

Comunicación

Situación actual de la enfermedad por virus Influenza y su relación con la vacuna antigripal

28 de junio de 2017. SE 26

El 15 de junio el Laboratorio Nacional de Referencia del INEI ANLIS Malbrán para virus respiratorios informó sobre la caracterización de los virus de influenza circulantes en Argentina hasta la SE 23 y su relación con los componentes de la vacuna antigripal

Virus Influenza:

La influenza es una enfermedad de transmisión aérea causada por un virus RNA, perteneciente a la familia Ortomixoviridae. Se conocen cuatro tipos: A, B, C y D. El virus A presenta 18 subtipos, dos de los cuales, A (H1N1) y A (H3N2), circulan en humanos en los últimos años. Los mismos presentan altas tasas de incidencia que alcanzan del 10 al 20 % de la población y la principal complicación es la neumonía. Los grupos que presentan complicaciones por gripe con mayor frecuencia son los mayores de 65 años, menores de 5 años, embarazadas y pacientes con patologías crónicas.

Su elevado **potencial epidémico** se debe a la capacidad para generar variaciones antigénicas eludiendo la respuesta inmune que el hospedador tiene por infecciones previas, posibilitando su emergencia. Los mecanismos que producen estas variaciones son dos:

- El cambio antigénico mayor o “shift” produce una modificación más importante en el genoma viral. Esta variación es exclusiva del virus tipo A como consecuencia de su circulación en diferentes especies animales. Esto puede generar la emergencia de un virus de influenza A con un subtipo diferente de hemaglutinina al circulante en humanos que puede tener potencial pandémico.
- El cambio antigénico menor o “drift”, ocurre en los tres tipos de virus que afectan a los seres humanos (A, B y C). La ARN polimerasa introduce errores durante el proceso de replicación (en el orden de 1:10.000 nucleótidos) del genoma viral. Este mecanismo permite la constante evolución del virus generando las cepas epidémicas dentro de un mismo subtipo.

Dentro de los virus influenza A que circulan en los humanos, los virus del subtipo A (H3N2) presentan una tasa de cambios nucleotídicos superior a los virus A (H1N1). Estos cambios incluso se pueden dar dentro de una misma temporada invernal. Esta característica hace que el componente A (H3N2) de la vacuna antigripal sea actualizado más frecuentemente.

Puede ocurrir en alguna temporada que los virus circulantes se distingan del componente vacunal A (H3N2) y la protección que confiera la vacuna sea parcial, como ya ha pasado en otros años.

El virus de la influenza B presenta 2 linajes antigénicamente distintos (Victoria y Yamagata). Durante el último decenio, la selección del componente B correcto de la vacuna contra la

influenza ha resultado ser particularmente difícil y se han producido desajustes entre la vacuna y las cepas circulantes de virus B durante aproximadamente la mitad de las estaciones.

Situación actual en Argentina:

El Laboratorio Nacional de Referencia para virus respiratorios informó sobre la caracterización de los virus de influenza circulantes en Argentina hasta la SE 23. De esa información se destacan los siguientes puntos:

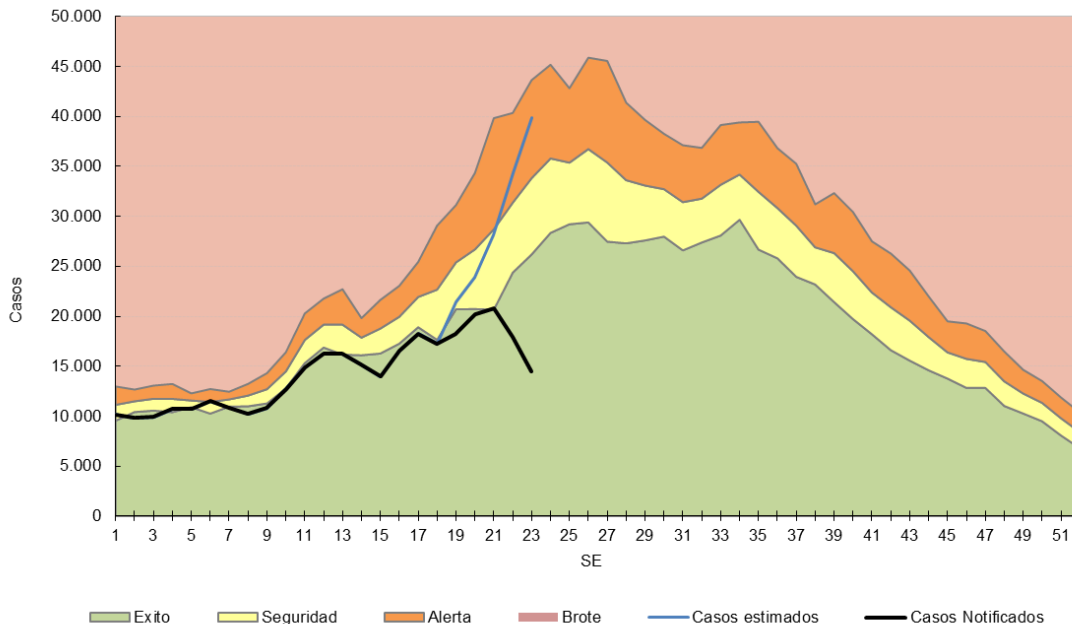
- Los virus de influenza A que predominan en este inicio de la temporada 2017 corresponden al subtipo influenza A (H3N2)
- En el presente período no se detectaron virus A (H1N1)pdm09 en ese laboratorio (se detectaron hasta el momento sólo 4 casos por el Laboratorio del INE Jara de Mar del Plata)
- El componente para virus A incluido en la vacuna actual es A/HongKong/4801/2014, el cual pertenece al clado 3C.2a. Además se incluyen los componentes A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 y B/Brisbane/60/2008 (para el linaje Victoria)
- Todas las cepas argentinas caracterizadas al presente (excepto una detectada a comienzos de año) presentan **cambios antigénicos menores** que las clasifican dentro del clado 3C.2a1, similar a lo ocurrido en el último invierno del hemisferio norte^{i,ii,iii}.
- A la fecha, sólo el 8,85% de las muestras con diagnóstico de Influenza corresponden a virus B, siendo en su mayoría del linaje Yamagata

Vigilancia de influenza^{iv}:

Vigilancia clínica

De acuerdo a las notificaciones recibidas al módulo C2, la curva de casos notificados de ETI para el total país en 2017 hasta SE23, transita en la zona de éxito; con las estimaciones se encontraría en zona de alerta. De acuerdo a las estimaciones y los datos históricos ponderados, el pico estacional podría darse entre las SE24 y 26. En cuanto a la estacionalidad de 2017, la curva de casos y las estimaciones muestran un comportamiento estacional habitual.

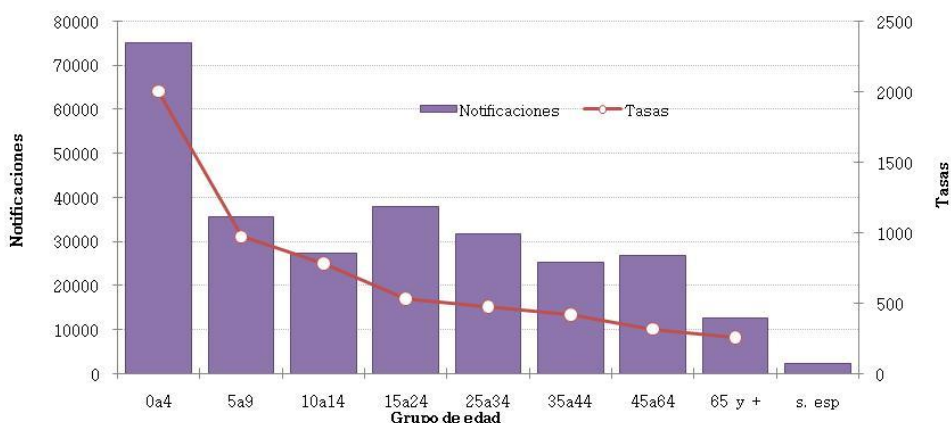
Figura 1: Argentina: Corredor endémico semanal de ETI 2017. Curva de casos y estimaciones hasta la SE23.



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2.

La ciudad de Buenos Aires y las provincias de Jujuy, Catamarca, Formosa, La Rioja, Salta y Tucumán, presentaron corredores en alerta o brote en algunas de las semanas de 2017. En cuanto al análisis por grupos de edad puede observarse que el grupo más afectado es el de los menores de 5 años.

Gráfico 1: Casos y Tasas (x100.000 hab.) de ETI por grupos de edad. Argentina. SE 20 de 2017.



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2.

Vigilancia de virus respiratorios

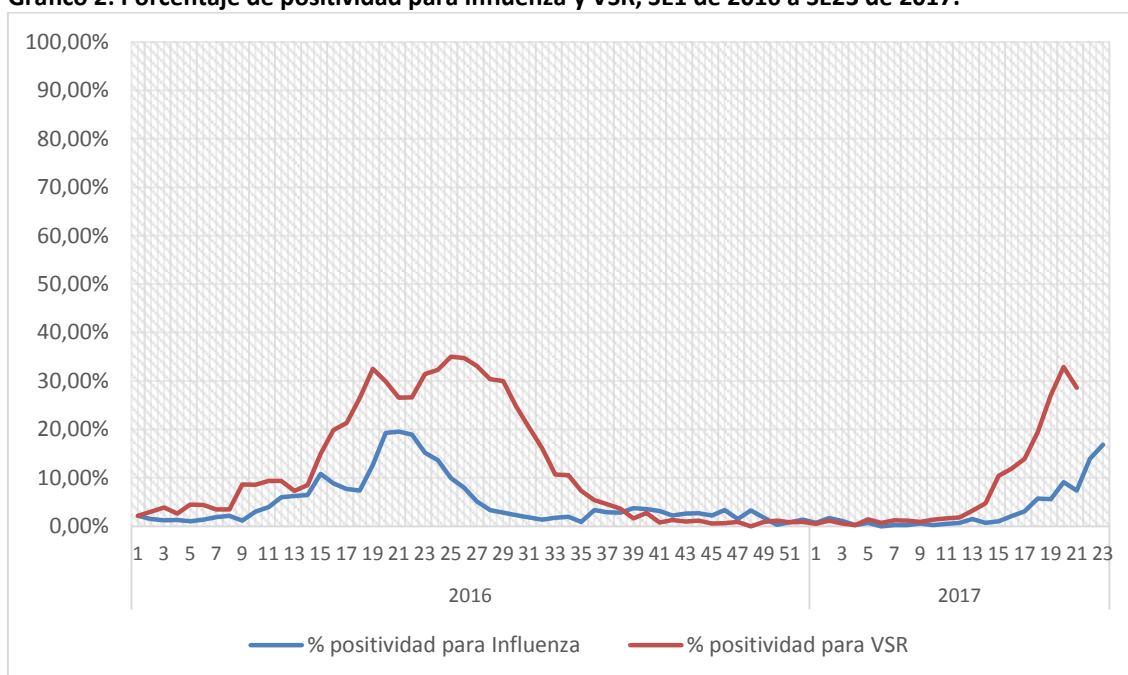
Entre las **SE1 y SE23 de 2017** fueron estudiados para virus respiratorios y notificados 20.089 muestras con 6.602 casos positivos (porcentaje de positividad de 32,9%), considerando pacientes ambulatorios e internados.

Del total de muestras estudiadas, 18.566 correspondieron a pacientes que requirieron hospitalización (especialmente en pacientes pediátricos), con 5.813 resultados positivos, con diagnóstico de **VSR en el 64,39%** (n=3.743). En tanto, 1.523 muestras se analizaron en pacientes ambulatorios con 789 muestras positivas. En este grupo, el 66,67% de los casos corresponden a Influenza (n=526).

Tabla 1: Argentina. Muestras totales analizadas para virus respiratorio en internados y ambulatorios. SE1 a 23 de 2017.

	Muestras analizadas	Muestras positivas	Influenza Total	Influenza A	VSR	% de positividad para Influenza	% de positividad para VSR
Internados	47507	19939	4700	4403	13774		
Ambulatorios	8193	2888	1769	1633	997		
Total 2016	59143	23641	6300	5861	15609	7,94%	21,99%

Gráfico 2: Porcentaje de positividad para Influenza y VSR, SE1 de 2016 a SE23 de 2017.



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA.

Tabla 2: Argentina. Casos y porcentajes de positividad según grupos de edad. SE1 a 23 de 2017.

Grupos de edad (años)	Muestras analizadas	Muestras positivas	% positividad	Distribución de virus respiratorios sobre total de positivos				
				VSR	Influenza	Adenovirus	Parainfluenza	
Menores de 2	10627	3888	36,59%	80,20%	9,93%	5,50%	3,47%	
2 a 64	2 a 14	4765	1089	22,85%	47,38%	30,30%	15,06%	4,78%
	15 a 64	1814	719	39,64%	4,87%	87,62%	2,92%	1,67%
Mayores de 65	1085	542	49,95%	4,24%	93,64%	0,74%	1,48%	

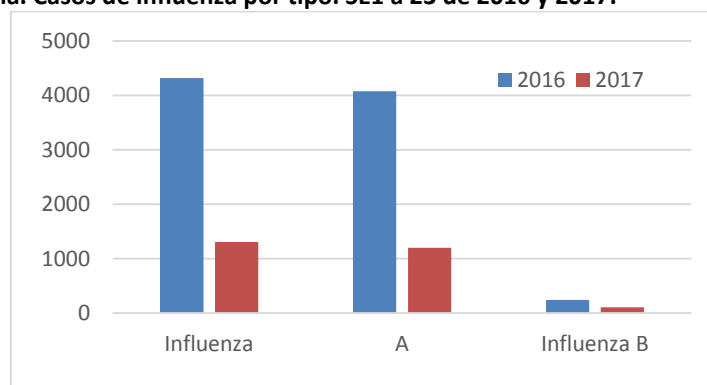
Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA.

Frecuencia y distribución de Virus Influenza

Durante las primeras 23 semanas de 2017 el número de casos con diagnóstico de virus Influenza es inferior al registrado en el mismo período del 2016 (1.943 en 2017 y 4.318 en 2016). Sin embargo, es mayor a la mediana de casos acumulados a la SE23 de los 5 años previos (n=136).

De las 1.943 muestras positivas, 1.771 (91,15%) fueron influenza A y 172 (8,85%) influenza B. Entre las muestras de influenza A, 455 (25,7%) fueron subtipificadas y de estas, 451 (98,8%) se clasificaron como influenza A (H3N2) estacional y 4 (1,2%) fueron clasificados como Influenza A (H1N1)pdm2009 (estos casos son los primeros identificados durante este año para este subtipo, todos residentes de la provincia de Buenos Aires). Con respecto a los casos de influenza B, 42 casos correspondieron al Linaje Yamagata y 2 al Linaje Victoria. En las últimas 5 semanas se verifica un aumento sostenido a expensas fundamentalmente de Influenza A (H3N2) e Influenza B.

Gráfico 3: Argentina. Casos de influenza por tipo. SE1 a 23 de 2016 y 2017.

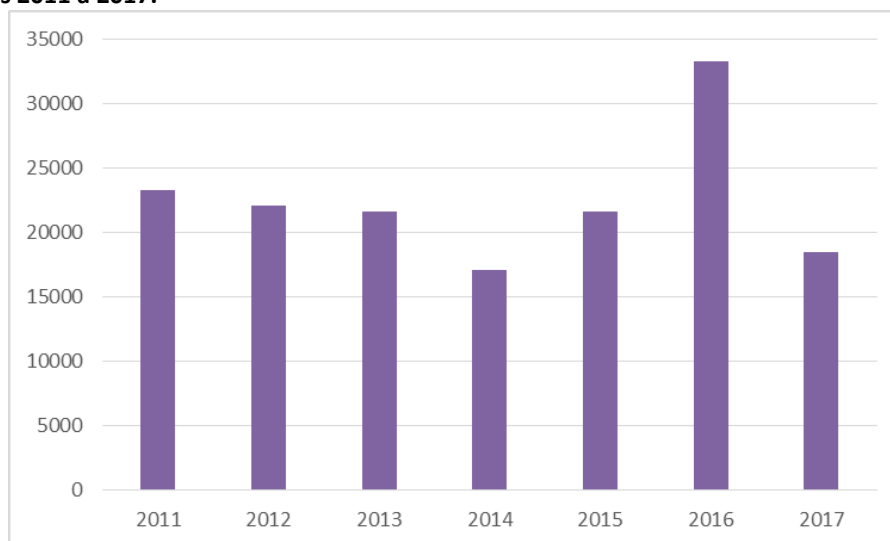


Fuente: SIVILA-SNVS

En el año 2017 hasta la semana 23 la cantidad de casos estudiados para virus respiratorios en pacientes internados notificados al SIVILA es significativamente menor a la de 2016 (en el que el ascenso de casos comenzó tempranamente) y similar a la de años previos (particularmente la de 2015).

Hasta la semana 23 de 2017 se informaron en SIVILA 18.448 casos estudiados para virus respiratorios en pacientes internados, casi el 45% menos que los registrados para el mismo período de 2016 en el que se notificaron 33.250 y un 13% inferior al promedio de los años 2011 a 2015 para el mismo período.

Gráfico 4: Argentina. Muestras analizadas para virus respiratorios en pacientes INTERNADOS. SE1 a SE23. Años 2011 a 2017.



Fuente: SIVILA-SNVS

Internados con diagnóstico de influenza

Con el propósito de dimensionar la proporción de pacientes internados con diagnóstico de Influenza con antecedente de vacuna antigripal, se analizó la base de datos de las notificaciones nominales al SIVILA en función de aquellos casos que tuvieran consignada la condición de vacunado o no vacunado, y se compararon los resultados entre 2016 y 2017. Los resultados de ese análisis fueron que en 2016, el 17,2% estaban vacunados (con vacunación completa o incompleta), mientras que en lo que va de 2017 esa proporción es del 19,2%.

Tabla 3: Argentina. Casos notificados con diagnóstico de Influenza en pacientes internados según condición vacunal. Totales y proporción de vacunados. SE1 a 52 de 2016 y SE1 a 23 de 2017.

	SE 1 a 52 de 2016	SE 1 a 23 de 2017
Casos de Influenza internados con dato de vacuna	1198	381
Casos vacunados	206	73
Casos NO vacunados	992	308
Proporción de casos vacunados	17,2%	19,16

Fuente: SIVILA-SNVS

Fallecidos con diagnóstico de influenza

Durante las SE1 a 23 de 2017 se han notificado 8 casos fallecidos con diagnóstico de influenza, 5 residentes de la CABA (1 vacunado con factores de riesgo), 2 de Buenos Aires (1 pediátrico con vacunación incompleta) y 1 de Río Negro (con factores de riesgo y no vacunado).

Vacuna antigripal:

Dada la naturaleza constantemente cambiante de los virus de la gripe, el Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Respuesta a la Gripe (GISRS) —una red de Centros Nacionales de la Gripe y Centros Colaboradores de la OMS en todo el mundo— hace un seguimiento constante de los

virus circulantes que afectan al ser humano y actualiza la composición de las vacunas antigripales dos veces al año. En febrero informa la composición para el Hemisferio Norte y en septiembre para el Hemisferio Sur.

Anualmente la composición de las vacunas antigripales puede modificarse teniendo en cuenta la información enviada de los diferentes países del mundo con respecto a la circulación, caracterización y estudio de los diferentes tipos virales. La OMS definió para el hemisferio sur la composición actual de la vacuna. A pesar de que las mismas mutaciones detectadas en Argentina también fueron identificadas en el hemisferio norte^{i,ii,iii}, la OMS no cambió la composición vacunal recomendada para el próximo invierno de dicho hemisferio^v.

Para el año en curso, en Argentina, se adquirieron un total de 12 millones de dosis (vacuna antigripal para adultos: 8.700.000; vacuna antigripal pediátrica: 2.000.000; vacuna antigripal destinada al PAMI: 1.300.000). Representando 2 millones por encima de las adquiridas para la estrategia 2016.

La Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles realiza un monitoreo del avance de la estrategia en forma quincenal. De acuerdo al último avance de meta analizado **al día 23/06/2017** con la información notificada por las 24 jurisdicciones se puede informar:

- Se distribuyeron más de 6.600.000 dosis a todo el país
- Se notificaron 3.295.789 dosis aplicadas, lo que representa una utilización del insumo del 50% de las dosis distribuidas a nivel nacional.
- Se alcanzan las siguientes coberturas nacionales de vacunación para las poblaciones contempladas dentro del Calendario Nacional de Vacunación:
 - Personal de Salud: 85%
 - Embarazadas: 57%
 - Niños (6 a 24 meses): 41%
- Se notifican las siguientes dosis aplicadas en grupos de riesgo incluidos en la estrategia como parte de la población objetivo (NO se calculan porcentajes de coberturas en estos grupos):
 - Puérperas: 53.369 dosis
 - 2 a 64 años con factores de riesgo: 1.155.998 dosis
 - Mayores de 65 años: 747.642 dosis

Conclusiones

- La vigilancia clínica y de laboratorio de Influenza y otros virus respiratorios permitió detectar en forma oportuna las características particulares de los virus circulantes hasta el presente.
- Los casos clínicos muestran un comportamiento estacional habitual, no observándose al momento actual, un aumento significativo de la proporción de pacientes vacunados entre los internados con diagnóstico de Influenza (menos del 20% en 2016 y 2017).
- Los hallazgos de mutaciones menores en los virus Influenza A (H3N2) son esperables dadas las características este subtipo de virus. Estos hallazgos fueron también descritos en la pasada temporada del hemisferio norte^{i,ii,iii}.
- Estas mutaciones pueden determinar una efectividad subóptima de la vacuna actual contra los virus Influenza A(H3N2) del subclado 3C.2a1. En estudios recientemente publicados, se indica que la efectividad global de la vacuna ante similares situaciones varió entre 38%-48%^{i,ii,iii}, semejantes a temporadas anteriores donde predominó la circulación de Influenza A (H3N2).

- La recomendación de la Organización Mundial de la Salud para este año tanto en el hemisferio sur como para la próxima temporada del norte fue mantener la misma cepa A (H3N2) en la fórmula vacunal¹.
- La vacuna también protege contra otros tipos y subtipos de Influenza que pueden todavía circular en la presente temporada.

Recomendaciones:

- **Para los equipos de salud:**
 - Es necesario continuar los esfuerzos para lograr coberturas óptimas de vacuna antigripal en los grupos que presentan mayor riesgo para las complicaciones por virus Influenza (embarazadas, niños entre 6 y 24 meses, adultos de 65 años y más, y personas entre 2 años y 64 años con factores de riesgo), con el objetivo de disminuir el riesgo de gravedad y mortalidad por el virus Influenza.
 - Mantener la vigilancia oportuna, regular y de calidad a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud según las normas y recomendaciones vigentes que permita detectar en forma temprana cambios en los patrones de ocurrencia de las enfermedades asociadas con los virus Influenza, así como las características de los virus circulantes (ver, Guía de Vigilancia de las Infecciones Respiratorias Agudas 2017 en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000840cnt-2017-guia-recomendaciones_infecciones-respiratorias-agudas-argentina.pdf).
 - Observar las normas de control de infecciones en los establecimientos de salud.
 - Seguir las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas (especialmente las indicaciones de oseltamivir) emitidas en la presente temporada por el Ministerio de Salud de la Nación (http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000840cnt-2017-guia-recomendaciones_infecciones-respiratorias-agudas-argentina.pdf)
- **Para la población:**
 - Si se encuentra dentro de los grupos en los que está indicada la vacuna y aún no la recibió, acercarse a un vacunatorio. Las personas entre 2 y 64 años que presenten factores de riesgo requieren concurrir con indicación médica.
 - Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón ó higienizarlas con alcohol en gel.
 - Mantener los ambientes limpios y ventilados.
 - Ante la aparición de síntomas (fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar):
 - Consultar precozmente a un servicio de salud
 - No automedicarse ni tomar aspirinas
 - Cumplir las medidas de aislamiento indicadas por el profesional que lo asistió
 - Permanecer en reposo y en el domicilio hasta el alta médica.
 - Limitar el contacto estrecho con otras personas
 - No viajar si se encuentra enfermo
 - No compartir alimentos, vasos ni cubiertos

Referencias

ⁱ Flannery B, Chung JR, Thaker SN, et al. Interim Estimates of 2016–17 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:167–171. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6606a3>

ⁱⁱ Skowronski, Danuta M et al. “Interim Estimates of 2016/17 Vaccine Effectiveness against Influenza A(H3N2), Canada, January 2017.” *Eurosurveillance* 22.6 (2017): 30460.

ⁱⁱⁱ Kissling, Esther, Marc Rondy, and I-MOVE/I-MOVE+ study team. “Early 2016/17 Vaccine Effectiveness Estimates against Influenza A(H3N2): I-MOVE Multicentre Case Control Studies at Primary Care and Hospital Levels in Europe.” *Eurosurveillance* 22.7 (2017): 30464.

^{iv} La información actualizada semanalmente sobre vigilancia de enfermedades respiratorias se encuentra disponible en: <http://www.msal.gob.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>

^v Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/

Laboratorio Nacional de Referencia para virus respiratorios
Dirección de Control de enfermedades Inmunoprevenibles
Dirección de Epidemiología