



Enfermedades y vacunas en el menor de un año

INFLUENZA

Objetivos

- Conocer la epidemiología y magnitud de las infecciones producidas por Influenza en la infancia.
- Señalar las características del virus Influenza
- Conocer las vacunas disponibles anualmente
- Señalar los eventos adversos relacionados a las vacunas

Enfermedad:

Aspectos epidemiológicos:

La gripe es una infección vírica que afecta principalmente al sistema respiratorio. Es causada por el virus Influenza tipo A y B, que aparece en brotes de gravedad variable. Las tasas de ataque durante estos brotes pueden ser entre 10 y 40%, durante un período de 4 a 5 semanas. La infección dura generalmente una semana y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, cefalea y malestar general importante, tos seca, dolor de garganta y rinitis.

La mayoría de los afectados se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de recibir tratamiento médico. Sin embargo, en niños pequeños, personas de edad y personas aquejadas de otras afecciones médicas graves, la infección puede conllevar graves complicaciones de la enfermedad subyacente, provocar neumonía o causar la muerte

En el último siglo emergieron cepas pandémicas de virus influenza: en 1.918 la gripe española, en 1.957 la gripe asiática, en 1.968 la gripe de Hong Kong y en el año 2.009 la causada por virus influenza H1N1 (gripe porcina).

Los brotes anuales de influenza se asocian claramente a un aumento en la morbilidad y en la mortalidad, expresada como exceso de neumonía, de hospitalizaciones y muertes asociadas a influenza. Las tasas más elevadas de ataque ocurren en la edad escolar.



Entre 20 y 45% de los niños adquiere la infección cada año, comparado con 10-20% de la población adulta. Los niños pueden ser considerados los principales transmisores de la influenza en la población.

Las mayores tasas de morbilidad se presentan en ciertos grupos de riesgo integrados por adultos mayores, lactantes, pacientes inmunocomprometidos, embarazadas y portadores de enfermedades crónicas. Según la Organización Mundial de la Salud, las epidemias causan cada año 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes.

En los climas templados, las epidemias se producen durante el tiempo más frío. En regiones de clima tropical los brotes no son tan claros y puede presentarse en cualquier época del año.

La gripe se transmite de persona a persona por contacto directo, por vía aérea o a través de objetos contaminados con secreciones respiratorias: Es muy contagiosa, especialmente en comunidades cerradas. El período de incubación es de 3 a 5 días (se estima un rango de 1 a 7 días). El período de contagiosidad se establece desde un día antes a 7 días después del comienzo de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, mialgias y tos, síntomas que pueden ser ocasionados por otros virus respiratorios (ej: sincitial respiratorio, adenovirus) determinando un cuadro de enfermedad tipo influenza que se define por la aparición de fiebre (superior de 38°C), tos ó dolor de garganta y ausencia de otras causas que lo justifiquen.

La infección por influenza puede presentarse como un síndrome clínico similar al de resfrío común, faringitis, laringitis, traqueobronquitis, bronquiolitis ó neumonía. Habitualmente es una enfermedad leve autolimitada pero puede presentarse como neumonía severa con falla respiratoria y muerte. Durante la pandemia del año 2009 se observaron en el 38% de los casos vómitos ó diarrea. El principal motivo de internación fue la enfermedad respiratoria grave (50%) ocurriendo la mayoría en los pacientes con comorbilidad.

Agente etiológico:

Los virus de la gripe evolucionan constantemente por mecanismos de cambio y variaciones antigénicas mayores y menores. Las variaciones continuas circulantes permiten que nuevas variantes escapen a la inmunidad adquirida del virus con la consecuente morbilidad y mortalidad.



Los virus influenza pertenecen a la familia de los Orthomyxovirus, son virus RNA, tienen forma redondeada u ovalada, un tamaño entre 80 a 120nm, están cubiertos por una envoltura con espículas, formadas por glicoproteínas de superficie, que son específicas de cada cepa y están enclavadas en una membrana lipídica ubicada sobre una capa de proteína M que rodea al genoma.

Existen tres tipos antigénicos A, B y C. Se diferencian por nucleoproteínas y proteína M. El tipo A causa epidemias y pandemias en humanos y animales. El tipo B causa epidemias leves y afecta solo a humanos (principalmente niños). El tipo C no causa epidemias, produce casos esporádicos en humanos.

Los virus de influenza A son categorizados en subtipos porque poseen en la envoltura dos tipos de glicoproteínas con capacidad antigénica: hemaglutinina (H1, H2, H3) y neuraminidasa (N1 y N2). La hemaglutinina participa en la absorción y fusión del virus a la célula y la neuraminidasa facilita el egreso y la diseminación de nuevas partículas virales.

En el transcurso del tiempo los virus de influenza sufren modificaciones en la estructura genética de la hemaglutinina y neuraminidasa dando origen a virus antigénicamente diferentes. Hay dos tipos de cambio:

- Variaciones mayores (shift): sólo para el tipo A, ocurren cada 10 años o más. Hay un cambio total en la hemaglutinina o la neuraminidasa o en ambas, dando como resultado un virus diferente para el cual la población no tiene inmunidad; se asocia con la presentación de pandemias.
- Variaciones menores (drift) son cambios menores que ocurren en forma constante en los virus influenza A y B. La población tiene inmunidad parcial, y son éstas las que ocasionan epidemias estacionales en diferentes regiones. En ellas se basa la recomendación para la preparación de las vacunas cada año.

Agente inmunizante:

Por más de sesenta años se cuenta con vacunas contra la influenza. En este largo período la experiencia obtenida ha demostrado su seguridad y eficacia. En poblaciones con riesgo de complicaciones graves, es bien sabido que la vacunación reduce los ingresos hospitalarios y las muertes. Por tanto, la vacunación es la piedra angular de la prevención de influenza.

Dado que los virus de influenza evolucionan constantemente, las vacunas se producen cada año y su composición se basa en las cepas más importantes de virus que se han identificado, gracias al sistema de vigilancia mundial.



La vacuna antigripal es una herramienta que sirve para proteger de la enfermedad en forma total ó parcial a quien la recibe; además contribuye a limitar la circulación viral en la comunidad.

Existen dos tipos de vacunas contra la influenza:

- vacunas inactivadas: las de mayor uso en el mundo, son de aplicación parenteral. Son las que se utilizan en Argentina.
- una vacuna viva atenuada de administración en spray nasal, sólo en uso en algunos países.

Debido a la variación antigénica del virus, la vacunación debe repetirse anualmente. Para ello, la Organización Mundial de la Salud cada año entrega las recomendaciones de las tres cepas que debe incluir la vacuna para el Hemisferio Norte y para el Sur. Estas corresponden a dos cepas de influenza A y una cepa de influenza B que han sido las de mayor circulación durante las temporadas previas. Esta información es recopilada por una red de centros centinelas distribuidas por todo el mundo. Excepcionalmente, el año 2010 se elaboraron vacunas monovalentes de la cepa A H1N1 pandémica.

La vacuna para el Hemisferio Sur año 2018, vario en dos cepas respecto del año anterior y está compuesta por tres cepas:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus
- B/Phuket/3073/2013-like virus

Las vacunas influenza tradicionalmente se elaboran en embriones de pollos (huevos), y contienen 15 µg de HA de las cepas definidas por la OMS. La producción tradicional en huevos conlleva una limitación de costo, tiempo y espacio para su producción. Con el fin de potenciar la respuesta inmune en huéspedes particulares (como ancianos, enfermos renales crónicos en diálisis, inmunodeprimidos y niños pequeños), se ha incorporado adyuvantes a algunas vacunas inactivadas.

Las vacunas inactivadas contienen virus fraccionados (vacunas split) o subunidades purificadas de HA y NA (vacunas de subunidades). Ya no se utilizan vacunas inactivadas de virus completo.

Los niños entre 6 meses y 8 años (inclusive) que nunca fueron vacunados previamente requieren dos dosis con intervalo de 4 semanas (si no hubiera recibido anteriormente dos dosis de vacuna antigripal) para desarrollar respuesta sérica óptima. Los menores de nueve años que hubieran recibido dos dosis de vacuna antigripal anteriormente, deberán recibir solo una dosis.



La eficacia y efectividad de la vacuna depende de la edad y el estado inmunitario de la persona, de la similitud de las cepas de la vacuna con las cepas de virus circulantes.

La seroprotección se obtiene generalmente en 2 a 3 semanas. La duración de la inmunidad después de la vacunación a las cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas a las contenidas en la vacuna varía, usualmente es de 6 a 12 meses. La inmunidad conferida por un subtipo dado proporciona poca o nula inmunidad contra otros subtipos. La respuesta a la vacuna puede ser menor a la esperada en pacientes sometidos a terapia con agentes inmunosupresores. En el caso de menores de 9 años que se vacunen por primera vez, se producen títulos protectores a partir de las dos semanas de aplicada la segunda dosis.

En personas sanas la vacuna inactivada protege el 70 a 90% de los individuos vacunados. Este es uno de los motivos por el cual las personas con indicación de recibir la vacuna antigripal deben vacunarse anualmente. Además, se debe considerar las variaciones antigénicas anuales del virus. También se recomienda vacunar de manera intensiva antes del período que concentra la más alta carga de enfermedad por influenza, alcanzando altas coberturas de vacunación en una campaña única. La vacuna contra la influenza se debe seguir ofreciendo a los que no recibieron la vacuna, a través de los servicios de salud de rutina durante la temporada de influenza.

Indicaciones:

Si bien la infección por virus influenza afecta a todas las edades y condiciones, el uso programático de la vacuna se ha restringido por motivos económicos, disponibilidad y costo beneficio, a las poblaciones más vulnerables de enfermar, tener complicaciones y eventualmente fallecer a causa de ella. Es así, que muchos países administran la vacuna en forma de programas gratuitos dirigidos a los grupos de riesgo, que incluyen lactantes a partir de los 6 meses, mayores de 60 años, personal de salud, embarazadas, personas con enfermedades crónicas y pacientes institucionalizados.

Los grupos de riesgo han sido definidos considerando que presentan mayor riesgo de hospitalizarse por influenza, de sufrir complicaciones derivadas de la infección y, en algunos casos, de fallecer como resultado de ella. La vacunación del personal de salud es altamente recomendada para prevenir la transmisión a los pacientes y preservar al personal en la época de mayor número de consultas e internaciones por ETI (Enfermedad Tipo Influenza).



En Argentina por Resolución Nacional N° 35, en el año 2011, ingresa al Calendario Nacional la vacuna antigripal, con lo cual la vacunación tiene carácter gratuito y obligatorio para los siguientes grupos:

- Embarazadas (en cualquier trimestre del embarazo)
- Puérperas con bebés de 10 días de vida (no vacunadas durante el embarazo)
- Niños de 6 a 24 meses
- Personal de salud
- Personas con factores de riesgo (*) de entre 2 a 64 años
- Todos los mayores de 64 años, tengan ó no factores de riesgo.
- Convivientes de personas de mayor riesgo de complicaciones con el virus influenza.

Las personas con indicación de vacunación antigripal incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación, no requerirán orden médica, y se vacunarán sin importar el seguro social que tengan. En cuanto requerirán orden médica las personas de 2 a 64 años que tengan algún factor ó condición de riesgo.

(*) Grupos de riesgo:

- Enfermedades respiratorias: enfermedad respiratoria crónica (hernia diafragmática, enfermedad obstructiva crónica, enfisema congénito, displasia broncopulmonar, traqueostomizados, bronquiectasia, fibrosis quística) y asma moderada / grave.
- Enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías, cardiopatías congénitas.
- Inmunodeficiencias congénitas ó adquiridas
- Pacientes oncohematológicos y trasplantados
- Otros: obesos con IMC ≥ 40 ; diabéticos; insuficiencia renal grave; retraso madurativo severo en menores de 18 años; síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares y malformaciones congénitas; tratamientos con AAS en menores de 18 años, convivientes ó contactos estrechos con pacientes oncohematológicos ó con menores de 6 meses.



Durante el año 2018, como en los años anteriores desde su incorporación a Calendario, el propósito de la vacunación antigripal durante la temporada es reducir las complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas ocasionadas por el virus de Influenza en la población de riesgo en Argentina.

El objetivo es lograr coberturas mayores o iguales al 95% en esta población objetivo.

En este año la recomendación del Ministerio de Salud de la Nación Argentina es vacunar con dos dosis de vacuna antigripal (con intervalo de 4 semanas) a los niños hasta 8 años inclusive (hasta los 24 meses todos por calendario, los mayores de esa edad según si presentan factores de riesgo), que nunca hubiesen recibido la vacuna antigripal. Los niños que la hubiesen recibido sus dos primeras dosis, en años previos, recibirán una sola dosis durante el año 2018.

Una consideración especial merece el hecho que desde el año 2015, el Ministerio de Salud de Argentina recomienda vacunar a puérperas en los primeros diez días luego del parto; y enfatizar la vacunación durante el embarazo, que puede realizarse en cualquier trimestre. Las embarazadas presentan mayor riesgo de enfermedad grave y muerte; además de tener complicaciones como muerte fetal ó neonatal, parto prematuro y bajo peso al nacer del bebé. La transferencia de anticuerpos de la madre vacunada al bebé durante el embarazo, protege al recién nacido en sus primeros meses de vida.

La vía de administración de la vacuna antigripal es intramuscular, en muslo para niños menores de 1 año y en deltoides para mayores. Puede utilizarse subcutánea profunda en personas con trastornos de coagulación.

Se puede administrar con otras vacunas actualmente en uso, en sitios diferentes de aplicación. Tener en cuenta no perder oportunidades de vacunación en los grupos identificados de mayor riesgo. Los niños menores de 2 años pueden coincidir con la aplicación de otras vacunas de Calendario ó simplemente es una ocasión para chequear esquemas en niños y eventualmente completarlos si es necesario. En embarazadas aplicar, a partir de la 20ª semana de gestación, la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa). En mayores de 65 se puede verificar el estado de vacunación con vacuna antineumocócica y antitetánica por ejemplo.

El inicio de la inmunización de cada año se da una vez que está disponible la vacuna (habitualmente en marzo) y la finalización depende de la epidemiología de las ETI durante el año en curso y de la circulación viral. Se debe considerar los beneficios que brinda la vacunación oportuna, es decir lograr inmunizar a la población antes de que exista la mayor posibilidad de enfermar.



La vacuna debe conservarse de 2 a 8°C en la parte central de la heladera, considerando el monitoreo apropiado de la cadena de frío dentro del refrigerador (control diario, con distribución adecuada de los insumos y conservantes de frío)

Recientemente se ha licenciado una vacuna inactivada de administración intradérmica, indicada para ancianos y para sujetos con alteraciones en la coagulación o terapia anticoagulante en quienes se contraindican las inyecciones intramusculares. No disponible desde el Programa Nacional de Inmunizaciones de Argentina

Efectos adversos:

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas a la vacuna inactivada incluyen dolor, eritema, edema e induración en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, mialgias, disminución del apetito, decaimiento. Suelen ser de baja cuantía y autolimitadas generalmente a las primeras 48 horas de la administración.

Los niños menores de 2 años experimentan fiebre posterior a la vacuna en 10-35%. En edades posteriores la frecuencia de fiebre post vacuna va disminuyendo.

Se pueden tomar algunas medidas preventivas, en cada aplicación de cualquier vacuna, para disminuir la posibilidad de que se presenten ESAVI, principalmente debidos a errores programáticos:

- Leer atentamente los prospectos para conocer la vacuna a aplicar
- Reconstituir las vacunas con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas
- Revisar la fecha de vencimiento, el lugar correcto de inyección y vía de administración en cada vacuna
- Conservar la cadena de frío, no guardar las vacunas con otros medicamentos, sustancias u objetos dentro de las heladeras
- Utilizar los insumos apropiados para la vacunación
- Verificar las reacciones luego de 30 minutos de la aplicación de la vacuna
- No mezclar diferentes vacunas en una misma jeringa
- Informar sobre los efectos posibles luego de la vacunación. Notificar ESAVI
- Descartar de modo apropiado todos los elementos usados en la vacunación

Las reacciones de hipersensibilidad (ej urticaria, edema angioneurótico, asma, anafilaxia general) son raras pero pueden presentarse, así con vacunas u otros medicamentos. La anafilaxia post vacunación es muy rara, con una tasa de 1 - 10/1.000.000 dosis aplicadas y se presenta, con mayor frecuencia, en la primera hora post vacunación. Lo importante



en estas situaciones es estar preparado para enfrentar la situación y derivar oportunamente al paciente.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica aguda relativamente rara (ocurren anualmente entre 1 y 2 casos por cada 100.000 personas), en el cual el diagnóstico etiológico es dificultoso. No obstante, se ha encontrado asociación causal con ciertas enfermedades infecciosas, como la enfermedad diarreica aguda por *Campylobacter jejuni*. Con la evidencia actual no se ha podido demostrar una asociación causal entre la vacuna antigripal y el SGB. No obstante se recomienda valorar el riesgo antes de vacunar a una persona que tenga el antecedente de haber presentado este síndrome.

La vacuna inactivada está contraindicada en menores de 6 meses y personas con historia de reacciones alérgicas graves o anafilaxia al huevo, a componentes de la vacuna o a dosis previas de la vacuna. Las manifestaciones alérgicas menores al huevo no constituyen contraindicación a su uso.

Se recomienda la notificación e investigación de los ESAVI, con el objeto de optimizar la calidad de la vacunación.

A partir del año 2010 se observó un aumento en la sensibilización de la notificación de ESAVI, a partir de la vacunación contra Influenza A H1N1. La investigación de los ESAVI es importante y debe ser oportuna para brindar respuesta a situaciones críticas y rumores. El análisis de los eventos demostró un perfil adecuado de seguridad de la vacunación antigripal.

Tabla: Notificación de ESAVI de vacuna antigripal en Argentina desde 2011 a 2017



	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Dosis aplicadas	4.936.090	4.442.724	5.505.674	4.463.457	5.302.826	5.936.357	5.303.859
ESAVI notificados/tasa*	72/1,46	44/0,99	101/1,83	91/2,04	92/1,73	65/1,09	72/1,35
ESAVI relacionados a la vacuna/tasa*	54/1,09	35/0,78	67/1,22	49/1,09	58/1,11	29/0,48	42/0,79
Tasa de eventos graves*	7/0,14	7/0,15	6/0,10	6/0,13	12/0,23	5/0,08	5/0,09
ESAVI en embarazadas/tasa*	0	1/0,27 (leve)	4/1,05 (3 leves, 1 parálisis fláccida ascendente no concluyente)	5/1,42 (errores programáticos y complicaciones)	1/0,27 (SGB - recuperación - dTpa)	3/1,29 (coincidentes)	1/0,25 (leve)

*tasa x 100.000 dosis aplicadas

Fuente: DiCEI-Min Salud Argentina

Los eventos graves son aquellos que potencialmente amenazan la vida, causando daños permanentes, determinando la hospitalización de las personas, o generan incapacidad para trabajar o desarrollar actividades habituales.

Uso de la vacuna en situación de brote y manejo de los contactos:

La vacuna influenza se usa regularmente en forma anual, en los meses previos al brote. Cada país define la temporalidad de ello. La vacunación posterior al inicio del brote si bien tiene menos eficacia, puede proteger ante brotes tardíos u otras cepas que pueden circular más tardíamente. La vacuna ha demostrado eficacia en controlar brotes en instituciones cerradas. La precocidad y la alta cobertura afectarán la eficacia de la medida.



Bibliografía sugerida

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR. 2010;59(RR-8):1-62.

Girard MP, Osterhaus A, pervikov Y, Palkonyay L, Kieny MP. Report of the third meeting on “Influenza vaccines that induce broad spectrum and long-lasting immune responses”, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 3-4 December 2007. Vaccine 2008; 26: 1443-2450.

Harris KM, Maurer J, Kellermann AL. Influenza vaccine – safe, effective, and mistrusted. NEJM 2010; 363: 2183-2185.

Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. NEJM 2007; 356: 685-696.

Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001269.

Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. JAMA. 2000;284:1655-1663.

Amanda Burls, Rachel Jordan Pelham Barton, Babatunde Olowokure, Beverley Wake, Esther Albo and Jeremy Hawker. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable—Is it a good use of healthcare resources?: A systematic review of the evidence and an economic evaluation. Vaccine 2006; 24: 4212-4221.

Ken M Kunisaki and Edward N Janoff. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Review. The Lancet Infectious Diseases 2009; 9: 493.504.

Huleatt JW, Nakaar V, Desai P, Huang Y, Hewitt D, Jacobs, et al. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TLR5 ligand flagellin. Vaccine 2008; 26: 201-214.

Ministerio de Salud de Nacion Argentina- Lineamientos técnicos vacunación antigripal 2017-2018.