	<b>733.687</b>	<b>7.602.485</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2004/05**

Tabla 21: Distribución geográfica de los **presupuestos adjudicados** en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2004/05 en España.

CC.AA	Organismo	Aventis Pharma	Berna	Esteve	GSK	Leti	Aventis Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía							2.535.000	994.500	3.529.500
Aragón				90.646	893.250				983.896
Asturias								866.250	866.250
Baleares									
Canarias			1.180.000						1.180.000
Cantabria	Consejería			14.900					14.900
	SCS					436.800			436.800
Castilla La Mancha	Consejería							36.668	36.668
	SESCAM					857.333		782.371	1.639.704
Castilla León		1.201.788			1.217.000				2.418.788
Cataluña			2.667.309	2.227.418		1.623.500			6.518.227
Ceuta								34.500	34.500
Extremadura			474.750		474.750				949.500
Galicia			90.000				2.189.000		2.279.000
La Rioja				376.570					376.570
Madrid	Consejería	1.624.500					1.624.500		3.249.000
	D.G.I.Penit.			61.120					61.120
	ISFAS			30.942					30.942
Melilla				23.920					23.920
Murcia				865.200					865.200
Navarra						397.800			397.800
Pais Vasco		1.320.000							1.320.000
Valencia				2.767.500	993.750				3.761.250
Andorra			21.250						21.250
<b>Total €</b>		<b>4.146.288</b>	<b>4.433.309</b>	<b>6.458.216</b>	<b>3.613.250</b>	<b>3.848.953</b>	<b>6.348.500</b>	<b>2.679.789</b>	<b>31.528.304</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2004/05**

#### 4.3.3.4 Tablas temporada 2005/2006

En la *Tabla 23* se recoge la información relativa a la distribución del número de dosis de vacunas antigripales adjudicadas a las diferentes empresas farmacéuticas licitadoras durante los expedientes anuales de suministro de vacunas antigripales para la temporada 2005/06

*Tabla 22: Distribución geográfica de las dosis adjudicadas en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2005/06 en España.*

CC.AA	Organismo	Sanofi Aventis	Berna	Esteve	GSK	Leti	Sanofi Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía				5.000			847.000	363.000	1.215.000
Aragón		225.000		14.436					239.436
Asturias				10.000				210.000	220.000
Baleares						149.000			149.000
Canarias		225.000		4.000					229.000
Cantabria	SCS		120.000						120.000
Castilla La M.				1.000				396.528	397.528
Castilla León			15.000	36.000	560.000				611.000
Cataluña			338.750	383.750		677.500			1.400.000
Ceuta				200	7.500				7.700
Extremadura		212.000		4.000					216.000
Galicia			11.000				350.000		361.000
La Rioja				70.000					70.000
Madrid	Penitenciarias			15.500					15.500
	ISP		76.914	250.000			720.000		1.046.914
Melilla				8.000					8.000
Murcia				233.500					233.500
Navarra						102.000			102.000
Pais Vasco		400.000							400.000
Valencia			225.000	225.000	400.000				850.000
Andorra				6.980					6.980
<b>Total dosis</b>		<b>837.000</b>	<b>1.011.664</b>	<b>1.267.366</b>	<b>967.500</b>	<b>928.500</b>	<b>1.917.000</b>	<b>969.528</b>	<b>7.898.558</b>

*Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la temporada 2005/06*

Tabla 23: Distribución geográfica de los presupuestos adjudicados en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2005/06 en España.

CC.AA	Organismo	Sanofi Aventis	Berna	Esteve	GSK	Leti	Sanofi Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía				35.600			3.515.050	1.524.600	5.075.250
Aragón		1.001.250		97.443					1.098.693
Asturias				63.000				997.500	1.060.500
Baleares						596.000			596.000
Canarias			1.282.500	28.000					1.310.500
Cantabria	SCS		540.000						540.000
Castilla La M.	SESCAM			7.120				1.883.508	1.890.628
Castilla León			89.250	230.400	2.520.000				2.839.650
Cataluña			1.422.750	1.701.750		2.818.400			5.942.900
Ceuta				1.400	39.375				40.775
Extremadura		890.400		19.160					909.560
Galicia			61.160				1.750.000		1.811.160
La Rioja				437.800					437.800
Madrid	Penitenciarias			74.245					74.245
	ISP		423.027	1.625.000			3.319.200		5.367.227
Melilla				36.880					36.880
Murcia				989.800					989.800
Navarra						434.520			434.520
Pais Vasco		1.600.000							1.600.000
Valencia			1.561.500	1.552.500	2.184.000				5.298.000
Andorra				39.415					39.415
<b>Total €</b>		<b>3.491.650</b>	<b>5.380.187</b>	<b>6.939.513</b>	<b>4.743.375</b>	<b>3.848.920</b>	<b>8.584.250</b>	<b>4.405.608</b>	<b>37.393.503</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2005/06**

#### 4.3.3.5 Tablas temporada 2006/2007

En la *Tabla 24* se recoge la información relativa a la distribución del número de dosis de vacunas antigripales adjudicadas a las diferentes empresas farmacéuticas licitadoras durante los expedientes anuales de suministro de vacunas antigripales para la temporada 2006/07.

*Tabla 24: Distribución geográfica de las dosis adjudicadas en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2006/07 en España.*

CC.AA	Organismo	Sanofi Aventis	Berna	Esteve	GSK	Leti	Sanofi Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía							906.500	388.500	1.295.000
Aragón		245.000		15.500					260.500
Asturias				10.000				230.000	240.000
Baleares						175.000			175.000
Canarias			250.000	4.000					254.000
Cantabria	SCS	151.100		150					151.250
Castilla La M.							449.878		449.878
Castilla León				38.000	610.000				648.000
Cataluña			400.000	460.000		640.000			1.500.000
Ceuta				200	7.500				7.700
Extremadura		255.000							255.000
Galicia			12.000				550.000		562.000
La Rioja				83.000					83.000
Madrid	Penitenciarias			14.500					14.500
	ISP		80.000	600.000			430.000		1.110.000
Melilla				9.000					9.000
Murcia			10.000	240.000					250.000
Navarra						126.000			126.000
Pais Vasco		433.000		17.000					450.000
Valencia			480.000		420.000				900.000
Andorra				5.000					5.000
<b>Total dosis</b>		<b>1.084.100</b>	<b>1.232.000</b>	<b>1.496.350</b>	<b>1.037.500</b>	<b>941.000</b>	<b>1.886.500</b>	<b>1.068.378</b>	<b>8.745.828</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2006/07**

Observamos que durante esta temporada continúan siete compañías licitadoras que absorben la totalidad del mercado, alcanzando un valor global de 8.745.528 de dosis. Esta cifra es la suma total cruda de las cantidades base en los 19 pliegos de cláusulas administrativas para la adquisición de dosis de vacuna antigripal para la temporada 2006/07 sin tener en cuenta tanto las devoluciones de producto al final de campaña así como las ampliaciones pertinentes realizadas por cada CC.AA

Se observa en nuestro estudio que prácticamente la totalidad de los gobiernos autonómicos realizan las compras a partir de un único órgano público de contratación, y es en el caso de la Comunidad de Madrid donde nos encontramos que aparte del Instituto Madrileño de Salud Pública aparece una adquisición de suministro centralizado por parte del Instituto Nacional Penitenciario .

La Tabla anterior nos resalta que Cataluña y Andalucía son las que mantienen una posición más elevada en cuanto a consumo de dosis de vacunas antigripales; siendo Ceuta, Melilla y La Rioja los territorios con menor número de dosis adjudicadas. A partir de este hecho, incluimos en el estudio para la temporada 2006/07 el registro de consumo de vacunas en el Principado de Andorra.

De los resultados obtenidos durante la campaña 2006/07 es un hecho sobresaliente destacar que las CC.AA con mayor consumo de vacunas realizan una adjudicación más concentrada en relación al número de empresas adjudicatarias durante la temporada 2002/03.

Así pues, tanto en Cataluña como en Andalucía se han reducido a la mitad el número de compañías farmacéuticas adjudicatarias de los respectivos concursos, observándose (*Tabla 24*) una disminución de 6 y 4 durante la temporada 2002/03 a la cifra de 3 y 2 laboratorios para la temporada 2006/07 respectivamente.

Hemos obtenido datos para el análisis descriptivo desde el punto de vista económico en donde se observa en la *Tabla 25* la distribución presupuestaria del gasto en recursos económicos realizada en la campaña de vacunación antigripal 2006/07 en España alcanzando una cifra global de 42.563.039 € alcanzando un incremento de un 78% con relación a la temporada 2002/03.

Durante el estudio del análisis económico de la inversión realizada por las CC.AA para el desarrollo de las campañas de vacunación antigripal, observamos que 13 de las CC.AA sobrepasan la cifra del millón de euros en inversión para la mejora de sus campañas en relación a las 9 que alcanzaban esta cifra durante la campaña 2002/03.

La compañía farmacéutica *Sanofi Pasteur* concentra todo su absorción de mercado en tres adjudicaciones ( Andalucía, Galicia y Madrid ) en relación a las cinco de la temporada 2002/03 a diferencia de Esteve que está presente en 13 de las 17 CC.AA durante la temporada 2006/07 (Tabla 24)

Tabla 25: Distribución geográfica de los presupuestos adjudicados en los diferentes concursos públicos por comunidad autónoma y compañías farmacéuticas adjudicatarias durante la campaña de vacunación antigripal 2006/07 en España

CC.AA	Organismo	Sanofi Aventis	Berna	Esteve	GSK	Leti	Sanofi Pasteur	Solvay	Totales/CCAA
Andalucía							3.716.650	1.612.275	5.328.925
Aragón		1.102.500		110.050					1.212.550
Asturias				66.000				1.104.000	1.170.000
Baleares						784.000			784.000
Canarias			1.460.000	28.000					1.488.000
Cantabria	SCS	676.928		1.065					677.993
Castilla La M.	SESCAM							2.136.921	2.136.921
Castilla León				250.800	2.867.000				3.117.800
Cataluña			1.740.000	2.124.000		2.784.000			6.648.000
Ceuta				1.400	39.375				40.775
Extremadura		1.147.500							1.147.500
Galicia			66.720				2.750.000		2.816.720
La Rioja				499.090					499.090
Madrid	Penitenciarias			69.455					69.455
	ISP			4.020.000			2.257.500		6.277.500
Melilla				41.490					41.490
Murcia			62.500	1.099.200					1.161.700
Navarra						567.000			567.000
Pais Vasco		1.688.700		115.600					1.804.300
Valencia			3.360.000		2.184.000				5.544.000
Andorra				29.320					29.320
<b>Total € dosis</b>		<b>4.615.628</b>	<b>6.689.220</b>	<b>8.426.150</b>	<b>5.090.375</b>	<b>4.135.000</b>	<b>8.724.150</b>	<b>4.853.196</b>	<b>42.563.039</b>

Fuente: elaboración propia a partir de los informes técnicos de adjudicación de los concursos públicos en cada comunidad autónoma durante la **temporada 2006/07**

## DISCUSSION

La discusión de los resultados obtenidos la llevamos a cabo en tres apartados. En primer lugar, es preciso considerar las características poblacionales referidas en el estudio, para poder realizar una correcta interpretación de los resultados facilitando con ello la comprensión de los mismos. A continuación analizaremos los hallazgos obtenidos en la descripción y valoración de los criterios de adjudicación que rigen en los concursos públicos de suministros de vacunas antigripales para las diferentes CC.AA. Por último, abordaremos los aspectos relacionados con el mercado de la vacunación antigripal en nuestro país, desagregándolo en función del número de dosis y de lotes adjudicados, tipos de vacunas incluidas con sus costes directos y la clasificación de las compañías farmacéuticas adjudicatarias.

## **Análisis de los elementos poblacionales en la evolución cualitativa de las coberturas vacunales.**

El estudio poblacional realizado en nuestro trabajo se caracteriza por monitorizar la dinámica seguida por la población española a lo largo de seis años en el inicio del presente siglo XXI.

El interés suscitado por el estudio del incremento poblacional en nuestro país ha sido abordado por diferentes publicaciones <sup>103, 104, 109</sup> si bien en cada una de ellas la orientación es acorde con el planteamiento de cada trabajo. Globalmente consideradas dichas investigaciones son unánimes a la hora de destacar dos hechos. De una parte el progresivo envejecimiento de la población española y de otra el peso que paulatinamente ha adquirido la incorporación de inmigrantes a nuestro país.

La variabilidad del fenómeno del envejecimiento es característica en relación con el hábitat. Al comparar las diferentes Comunidades Autónomas se observan grandes diferencias. Esta variabilidad se debe sobre todo a factores de índole social, como las migraciones, la composición rural o urbana de las poblaciones, el crecimiento económico y los diferentes patrones de natalidad.

Las personas mayores representan, en términos porcentuales el 16,6% del total de la población en el año 2007, escasamente medio punto por debajo del total obtenido en el año 2002. Este pequeño descenso porcentual viene dado por el incremento de la población inmigrante en edades jóvenes y adultas que relativiza el peso de las personas mayores en el conjunto. No hemos encontrado en la literatura ningún análisis referido al consumo de vacunas pormenorizado en las CC.AA, si bien se describe en algún apunte bibliográfico el global del territorio español en consumo de vacunas antigripales por cada 1.000 habitantes <sup>112</sup>. Por ello nuestro trabajo adquiere una relevancia mayor ya que describe de un modo consecutivo la cronología de la adquisición de vacunas referida a nuestra base poblacional de estudio, proporcionando de este modo una visión objetiva del consumo global de vacunas.

Esta referencia a la base poblacional en el análisis del mercado de la vacunación antigripal cobra especial fuerza a la luz de la situación actual en el ámbito de la gripe <sup>111</sup>. Son muchos los análisis que obligan a considerar el beneficio del modelo vacunal empleado en función de una estratificación etaria. En términos de efectividad vacunal cabe apuntar que existen interrogantes a resolver y el abordaje de los mismos, y aunque no es objeto de nuestro trabajo, no debe de ser demorado. Basta señalar como ejemplo la necesidad de adaptar un criterio uniforme de estrategia vacunal en individuos mayores de 60 años en todo el país, en aras a garantizar la equidad <sup>110</sup>.

Los individuos que integran sectores de edad avanzada de la población han crecido proporcionalmente de una manera mucho más notoria que otros segmentos etarios, hecho que resulta determinante a la hora de establecer estrategias de vacunación antigripal. Diversos autores han documentado en el contexto de estudios de amplia cobertura el peso que la edad avanzada adquiere en los países desarrollados a la hora de implantar las referidas estrategias <sup>67,101, 108</sup>. Así mismo, de una manera plausible *Holm M.V. et al* <sup>102</sup>, demuestran que con los años, la cobertura antigripal en España ha aumentado hasta alcanzar casi el 25% en 2006. La recomendación de vacunar a las personas a partir de los 65 años de edad ha conseguido una cobertura del 70 % en esa población en la campaña 2005-2006, aunque todavía existe un desfase entre las personas que manifiestan intención de vacunarse y las que realmente se vacunan, lo que indica que es posible aumentar la cobertura de vacunación en el futuro <sup>113</sup>.

La evolución demográfica de la población extranjera con respecto a la española en el período analizado, pone de manifiesto un ligero decremento de aquella fundamentalmente en el segmento etario de extranjeros mayores de 65 años, consecuencia en parte al afloramiento de residentes que ya estaban antes del período de estudio y también a la llegada masiva de contingentes nuevos en edad laboral, que en ambos casos se han empadronado en los Ayuntamientos al tener así algunos beneficios legales. La entrada de inmigrantes es un fenómeno demográfico de

relevancia y que ha supuesto importantes repercusiones en diferentes aspectos de la vida social y económica<sup>109</sup>.

Con todo ello, la elevada concentración poblacional en los seis municipios más grandes de España, se traduce en ventajas para conseguir una mayor eficiencia en los programas de atención a los mayores. La dependencia, la necesidad de ser atendido por otra persona para realizar tareas cotidianas, es una contingencia en proceso de crecimiento y que es más difícil de abarcar en los pequeños municipios, de ahí que las grandes urbes gocen de programas de prevención a gran escala y con buena gestión de recursos, optando por ello a eficientes coberturas antigripales.

### **Funcionalidad de los criterios rectores de adjudicación en los expedientes de contratación de vacunas antigripales.**

Durante el presente estudio hemos observado que la terminación de los criterios de valoración que se utilizarán para adoptar la decisión de adjudicación no puede ser otro que la redacción de los correspondientes pliegos. El modo en que las ofertas serán valoradas desde el punto de vista técnico y económico tiene que ser conocido por los licitadores en el momento de la realización de sus ofertas. De lo contrario existe un doble riesgo: que en el momento de la presentación de las ofertas existan «asimetrías de información» entre los licitadores, derivadas de su mayor experiencia o proximidad con los órganos de contratación o al menos los pesos

concretamente asignados a los distintos elementos configuradores de la oferta, sean fijados una vez conocidas, en todo o en parte, las ofertas presentadas.

Los análisis realizados durante todo el trabajo nos ponen de manifiesto que la complejidad conceptual a partir de la revisión de las características técnicas y económicas es muy significativa en todo el territorio. Se ha documentado que no existe en ningún momento consenso alguno a la hora de tomar decisiones comunes, observándose por tanto una variabilidad de criterios de adjudicación en función de las políticas autonómicas, lo que conlleva a una dispersión geográfica y una extensa disparidad de criterios de valoración que hemos podido analizar de una manera sintáctica en 46 criterios de adjudicación.

El estudio de estos procedimientos de contratación pone de manifiesto un excesivo peso en la utilización de criterios rectores desde el punto de vista económico frente a los técnicos a la hora de adoptar la decisión de adjudicación en los expedientes de contratación de vacunas antigripales teniendo en cuenta de una manera particular que estos productos son exactamente iguales para todo el territorio nacional y no sufren ningún cambio en cualquiera de sus características técnicas.

De hecho la mayor parte de las propuestas de adjudicación corresponden a ofertas que han obtenido la mejor valoración económica. Este porcentaje se incrementa si se incluyen las compañías que alcanzaron, desde el punto de vista económico, el primer o segundo lugar. Ello implica matemáticamente la conclusión de

una insuficiente falta de apreciación del criterio técnico a la hora de la selección de la oferta que se propone para la adjudicación.

Hemos obtenido datos de criterios de adjudicación con dudoso sentido racional para la inclusión en un concurso de suministros de vacunas antigripales, aunque una vez analizado el caso, denota que es fruto de compartir expediente de licitación con otras vacunas del Calendario Vacunal Infantil de la CC.AA correspondiente.

Al mismo tiempo, la presencia como criterio rector de *características técnicas generales o específicas de la vacuna*, y la ausencia de un texto aclaratorio referente al contenido del mismo, advierte la falta de ponderabilidad real del mismo, e invita a que sea un criterio puntuable de carácter subjetivo por parte del técnico evaluador.

Es claramente significativo el posicionamiento de Navarra y el País Vasco como las dos únicas CC.AA que se encuentran antagónicas en su valoración final de la oferta económica, ponderando ésta en un 100 % y en un 20 % respectivamente del cómputo final del concurso de adjudicación. De una manera práctica, la presentación de una oferta económica que mejore sustancialmente los requerimientos del pliego viene a garantizar el éxito del licitador, aun cuando esa mejor oferta económica se traduzca, como es normal en ocasiones, en una oferta técnica menos ventajosa que la de otros competidores.

Por tanto, y dada la variabilidad conceptual en la redacción de los criterios de adjudicación por parte de las diferentes CC.AA, el mayor esfuerzo realizado en la confección de la oferta por uno de los licitadores para disminuir el precio, acompañado del cumplimiento estricto de los requerimientos técnicos del contrato, se verá recompensada en la mayor parte de las ocasiones por su selección como adjudicatario. Siempre y cuando sin aludir al riesgo en que ese licitador puede incurrir de verse incurso en la presunción de temeridad a que hace referencia el artículo 83 TRLCAP.

### **Análisis del mercado de la vacunación antigripal en España.**

En lo que hace referencia al mercado de vacunas antigripales durante el quinquenio de estudio se observa una creciente evolución en el mismo consecuencia de una serie de factores que posicionan a España como uno de los países en los que más se invierte en programas de promoción y protección de la salud<sup>112</sup>.

Es importante destacar que la categorización del mercado español de vacunas antigripales se presenta como un perfil mayoritariamente público lo que deduce un firme compromiso de las autoridades sanitarias de las diferentes CC.AA por mejorar la calidad de los programas de salud pública alcanzando cifras cercanas a los 50 millones de euros en el año 2007.

Por otro lado, diversos estudios realizados en varios países han demostrado el efecto de la gripe sobre el aumento del consumo de antibióticos <sup>103,114</sup>. Asimismo, estudios en marcha en España, mediante series de análisis temporales, también demuestran dicha asociación, altamente significativa, tanto sobre el consumo de antibióticos en general como de aquellos de las familias más usadas, que son las aminopenicilinas y los macrólidos. Es consecuente deducir que uno de los efectos positivos añadidos a la vacunación frente a la gripe sería la disminución de la prescripción de estos fármacos. Sin embargo, un problema que presenta la vacunación antigripal es la baja cobertura, sobre todo en niños. En Estados Unidos, durante la campaña de vacunación antigripal de 2005, la cobertura fue del 17,9% entre los 17 y 49 años de edad, del 35,9% entre los 50 y 64 años, y del 64,6% en los mayores de 65 años<sup>104</sup>.

Cabe reseñar que a principios del 2002, coincidiendo con la inclusión de datos del presente trabajo, se produce la transferencia del INSALUD a todas las CC.AA que no disponían todavía de las competencias sobre servicios sanitarios de la Seguridad Social. Este hecho es relevante porque se observa que durante los procedimientos de adjudicación de los diferentes concursos públicos de vacunas antigripales prácticamente la totalidad de los territorios proceden al expediente a partir de un único órgano de contratación, lo cual facilita el procedimiento de las licitaciones y genera transparencia durante el concurso.

A lo largo de las temporadas gripales objeto de estudio observamos que las CC.AA con mayor consumo de vacunas antigripales realizan una adjudicación muy desagregada en correspondencia al número de lotes ofertados en el concurso de suministro. Este hecho destaca un aspecto muy importante que coge fuerza durante el estudio del quinquenio ya que demuestra que las CC.AA tienen un interés especial en salvaguardar la cantidad de vacuna antigripal para el consumo durante una temporada determinada. Con todo ello, la central de compras de un determinado concurso se asegura evitar un posible desabastecimiento de mercado y por ello se fracciona el riesgo de este entre los proveedores adjudicatarios.

Al efectuar un análisis económico de la inversión realizada por las CC.AA para el desarrollo de las campañas de vacunación antigripal, se observa que más de la mitad de las mismas sobrepasan la cifra del millón de euros en inversión para la mejora de sus campañas y solamente las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla no superan los 25.000 euros. Para alcanzar estas cifras globales, se observa un incremento en el precio medio de licitación que oscila entre 3,78 € en el año 2002 hasta alcanzar los 4,86 € en el 2007.

El potencial de cada una de las CCAA responde mayoritariamente al criterio de población. No obstante, hay ciertas diferencias en cuanto a las políticas que rigen en cada una de ellas, sobretodo en el esfuerzo en fomentar activamente la vacunación de la población.

Por lo que hace referencia a nuestros hallazgos a lo largo de las cinco temporadas de estudio, el gasto farmacéutico en vacunas ha sufrido un aumento exponencial aunque es un mercado de precios relativamente bajos y con muy poca variabilidad entre marcas comerciales debido principalmente a las escasas diferencias en sus características técnicas <sup>24</sup>. No obstante, debido a la incorporación paulatina en diversas CC.AA de las nuevas formulaciones antigripales como fueron las vacunas adyuvadas, desde el año 2001 se iba constatando una superior inmunogenicidad y por ello mayor protección al anciano <sup>25</sup>, lo que conllevó a que el mercado de la vacunación antigripal empezó a experimentar un gran salto tanto cualitativo como cuantitativo.

En los últimos años, debido a la importancia cada vez mayor de los análisis en términos fármaco-económicos, las evidencias de coste/efectividad de la vacunación antigripal han hecho incrementar sensiblemente los porcentajes de población vacunada<sup>107</sup>. Es por ello por lo que observamos que en muchos programas de vacunación antigripal en los diferentes territorios se han planteado la introducción de la vacunación en colectivos hasta ahora no considerados de riesgo como el de los adultos sanos a partir de los 60 años (Cataluña, Madrid, Castilla León...) lo que ha supuesto un aumento cuantitativo en la oferta de los lotes de vacunas antigripales en estos territorios.

# CONCLUSIONES

La memoria elaborada acerca de la evolución farmacoeconómica de la vacunación antigripal en España durante el período 2002 – 2007, su evolución interanual y su valoración comparativa tanto en adjudicación de dosis a diferentes compañías farmacéuticas, como el estudio de sus costes nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. El estudio poblacional realizado en nuestro trabajo permite monitorizar la dinámica seguida por la población española a lo largo de seis años, en donde se observa el progresivo envejecimiento de la población española mayor de 65 años, que asciende desde 7.169.439 habitantes en 2002 hasta los 7.531.826 habitantes en 2007 representando un incremento del 5% durante el mismo.
2. La evolución demográfica de la población extranjera con respecto a la española en el período analizado, pone de manifiesto que la incorporación de inmigrantes es un fenómeno demográfico de relevancia y que alcanza el 10% de la población absoluta en España durante el año 2007.
3. El patrón de consumo de vacunas antigripales durante el período 2002 - 2007, revela que el número de dosis adjudicadas públicamente asciende de 6.185.404 dosis en la temporada 2002 / 03 hasta los 8.745.828 dosis en la temporada 2007 / 2008, lo cual supone un aumento de 41 % en el quinquenio analizado.

4. Los datos de consumo y facturación posicionan a España entre los cuatro países europeos con mayor número de dosis de vacunas antigripales distribuidas por cada 1000 habitantes.
5. Se observa un destacado incremento presupuestario en el coste farmacéutico destinado a financiar las campañas de vacunación antigripal; oscilando desde el año 2002 en el que se invirtieron 28.285.523 € en las mismas hasta los 48.223.478 € en el año 2007, lo cual se tradujo en un incremento del 41,5 %
6. Se ha podido constatar que la distribución en dosis y el potencial de mercado de la vacunación antigripal es un 85 % público a todos los efectos, existiendo pequeños nichos de mercado para actividad empresarial privada y para la prescripción impulsada desde oficina de farmacia.
7. El precio medio por dosis de vacuna antigripal se ha incrementado en 1,08 € (equivalente a un 29%) durante el período de estudio debido fundamentalmente a la introducción de lotes específicos de formulaciones antigripales con adyuvante que ha generado un incremento en el coste.

8. El resultado de la comparación de los criterios económicos entre las diferentes CC.AA permite documentar una amplia variabilidad conceptual en el uso de este criterio rector como máximo exponente para la adjudicación, teniendo en cuenta que las vacunas son iguales para todos los territorios y no sufren ningún cambio en cualquiera de sus características técnicas.
  
9. Se evidencia una escasa uniformidad en los criterios rectores por CC.AA existiendo una notable dispersión geográfica de los mismos, observándose considerables diferencias en cuanto al número y la ponderación de éstos.

# BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Achievements in public health, 1990-1999: impact of vaccines universally recommended for children. United States 1990-1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 48:243-248.
2. Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine* 2003; 21:596-600.
3. Andrus J.K. Vaccinology and immunization. Accedido: junio 2003. Disponible en: <http://epibiostat.ucsf.edu>.
4. Rodríguez Torres A., Castrodeza J., Ortiz de Lejarazu R. Vacuna Antigripal Cap.17 de Salleras L. *Vacunaciones Preventivas*. Ed. Masson 2002:331-332.
5. De Juanes Pardo J.A, De la Epidemia a la Pandemia. Ed. ASFORISP 2007:17-20.
6. Skehel J., The Discovery of Human Influenza Virus and Subsequent Influenza Research at the National Institute for Medical Research, in Oldstone M.A., *Microbe Hunters: Then and Now*, Bloomington, Illinois, 1996:205-210.
7. Oldstone M.A., *Virus, Pestes e Historia*. Cap. Virus influenza. Fondo de Cultura Económica. México, 1998:230-235.
8. Smith W., Andrews C.H., Laidlow P. et al, A Virus Obtained from Influenza Patients, *Lancet* 1933; 1:66.
9. Murphy B., Webster R.G., Orthomyxovirus, en *Fields' Virology*, Filadelfia 1996: 1397-1446.

10. Kilbourne ED. A race with evolution a history of influenza vaccines. En Plotkin SA, Vacunas ed. Española. Cap. Breve historia de las vacunas Ed. AWWE S.L; 2004: 6-8.
11. Smith W.The complement fixation reaction in influenza. Lancet 1936 ; 2:1256-1259.
12. Francis T Jr., Magill TP. Vaccination of human subjects vaccinated with the virus of human influenza. Proc Soc Exp Biol. Med 1936; 33:604-606.
13. Smorodintsev AA, Beare A.S, Bynoe M.L et al. Investigation in volunteers infected with the influenza virus. Am J Med Sci 1937; 194:159-170?
14. Francis T, Salk JE, Brace WM. The protective effect of vaccination against epidemic influenza B. J Am Med Assoc. 1946; 131:275-278.
15. Kaplan MW, Webster RG. La epidemiología de la gripe. Invest Ciencia 1978; 17:52-63.
16. Rodriguez Torres A. Epidemiología y Ecología de la gripe A. Valladolid: Server-Cuesta, 1982.
17. Salleras Sanmartí L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. Editorial Masson S.A . Barcelona 1998:344-345.
18. Romero J, Rubio M, Corta! O Pacheco S, Agudo E, Picazo J. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Enfer Infec Microbiol. Clin 1997;15:289-298.
19. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices ( ACIP ) . Recommendations . Prevention and control of influenza . MMWR 2003;52:1-34

20. Salleras L. Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):38-46.
21. Ulmer JB, Valley U, Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Nat Biotechnol* 2006;24:1377-1383.
22. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003;21:1776-1779.
23. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. Editorial MSC. Madrid 2005.
24. St. Spila-Alegiani S., Salmaso S., Rota C.M et al. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines. Results from the Italian SVEVA study. *Vaccine* 1999; 17:1898-1904.
25. De Donato S., Granoff D., Minutello M et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*, 1999; 17:3094-3101.
26. Claas EC, Osterhaus AD, Van Beek R. et al. Human influenza A (H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-477.
27. Ito T, Couceiro JN, Kelm S et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol.* 1998 ;72:7367-7373.
28. Kawaoka, Y., Krauss, S., and Webster, R. G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989; 63: 4603-4608.
29. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science.* 1997; 275:1793-1796.

30. Webster R. G., Bean W. J., Gorman, O. T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses in ducks. *Virology* 1992; 84: 268-278.
31. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 129-149.
32. Rodríguez Torres A, Ortiz de Lejarazu R, Castrodeza J. Gripe. En *Medicina Interna de Farreras/Rozman*. Ediciones Elsevier S.A. Madrid, 15ª edición. 2004:2490-2496.
33. Wright PF, Ross KB, Thompson J, Karzon DT. Differing virulence of H1N1 and H3N2 influenza strains. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 814-819.
34. Rott R, Klenk HD, Nagai Y, Tashiro M. Influenza viruses, cell enzymes and pathogenicity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 516-519.
35. Ziegler T, Cox NJ. Influenza viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Sfaller MA, TenoverFC, Tenover RH, editores. *Manual of Clinical Microbiology* 7th ed. Washington, ASM Press, 1999: 928-935.
36. Bachiller Luque MR, Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez Torres A. Aislamiento del virus de la gripe y Atención Primaria. *Medicina Clínica (Barc)* 1990; 95: 716.
37. Eiros Bouza JM, Martínez P, Ortiz de Lejarazu R. Procesamiento de muestras clínicas para el análisis microbiológico. *Técnicas de Laboratorio* 1998; 229: 117-123.
38. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Hernández B, Rodríguez Torres A. Gripe: de la etiología a la terapia. *Forhos* 2000; Vol 3: 13-19.

39. Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Gracia Ahufinger I, Bachiller Luque MR, Vega Alonso T. Diagnóstico y prevención de la Gripe en la edad pediátrica. *Pediatría Rural y Extrahospitalaria* 2005; 35: 283-284.
40. Moreno Hernández ML. Vigilancia de la Gripe basada en redes de médicos centinela y laboratorios de Gripe. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid. 2006.
41. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A. et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones víricas respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:168-177.
42. Morens DM, Rash VM. Lessons from a nursing home outbreak of influenza A. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 275-280.
43. Klimov A, Simonsen L, Fukuda K, Cox N. Surveillance and impact of influenza in the United States. *Vaccine* 1999; 17: 42-46.
44. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17: 3-10.
45. Kohn MA, Farley JA, Sundin D, Tapia R, McFarland LM, Arden NH. Three summertime outbreaks of influenza type A. *J Infect Dis* 1995; 172: 246-249.
46. Ziegler T, Cox NJ. Influenza viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Sfaller MA, TenoverFC, Yolken RH, editores. *Manual of Clinical Microbiology* 7th ed. Washington: ASM Press, 1999: 928-935.
47. Baker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 798 - 813.

48. Treanor JJ. Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2060-2085.
49. Rodríguez-Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003: 331-362.
50. Tam TWS. Preparing for influenza epidemics and pandemics in the new millennium. Can J Public Health 1999; 90: 293-295.
51. WHO. Influenza vaccines. Recommendations for the use of inactivated influenza vaccines and other preventive measures. Wkly Epidemiol Rec 2000; 75: 281-288.
52. Collins SD. Review and study of illness and medical care with special reference to long-time trends. Publ Health Monogr 1957; 48: 1-86.
53. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. World Health Organization: Geneve, 2000, WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
54. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004- 2005 season. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79: 88-92.
55. Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2003-2004. Sistemas centinela. Boletín Epidemiológico Semanal 2004; 12: 113-114.
56. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Arts 38 - 41
57. Salleras L, Dominguez A, Prats G. Control of serogrup C meningococical disease by mass vaccination in Catalonia. Vaccine 1999;17:556-560.

58. Salleras L, Calendario de vacunaciones sistemáticas. En Salleras L, editor. Vacunaciones Preventivas 2º Ed Masson, Barcelona, 2003: 91-103.
59. Salleras L. El futuro del calendario vacunal . Vacunas , 2003, 4: 42-53.
60. Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. Cap. Vacuna Antigripal. 2º Ed. Masson Barcelona, 2003: 346-348.
61. Vaqué J. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Salleras Sanmartí LI, editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona: Masson, 1998; 57-65.
62. Guérin N. Assessing immunization coverage: how and why? Vaccine 1998; 16: 81-83.
63. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. Vaccines 3ºed W.B. Saunders, Filadelfia, 1999: 1-12.
64. LeBaron CW, Chaney M, Baughman AL, Dini EF, Maes E, Dietz V. Impact of measurement and feedback on vaccination in public clinics, 1998-1994. JAMA 1997; 277: 631-635
65. Villalbí JR, Díez E, Foz M, Grauges D, Rovira G, Massip M. Vaccinal coverage at 2 years of age in a socially disadvantaged urban area. Aten Primaria 1992; 9: 154-156.
66. Curwen M, Dunnell K, Ashley J. Hidden influenza deaths. BMJ 1990; 300: 896.
67. Kroneman M, Paget WJ, van Essen GA. Influenza vaccination in Europe: an inventory of strategies to reach target populations and optimise vaccination uptake. EuroSurveill. 2003;8:130-138.
68. Ambrosch F, Fedson D. Influenza vaccination in 29 countries. An update to 1997. Pharmaeconomics 1999;16:47-54.

69. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ed. MSC, Madrid, 2006.
70. Organización Mundial de la Salud. FluNet. Disponible en <http://gamapserver.who.int/GlobalAtlas/home.asp>
71. Informe del Programa de Vigilancia de la Gripe 2004/2005. Red de médicos centinelas de Castilla y León. Centro Nacional de Gripe. Disponible en <http://jcy.l.es/gripe>
72. Wood JM. Standardization of inactivated influenza vaccines. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. Textbook of Influenza. Blackwell Science , New York, 2000:333-345.
73. Comité para Productos Medicinales de Propiedad (CPMP). Anotación para orientar sobre la armonización de requisitos para las vacunas de la gripe. CPMP/BWP/214/96.
74. Betts RF, Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett JE, et al. Principles and practice of infectious diseases. 4 ed. Churchill Livingstone , New York :, 1995; vol.2 :1546-1563.
75. Hobson D, Curry DL, Beare AS et al. The role of serum haemagglutination inhibition antibody in protection against challenge infection with A2 y B viruses. J Hyg , 1972 ; 70: 767-777.
76. Govaert ME, Sprenger MJW , Dinant GJ et al. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. Vaccine 1994 12: 1185-1189.

77. Potter CW, Jennings R, Maclares C et al. A new surface antigen adsorbed influenza virus vaccine. II studies in a volunteer group. *J Hyg (Camb)* 1975; 75: 353-362.
78. Puig-Barberá J, Márquez CS. Efectividad de la vacunación antigripal en los ancianos. Una revisión crítica de la bibliografía. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 645-648.
79. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20:1831-1836.
80. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-527.
81. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001269.
82. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000364.
83. WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002; 28:230-9.
84. Centers for Disease Control and Prevention and Control of Influenza. Part I Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45:1-23.

85. Bernard M, Nuñez JC, Castillo O, Gonzalez MC, García B. Reacciones adversas con diferentes tipos de vacunas antigripales. *Med Clinica ( Barc)* 1996; 106: 11-14.
86. Rentero DB, Tenia JM, Sabater A, Pérez B, Zanón V. Comparación de las reacciones adversas a las vacunas antigripales de virus fraccionados y de antígenos de superficie. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 463-468.
87. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan –Bolyai JZ et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States , 1976-1977. *Am J Epidemiol*, 1979;110:105-123.
88. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*, 1998;339:1797-1802.
89. Ulmer JB. Influenza DNA vaccines. *Vaccine* 2002; 20 (suppl 2): 574-576.
90. Johansson BE, Price PM, Kilbourne ED. Purified influenza virus hemagglutinin and neuraminidase produced in insect larvae by baculovirus recombinants. *Vaccine* 1995; 13: 841-845.
91. Maassab HF, De Border DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine* 1985; 3: 355-369.
92. Wright PF, Johnson PR, Karzon DT. Clinical experience with live, attenuated vaccines in children. In Kendal AP, Patriarca PA (eds). *Option for the control of influenza*. Alan R Liss , New York, , 1986: 243-253.

93. Directiva del Consejo 2001/83/CEE de 6 de noviembre de 2001, DOCE del 28, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano: artc. 4.3.
94. Directiva del Consejo 89/105/CEE, de 21 de diciembre de 1988, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad: artc 5.
95. Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, BOE de 2 de marzo, sobre reorganización de la intervención de precios de especialidades farmacéuticas de uso humano.
96. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
97. Texto Refundido de la Ley de Contratos para las Administraciones Públicas. Real Decreto Legislativo 2/2000, de 16 de junio. Capítulo V. artc 67.
98. Texto Refundido de la Ley de Contratos para las Administraciones Públicas. Real Decreto Legislativo 2/2000, de 16 de junio. Capítulo V. artc 73
99. Texto Refundido de la Ley de Contratos para las Administraciones Públicas. Real Decreto Legislativo 2/2000, de 16 de junio. Capítulo V. artc 92.3
100. Texto Refundido de la Ley de Contratos para las Administraciones Públicas. Real Decreto Legislativo 2/2000, de 16 de junio. Capítulo V. artc 74
101. Mayo Montero E., Hernandez Barrera V., Sierra Moros MJ. et al . Evolución de las coberturas antigripales entre 1993 – 2001 en España. Análisis por CC.AA . Rev Esp Salud Pública 2004; 78:481-492.

102. Holm M.V, Arrazola P. et al. Evolución de la cobertura de la vacunación contra la gripe en España. Período 2002-2006. *Vacunas* 2007; 2:66-73.
103. Esposito, S., Marchisio, P., Bosis, S. et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine* 2006;24: 629-635.
104. Advisory Committee on Immunization Practices, Smith, N.M., Bresee, J.S., Shay, D.K. et al. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (R: 1-42).
105. Salleras L. Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada. *Vacunas* 2002; 3 ( supl 1 ) : 38-46.
106. Blank P., Schwenkglenks M, Szucs T. Vaccination coverage rates in eleven european countries during two consecutive influenza seasons. *Journal infection*, 2002; 58: 446-458.
107. León Salas B. Los flujos migratorios en España y su aportación demográfica. *Panorama Social* ,2008; 8:8-23.
108. Aballea S.,De Juanes JR., Arrazola p Et al . The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: A model-based analysis for Spain. *Vaccine* 2007; 25: 6900 -6910.
109. Nichol KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine* 1999; 17 (Supl): 47-52.
110. The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997–2003 *Vaccine* 2005; 23: 5133–5143.

111. Jimenez R., Larrauri A., Carrasco P. et al. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50-64 años years. *Vaccine* 2003; 21:3550-3555.
112. Belshe, R.B., Gruber. W.C. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19 (Suppl. 5): S66-71.

