BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO | N.° 89 - Julio de 2019

Gripe y vacuna antigripal: lecciones aprendidas de la pandemia de 2009 | Dengue: situación mundial, claves de la vacuna y selección de la población objetivo | Notificación breve: Enfermedades transmitidas por mosquitos: nuevo libro gratuito de FUNCEI | Espacio para farmacéuticos: Aspectos destacados de la vacuna contra el VPH

STAFF

Departamento de Epidemiología

Dirección
DR. DANIEL STAMBOULIAN

Coordinación y redacción
DRA. LILIÁN TESTÓN

Edición
LIC. SOLEDAD LLARRULL

Con el aval de FIDEC/FUNCEI

SUSCRIPCIÓN GRATUITA
epidemiologia@funcei.org.ar

MÁS INFORMACIÓN
Twitter: @EpidemiologiaFUNCEI
www.escalainicial.com.ar
Twitter: @escalainicial

FUNCEI
French 3037
C1425AWK, CABA (Argentina)
Tel.: 4809 4242; info@funcei.org.ar
www.funcei.org.ar

FIDEC
2050 Coral Way Suite #407
Miami, Florida 33145
Tel.: 305 854 0075
www.fidec-online.org

Gripe y vacuna antigripal: lecciones aprendidas de la pandemia de 2009

Introducción

La gripe representa una importante proporción de la carga mundial de enfermedad y, así, tiene un gran impacto en la salud pública. En los EE. UU., se le han atribuido costos de 11.200 millones de dólares anuales para el sistema de salud y la sociedad, de los cuales 8000 millones son costos indirectos y 3200 millones son costos directos relacionados con la atención medica[1]. Entre octubre de 2018 y mayo de 2019, los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) estimaron, en el mundo, los siguientes datos cuantitativos sobre la gripe[2]:

- Infecciones: 37,4-42,9 millones.
- Visitas médicas: 17,8-20,1 millones.
- Hospitalizaciones: 531.000-647.000.
- Fallecimientos: 36.400-61.200.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en cuatro géneros: A, B, C y D. Los brotes actuales se deben a los dos primeros, A y B. Estos virus se caracterizan por sus variaciones y cambios con el tiempo. La superficie viral está formada por glicoproteínas contra las cuales el organismo genera anticuerpos. Los cambios en las glicoproteínas que ocurren de año a año constituyen la base sobre la cual se formulan las vacunas.

La formulación de las vacunas se actualiza dos veces al año : en febrero para el hemisferio norte y en septiembre para el hemisferio sur.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) creó una red de vigilancia de la gripe, que comenzó a funcionar luego de la pandemia de 1957, para conocer los virus que circulan y sus características. Se analizan las muestras virales, y los resultados se informan semanalmente al sistema nacional de vigilancia, a la OMS y a la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OMS reúne dicha información, y la formulación de las vacunas se actualiza dos veces al año: en febrero para el hemisferio norte y septiembre para el hemisferio sur.

fidec
Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries.

FUNCEI
FUNDACION CENTRO DE ESTUDIOS INFECTOLOGICOS
PRESIDENTE Dr. DANIEL STAMBOULIAN

Durante 2018, circuló, principalmente, el virus de la gripe A (H1N1) y, en menor proporción, el A (H3N2). También comenzó a circular el virus B en mayor proporción que en años anteriores (linajes Yamagata y Victoria). Por eso, la composición de la vacuna trivalente para la temporada 2019-2020 en el hemisferio sur es la siguiente[3]:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus.
- A/Switzerland/8060/2017 (H3N2)-like virus.
- B/Colorado/06/2017-like virus (linaje B/ Victoria/2/87).

En la Argentina, está disponible la vacuna antigripal cuadrivalente para la temporada 2019, cuya composición agrega un segundo componente B:

- B/Phuket/3073/2013-like virus (linaje B/ Yamagata/16/88).

Además, se vigilan en el mundo otros virus respiratorios que circulan junto con el virus de la gripe: virus sincicial respiratorio, adenovirus y parainfluenza. La vigilancia también se extiende a los antivirales: en 2016, se encontraron tres virus resistentes a oseltamivir, mientras que no se detectaron resistencias ni en 2017 ni en 2018[4].

Lecciones aprendidas de la pandemia de 2009[5]

En la primavera de 2009, surgió un nuevo virus de la gripe A (H1N1). Se lo detectó, primero, en los EE. UU., y se propagó rápidamente por todo el país y por el resto del mundo. Contenía una combinación exclusiva de genes de virus de la gripe que nunca antes se había identificado en personas o animales. Se lo designó *virus de la gripe A (H1N1)pdm09*. Después de diez años, se sigue trabajando para conocer más acerca de la infección, para prevenir la enfermedad y para prepararse para la próxima pandemia.

El virus (H1N1)pdm09 difería considerablemente de los virus (H1N1) que circulaban al momento de la pandemia. Pocas personas jóvenes tenían algún grado de inmunidad (según se detectó por la respuesta de anticuerpos) contra el virus (H1N1)pdm09, pero alrededor de un tercio de los mayores de 60 años tenía anticuerpos contra este virus, probablemente, por la exposición a un virus (H1N1) en algún momento previo de la vida.

Como el virus (H1N1)pdm09 era muy diferente de los virus (H1N1) en circulación, las vacunas contra la gripe estacional ofrecían una menor protección cruzada contra esta infección. Desde el 12 de abril de 2009 hasta el 10 de abril de 2010, los CDC estimaron 60,8 millones de casos de gripe (rango: 43,3-89,3 millones), 274.304 hospitalizaciones (rango: 195.086-402.719) y 12.469 muertes (rango: 8868-18.306) en los EE. UU. a causa del nuevo virus.

A nivel mundial, se estimó que **el 80 % de las personas fallecidas por motivos relacionados con el virus A (H1N1)pdm09 eran menores de 65 años**. Esto difiere en gran medida de una epidemia de gripe estacional típica, durante la cual se estima que entre el 70 % y el 90 % de los decesos corresponden a personas de 65 o más años.

Aunque la pandemia de 2009 **afectó principalmente a niños, jóvenes y adultos de mediana edad**, el impacto del virus A (H1N1)pdm09 en la población mundial durante el primer año fue menos grave si se lo compara con el de las pandemias anteriores. Las estimaciones de mortalidad por gripe pandémica oscilan del 0,03 % de la población mundial durante la pandemia H3N2 de 1968 al 1-3 % de la población mundial durante la pandemia H1N1 de 1918. Se estima que **hasta el 0,01 % de la población mundial falleció por complicaciones respiratorias asociadas con infecciones por el virus (H1N1)pdm09 durante los primeros 12 meses** en que circuló.

La pandemia en la Región de las Américas[2]

En América, **el 60 % de los casos confirmados de gripe A (H1N1) fueron menores de 20 años**, mientras que **las tasas de hospitalización y de mortalidad en adultos jóvenes superaron a las de la gripe estacional.** Se registraron 120.629 casos confirmados por análisis clínicos y 2467 defunciones. Los EE. UU. lideraron la lista de países más afectados, con 43.771 casos y 556 muertes. Los siguieron México (21.857 situaciones y 193 fallecidos), Chile (12.194casos y 130 defunciones), Canadá (10.156 situaciones y 72 muertes); Argentina (8240 casos y 465 fallecidos); Brasil (6592 situaciones y 657 defunciones), Perú (6789 casos y 98 muertes) y Bolivia (1446 situaciones y 21 fallecidos).

Los síntomas más comunes fueron fiebre alta y escalofríos (94% de los casos estudiados), tos no productiva (92 %), dolor de garganta (66 %) y diarrea y vómitos (25 %). Asimismo, se detectó malestar general grave, cansancio y debilidad, y cefalea o mialgias. Los casos graves analizados fueron, predominantemente, personas de 20 a 59 años. De ellas, el 60-80 % presentaban enfermedades asociadas (EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma, diabetes, enfermedades cardiovasculares, obesidad, o cursaban un embarazo. Se incluyó en los grupos de

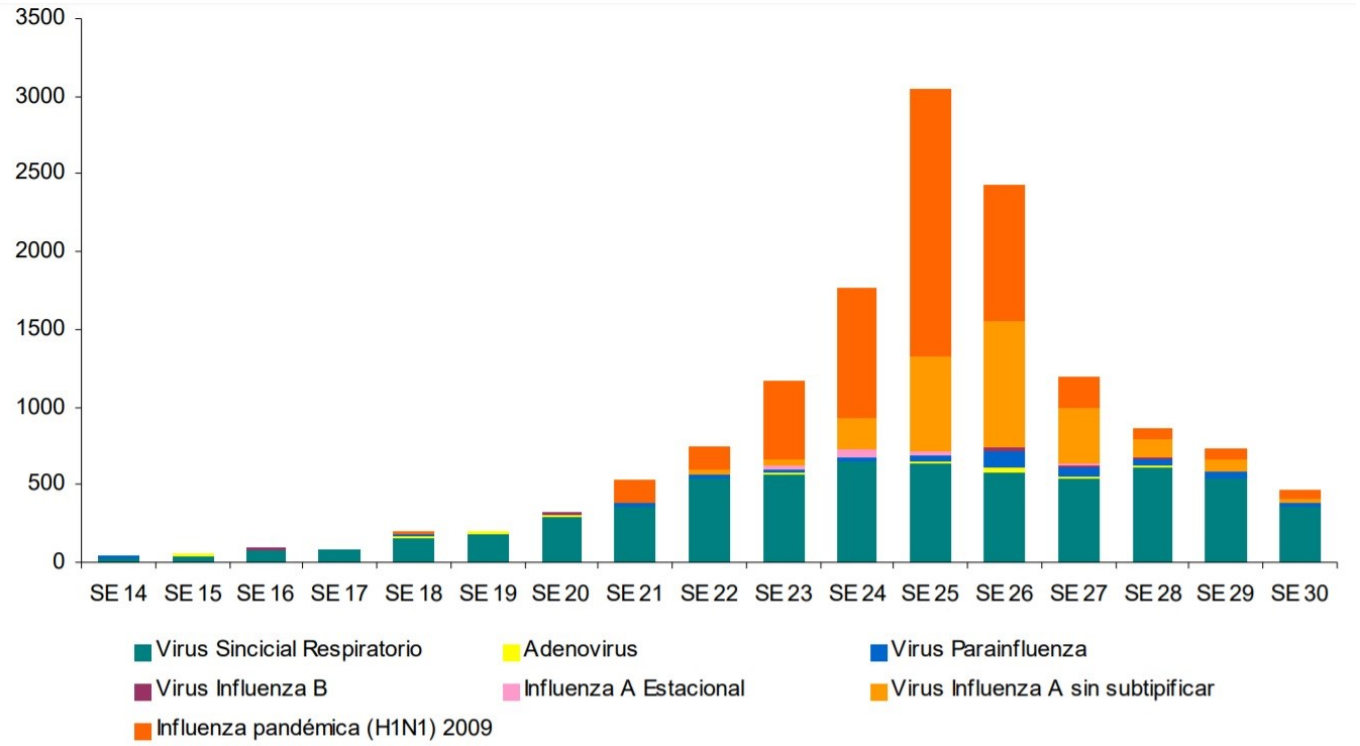


Figura 1. Distribución de virus respiratorios por semana epidemiológica. Argentina, 2009[6].

riesgo a las embarazadas, a las personas con enfermedades crónicas o subyacentes, a los niños pequeños y a las personas inmunodeprimidas.

En la Argentina, la circulación del virus A (H1N1) aumentó a partir de la semana epidemiológica (SE) 23. Se registró un pico en la SE 25 y una disminución posterior desde la SE 28 (Figura 1)[6].

Durante la pandemia, la OPS realizó las siguientes actividades:

- Envío a varios países de expertos en Epidemiología, Virología, análisis de laboratorio, comunicación de riesgos, actualización de las recomendaciones de tratamiento.
- Distribuyó reservas de oseltamivir.
- Movilizó recursos adicionales para hacer frente a la pandemia.
- Brindó apoyo en materia de comunicación, publicaciones y difusión de materiales de la OMS, y para que se adoptaran medidas de salud pública basadas en la situación epidemiológica, en la vigilancia de casos graves y en los cambios genéticos.

El 10 de agosto de 2010, la OMS anunció el fin de la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009. Pero el virus (H1N1)pdm09 sigue circulando como virus estacional y causa todos los años gripe, hospitalizaciones por esta infección y muertes a nivel mundial.

Bibliografía

1. Putri W, Muscatello DJ, Stockwell M, et al. Economic burden of seasonal influenza in the United States. Vaccine. 2018;36 (27):3960-6.
2. OPS Argentina. Gripe A (H1N1): La OPS presentó una retrospectiva de la pandemia. 11 de septiembre de 2009. Disponible en https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=353:gripe-h1n1-ops-presento-retrospectiva-pandemia&Itemid=226.
3. Stamboulian Servicios de Salud. Vacunación antigripal 2019. Disponible en www.stamboulian.com.ar/novedades/vacunación-antigripal-2019/.
4. Baumeister E. Gripe y otros virus respiratorios circulantes en Argentina. Stamboulian Talks. 28 de marzo de 2019. Disponible en http://www.funcei.org.ar/Multimedia/Videos/Videos/79/gripe-y-otros-virus-respiratorios-circulantes-en-argentina-el-trabajo-del-instituto-malbran/474.
5. CDC. Pandemia H1N1 del 2009 (virus H1N1pdm09). Disponible en https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html.
6. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Influenza Pandémica (H1N1) 2009, Argentina. COFESA, 7 de agosto 2009. Disponible en http://www.msal.gob.ar/images/stories/cofesa/2009/acta-02-09/anexo-3-situacion-influenza-ah1n1-02-09.pdf.

Dengue: situación mundial, claves de la vacuna y selección de la población objetivo

- En el mundo, se notifican anualmente 390 millones de casos de dengue (IC: 284-528 millones) y 20.000 decesos[1].
- Del total de casos, 96 millones (IC: 67-136 millones) presentan síntomas, sin importar la gravedad del enfermo.
- Cerca de medio millón de personas deben ser hospitalizadas por presentar dengue grave.
- Se estima que 3900 millones de personas en 128 países tienen riesgo de infectarse[2].
- La primera vacuna aprobada contra el virus se recomienda para países con alta endemicidad, con una seroprevalencia del 70 %.
- Son candidatas a recibir la vacuna las personas que hayan tenido una infección por cualquier serotipo comprobada por análisis clínicos.
- La vacuna previene el 93,2 % de los casos de dengue grave y el 80,8% de las hospitalizaciones[3].

El dengue es la principal enfermedad trasmitida por mosquitos. El *Aedes aegypti* es el vector en países de América, aunque en otros, en especial asiáticos, se identificó también al *Aedes albopictus*.

Existen cuatro serotipos de virus del dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. La primoinfección por alguno de ellos es, en general, asintomática, produce fiebre autolimitada y genera inmunidad permanente contra ese serotipo. Sin embargo, si la persona se infecta por segunda vez, pero con otro serotipo del virus, es mayor el riesgo de dengue grave, caracterizado por la extravasación de plasma, que puede llevar a que se acumule fluido, con disnea, hemorragias intensas e insuficiencia multiorgánica[4].

Durante las últimas décadas, ha aumentado la incidencia mundial del dengue. Aun así, se cree que está subestimada, debido a que la gran mayoría de los casos no presentan síntomas. Por la propagación del virus, se producen brotes epidémicos. En la Región del Pacífico Occidental, aumentaron los casos en Australia, Camboya, China, Laos, Malasia, Filipinas, Singapur y Vietnam, mientras que se han notificado casos por DEN-2 en Nueva Caledonia y por DEN-1 en la Polinesia francesa.

En la Región de África, también se han producido brotes en el Congo, Costa de Marfil y Tanzania. En la Región de las Américas, entre las SE 1 y 22 de 2019, se notificaron 1.191.815 casos de dengue (118,5 casos cada 100.000 habitantes), de los cuales se confirmaron el 46 %[5]. En el Brasil, durante las primeras 12 semanas de 2019, se informaron 273.193 casos (de estos, 210 fueron graves, y 2452 correspondieron al grupo de dengue con signos de alarma) y 80 muertes[6].

Si la persona se infecta por segunda vez, pero con otro serotipo del virus, es mayor el riesgo de dengue grave.

Vacuna

La primera vacuna contra el dengue, denominada CYD-TDV (por sus siglas en inglés) y de marca comercial Dengvaxia®, se aprobó en 2015. Es una vacuna recombinante tetravalente con virus vivos, pero atenuados. Son virus quimera en los que los genes estructurales de premembrana y de la envoltura de la cepa correspondiente al virus de la fiebre amarilla se han reemplazado por los genes correspondientes a cada uno de los cuatro serotipos del virus del dengue. Se utiliza la vacuna en los países donde el dengue es endémico y se administra en tres dosis separadas por intervalos de seis meses (0, 6 y 12 meses)[7].

Imagen: OMS/TDR/Sinclair Stammers

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) de la OMS recomendó a los distintos países **considerar la introducción de Dengvaxia® solo en las zonas geográficas con alta endemia por dengue**. Esta se mide por medio de la seroprevalencia, que debe ser, al menos, del 70 % en la población objetivo de la vacunación, o utilizando otros marcadores epidemiológicos adecuados. **La vacuna no se recomienda cuando la seroprevalencia es inferior al 50 %**[7]. En la Figura 2, se muestra la distribución global del riesgo estimado de dengue.

La OMS ha emitido las siguientes recomendaciones[4]:

- Para aquellos países que consideren la vacunación para formar parte del programa de control del dengue, la estrategia recomendada es la detección sistemática previa a la vacunación: solo podrían vacunarse las personas con evidencia de infección previa por virus del dengue.
- Si no puede realizarse la detección sistemática previa a la vacunación, se considerará vacunar a los individuos de 9 a 45 años que habitan áreas donde la seroprevalencia es, al menos, del 80 %.

La mayor parte de la población de países endémicos es candidata a recibir la vacuna. En estos países, cerca del 70-90 % de la población ha estado expuesta al virus antes de la adolescencia. **Para los expuestos, la vacuna es segura y eficaz** para prevenir la enfermedad sintomática, la hospitalización por el virus y el dengue grave[9]. En cambio, para quienes no han estado expuestos previamente al virus, el efecto de la vacuna es similar a la primoinfección. Por eso, **la vacuna solo deberá ofrecerse a quienes tienen evidencia de infección previa** basada en un método de detección o en la confirmación por laboratorio.

Importante: Recomendación de la vacuna contra el dengue

- Niños mayores de 9 años.
- Adolescentes.
- Adultos hasta 45 años.

Posición de la OMS[10]

- Los ensayos clínicos han demostrado que la vacuna CYD-TDV con virus vivos, atenuados es eficaz y segura en personas que ya han sido infectadas anteriormente por el virus del dengue (sujetos seropositivos).
- En sujetos seronegativos (sin infección previa), la inmunización aumenta el riesgo de dengue grave.
- La estrategia recomendada para los países que estén pensando en incluir la vacunación en sus programas de control del dengue consiste en determinar el estado serológico de los sujetos antes de la vacunación y en vacunar únicamente a los que hayan estado infectados con anterioridad, de acuerdo con los resultados de una determinación

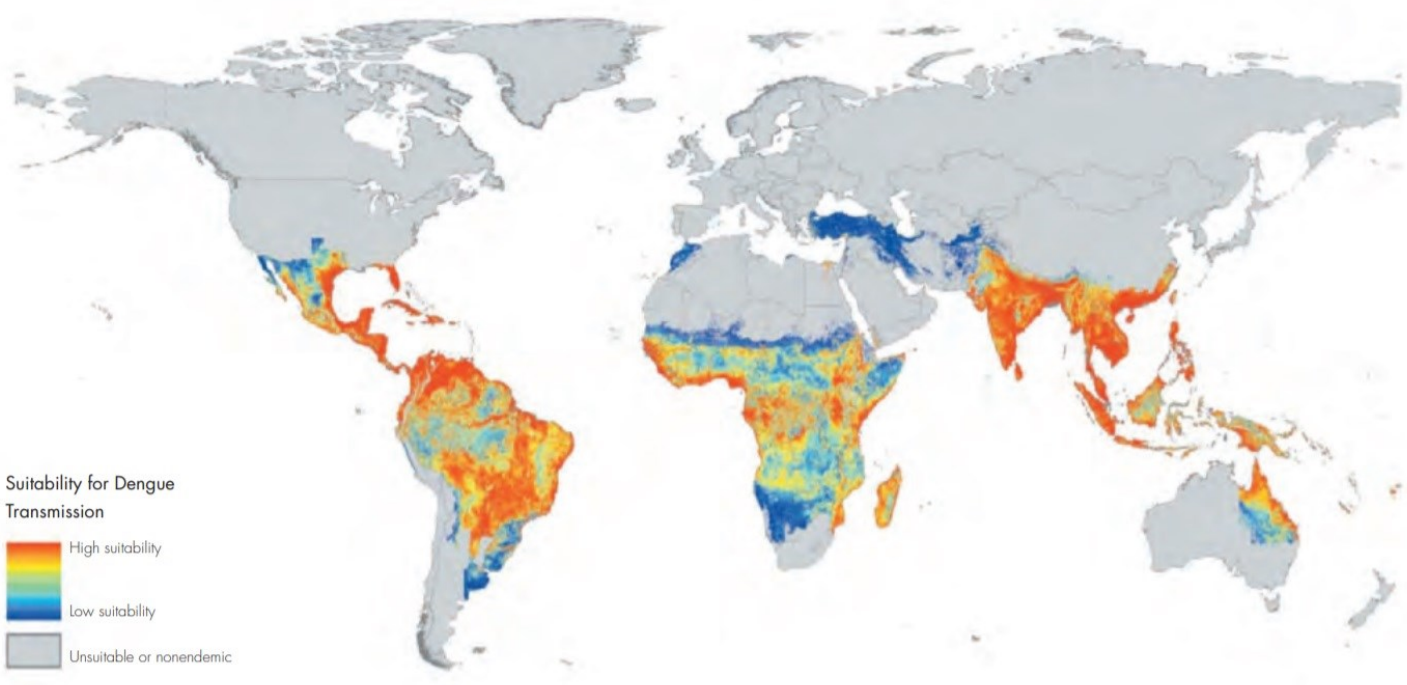


Figura 2. Distribución global del riesgo de dengue. El riesgo es elevado en las zonas coloreadas en rojo y va reduciéndose a medida que se pasa al azul, que corresponde a zonas con bajo riesgo. En gris, zonas no endémicas[8].

de anticuerpos o con la demostración de una infección previa confirmada mediante análisis clínicos.

Bibliografía

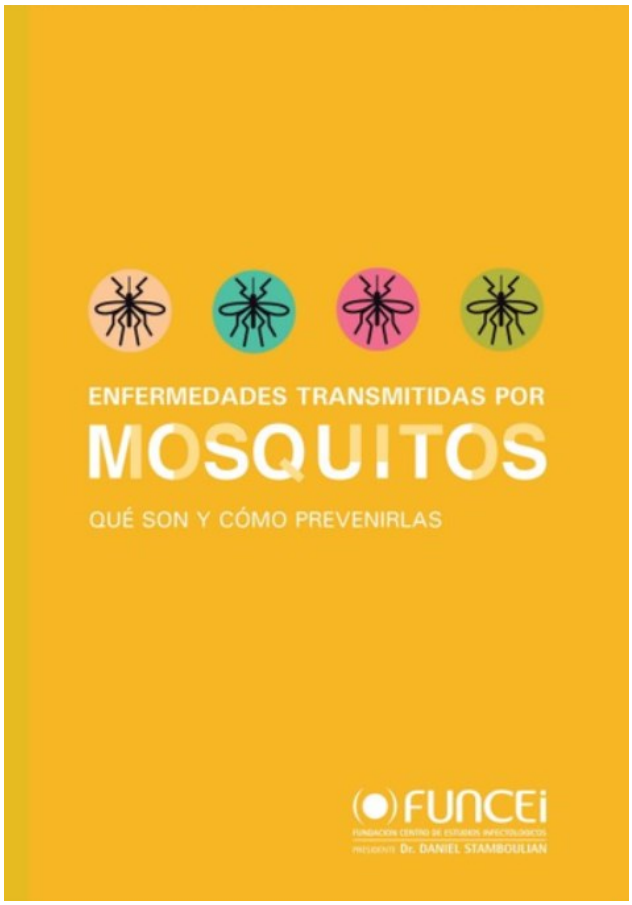
1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504-7.
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1760.
3. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of tetravalent vaccine in children in Latin America. N Eng J Med. 2015;372:113-23.
4. OMS. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274315/WER9336.pdf?ua=1.
5. OPS. Actualización Epidemiológica. Dengue. 25 de junio de 2019. Disponible en https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=49152-24-de-junio-de-2019-dengue-actualizacion-epidemiologica-2&Itemid=270&lang=es.
6. Brasil. Ministerio de Salud. Secretaría de Vigilancia en Salud. Monitoramento dos casos de arboviruses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 12 de 2019 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAa). Boletim Epidemiológico. 2019;50. Disponible en http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/30/2019-013-Monitoramento-dos-casos-de-arboviroses-urbanas-transmitidas-pelo-Aedes-publicacao.pdf.
7. Asociación de Microbiología y Salud. Vacuna contra el dengue en cuarentena en Filipinas. 12 de diciembre de 2017. Disponible en http://www.microbiologiaysalud.org/noticias/vacuna-contra-el-dengue-en-cuarentena-en-filipinas/.
8. OMS. Global strategy to dengue prevention and control 2012-2020. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf;jsessionid=98274D4FDBD0F3E14B18D4CD96CD356B?sequence=1.
9. Sridhar S, Luetdke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. N Eng J Med. 2018;379:327-40.
10. SAGE y OMS. Background Paper on Dengue Vaccines. 18 de abril de 2018. Disponible en https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/2_DengueBackgrPaper_SAGE_Apr2018.pdf.

Notificación breve

Enfermedades transmitidas por mosquitos: nuevo libro gratuito de FUNCEI

Enfermedades transmitidas por mosquitos, qué son y cómo prevenirlas es el último lanzamiento editorial de FUNCEI. Está disponible para descarga gratuita desde la página web de la Fundación. Redactado y diseñado con claridad y rigor científico, es accesible para el público general y, a la vez, útil como guía de consulta y como herramienta para que los profesionales de la salud aborden el tema con sus pacientes y en sus comunidades.

"En los últimos años, las enfermedades transmitidas por mosquitos se convirtieron en una preocupación



mundial: se expandieron a nuevas áreas y provocaron epidemias con graves consecuencias. Además, algunas infecciones emergentes, como la fiebre chikungunya y la enfermedad por el virus del Zika, presentan nuevos desafíos", destaca en el prólogo el doctor Daniel Stamboulian, director del libro. Y luego enfatiza: "Para cambiar este escenario, gran parte de la solución está en nuestras manos".

La publicación, de 98 páginas, incluye 9 capítulos. Brinda información práctica, datos útiles e infografías acerca de los distintos mosquitos que transmiten infecciones y de las más importantes de estas: dengue, enfermedad por el virus del Zika, fiebre amarilla, fiebre chikungunya y malaria. También responde dudas frecuentes y ofrece consejos prácticos para eliminar criaderos, usar de modo adecuado los repelentes, realizar acciones de control en el hogar y de prevención tanto en casa como en los viajes.

Junto con el Stamboulian, participaron como autores Hebe Vázquez, coordinadora científica del Grupo de Vacunas de FUNCEI y FIDEC; Pablo Elmassian, coordinador científico del Grupo de Medicina del Viajero, y Lilián Testón, coordinadora del Departamento de Epidemiología y Control de Infecciones. La perio-

dista Ana Paula Cordero se ocupó de la edición y coordinación editorial, y Marisa Rina López, del diseño gráfico. **Fue posible publicar este libro gracias al apoyo de la Fundación Pedro F. Mosoteguy** y, en FUNCEI, de Marta García y Luciana Bioli.

Acceso directo al libro
https://online.flippingbook.com/view/870332.

Otras publicaciones de FUNCEI
www.funcei.org.ar/Comunidad/Publicaciones/.

Espacio para farmacéuticos

Aspectos destacados de la vacuna contra el VPH

Hasta el momento, 86 países (40 %) han incorporado la vacuna contra el VPH al Calendario de Vacunación de forma parcial o total. Entre los 114 (60 %) que aún no lo han hecho, se encuentran China, India, Japón y la mayoría de los de África. En la Figura 3, se muestra la distribución global[1].

Se han propuesto dos estrategias de vacunación:
- inmunización en escuelas;
- inmunización en centros de salud.

Seguridad

Desde su aprobación en 2006, se han aplicado **más de 270 millones de dosis.** El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, de la OMS, avala los siguientes datos de seguridad:

- No existe asociación de la vacuna contra el VPH y el síndrome de Guillain-Barré.
- Riesgo de reacción anafiláctica: 1,7 casos por millón de dosis.
- Síncope: reacción frecuente por ansiedad o estrés por la inyección.
- No existe evidencia que demuestre una relación de causa y consecuencia entre la vacuna contra el VPH y el síndrome de dolor regional complejo (CRS, por sus siglas en inglés), el síndrome de taquicardia postural ortostática, la insuficiencia ovárica prematura, la insuficiencia ovárica primaria, el tromboembolismo venoso, trastornos autoinmunes.

Importante: Infecciones por VPH y prevención con vacunas

- El virus del papiloma humano (VPH) infecta tanto a mujeres como a hombres.
- El 80 % de las personas contraen la infección.
- La mayoría de las infecciones por el VPH remiten por sí solas, pero otras se manifiestan como lesiones precancerosas o como cáncer.
- La vacunación es eficaz: en las adolescentes, logró reducir el 71 % las infecciones por tipos del VPH que causan cáncer o verrugas genitales.

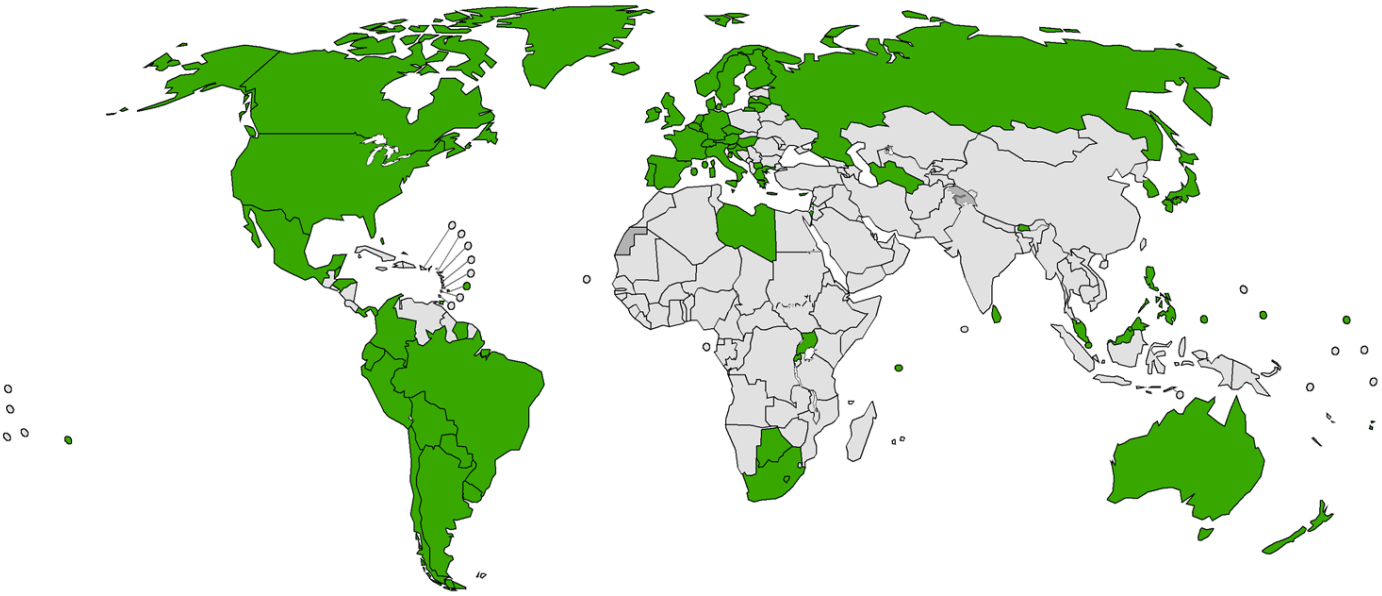


Figura 3. Países que introdujeron la vacuna contra el VPH en el Calendario de Vacunación (en verde) y países donde no se introdujo, no está disponible, no se planea incorporarla (gris). Fuente: OMS.

El Sistema de Reportes de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés) proporciona los siguientes datos de la Argentina entre 2011-2016:

- Dosis aplicadas: 3.883.178.
- Eventos adversos: 331.
- Eventos adversos graves: 11.
  - Episodios de convulsiones secundarias a síncope vasovagal: 8.
  - Exantema generalizado: 1.
  - Episodios de broncoespasmo: 2.
- **Recuperación luego de los episodios: 100 %.**

Mensajes finales

Agradecemos al Dr. Daniel Stamboulian por facilitar este resumen de aspectos destacados, que presentó en julio de 2019, en el último Congreso Médico Internacional de Armenia.