



8° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica



Sesión Interactiva Vacunas

**-Influenza: nuevas vacunas y nuevas
indicaciones**

Héctor Abate

Gripe en la población pediátrica

- Carga de salud importante en el mundo, pero difícil de evaluar* por:
 - **Enfermedad que no puede ser erradicada o eliminada**
 - **Los síntomas son inespecíficos**
 - **Los casos probables muchas veces no tienen pruebas confirmatorias.**
 - **La protección de rebaño es difícil de medir.**
- La hospitalización es mayor en el grupo etario <2 años, sin antecedentes de vacunación o con factores de riesgo.
- Percepción como enfermedad benigna y pérdida de confianza en la vacuna.

*Symposium: Epidemiology and prevention of influenza in children in Argentina and Brazil. Rio de Janeiro, Brazil, November 18, 2015

Virus de la gripe (Ortomixovirus)

Tipo A

- Infecta tanto a humanos como animales
- Dividido en subtipos, en función de dos proteínas de superficie: **hemaglutinina (H1-H15)** y **neuraminidasa (N1-N9)**
- Las principales cepas circulantes son H1N1 y H3N2

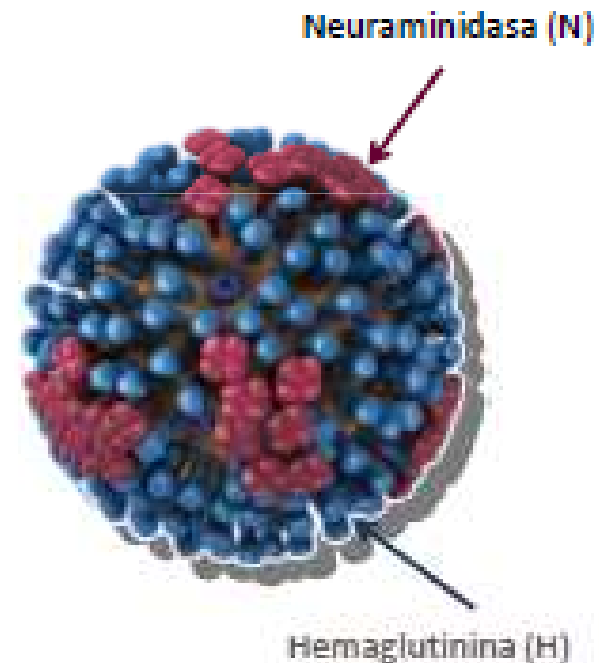
Tipo B

- Infecta predominantemente a humanos
- No está dividido en subtipos, sino en linajes: **Victoria** y **Yamagata**

Tipo C

- Poco frecuente en humanos. La mayoría de los casos son subclínicos

Virus de la gripe mostrando las dos glucoproteínas mayores de superficie



**Distribución porcentual de virus respiratorios identificados. Argentina.
SE1 a SE31 de 2016 N° estudiados=55981, n° positivos=22658**

Muestras positivas 22658						
VSR 14811 (65,36%)	Influenza 6259 (27,6%)					
	IA 5836 (93,2%)			IB 423 (6,8%)		
	NT 2275 (39%)	H1N1 3548 (60,8%)	H3N2 13 (0,2%)	Sin linaje 343 (81,1%)	Yamagata 9 (2.1%)	Victoria 71 (16,8%)

Información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA

VACUNA ANTIGRI PAL TRIVALENTE (recomendación OMS)

Ag de superficie (HA) y (NA) cultivados en huevos fertilizados de gallinas e inactivadas con formaldehido

Año 2016:

Cepas Virus Influenza Tipo A:

- A/California/7/2009 (H1N1)
-15 microgramos HA*
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
cepa nueva 2016
-15 microgramos HA*

Cepas Virus Influenza Tipo B:

- B/Brisbane/60/2008 **cepa nueva 2016**
-15 microgramos HA*

Año 2017:

Cepas Virus Influenza Tipo A:

- **A/Michigan/45/2015 (H1N1)
pdm09** -15 microgramos HA*
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
-15 microgramos HA*

Cepas Virus Influenza Tipo B:

- B/Brisbane/60/2008
-15 microgramos HA*

Viraflu®: Sinergium Biotech

Vacunas antigripales liberadas por ANMAT el 12 de abril de 2017

Nombre comercial	Laboratorio
Virafllu	Sinergium Biotech
Virafllu pediátrica	Sinergium Biotech
Agrippal S1	Novartis
Agrippal S1 junior (6-35 m)	Novartis
Istivac (≥ 3 a)	Sanofi Pasteur
Istivac junior (6-35 m)	Sanofi Pasteur
Vaxigrip (≥ 6 m)	Sanofi Pasteur
Influvac (≥ 6 m)	Abbott
Nilgrip (≥ 5 a)	Instituto Biológico Argentino

Ejercicio n° 1

Benicio cumplió 12 meses de edad el 17/04/17 y es llevado por su mamá a control médico. Ella le pregunta si debe vacunarlo contra la gripe, según lo que escuchó en la radio, teniendo en cuenta que años anteriores no lo había hecho.

Refiere antecedente de una convulsión febril típica a los 6 meses de edad y actualmente está cursando un catarro leve de vía aérea superior.

Además, la madre leyó en internet que no debían colocarse juntas la vacuna antineumocócica y antigripal por riesgo de convulsiones.

Ante esta situación qué conducta asume?

Ejercicio n° 1

- a) Le dice que es mejor que pase el catarro respiratorio para no agregarle mayor malestar y fiebre que puede desencadenar una convulsión, teniendo en cuenta que va a recibir PCV13, HA, SRP y IIV3.
- b) Le indica las vacunas del año y le recomienda la antigripal al mes para evitar darla simultáneamente con PCV13 y evitar el riesgo de convulsión.
- c) Recomienda simultáneamente una dosis de IIV3 para que esté protegido antes de que comience a circular *Virus influenza*, además de las correspondientes a la edad.
- d) La tranquiliza diciéndole que no hay riesgo de convulsiones si recibe simultáneamente PCV13 y IIV3, le indica la antigripal por la época del año y para que se quede tranquila la mamá la cita al mes para que reciba las vacunas del año.
- e) Le explica que es mejor prevenir las convulsiones febriles vacunándolo contra enfermedades febriles. Le indica PCV13, HA, SRP, IIV3 y una segunda dosis de IIV3 al mes.

Ejercicio n° 1

- a) Le dice que es mejor que pase el catarro respiratorio para no agregarle mayor malestar y fiebre que puede desencadenar una convulsión, teniendo en cuenta que va a recibir PCV13, HA, SRP y IIV3.
- b) Le indica las vacunas del año y le recomienda la antigripal al mes para evitar darla simultáneamente con PCV13 y evitar el riesgo de convulsión.
- c) Recomienda simultáneamente una dosis de IIV3 para que esté protegido antes de que comience a circular *Virus influenza*, además de las correspondientes a la edad.
- d) La tranquiliza diciéndole que no hay riesgo de convulsiones si recibe simultáneamente PCV13 y IIV3, le indica la antigripal por la época del año y para que se quede tranquila la mamá la cita al mes para que reciba las vacunas del año.
- e) Le explica que es mejor prevenir las convulsiones febriles vacunándolo contra enfermedades febriles. Le indica PCV13, HA, SRP, IIV3 y una segunda dosis de IIV3 al mes.

Vacuna antigripal: indicaciones



- Personal de salud.
- Embarazadas (cualquier trimestre)
- Puérperas (hasta 10 días).
- Niños de 6 a 24 meses.
- ≥ 65 años.
- Grupo de 2 años hasta 64 años con factores de riesgo:
 - **Grupo 1:** Enfermedades respiratorias.
 - **Grupo 2:** Enfermedades cardíacas.
 - **Grupo 3:** Inmunodeficiencias .
 - **Grupo 4:** Oncohematológicos y trasplantados.
 - **Grupo 5:** Otros: obesos, diabéticos, retraso madurativo grave, síndromes genéticos, convivientes de prematuros <1.500 gr u oncohematológicos, tratamiento crónico con AA, IRC en diálisis.

Esquema de vacunación antigripal -2017-

grupo de edad	dosis	n° de dosis	via
6-24 meses	0,25 ml	1 o 2*	IM-SC
25-35 meses	0,25 ml	1 o 2*	IM-SC
36 m.-8 años	0,5 ml	1 o 2*	IM-SC
9-64 años	0,5 ml	1	IM-SC
≥ 65 años	0,5 ml	1	IM-SC

*2 dosis (intervalo de 4 semanas) con excepción de los que hubieran recibido al menos 2 dosis previas.

**≥ 9 años 1 dosis independientemente de sus antecedentes de vacunación antigripal.

Antigripales: pérdida de confianza

Convulsiones febriles en niños <4 años que recibieron Fluvax Junior® (IIV3 BioCSL) en Australia Occidental. Posteriormente retirada para uso en <5 años.

*Armstrong PK et al. Epidemiological study of severe febrile reactions in young children in Western Australia caused by a 2010 trivalent inactivated influenza vaccine. *BMJ Open* 2011;1:e000016.

Narcolepsia luego de administrar Pandemrix® (GSK, A / H1N1 con adyuvante AS03) primero en Suecia, luego Finlandia e Inglaterra. Se retiró del mercado. Estudios actuales (en prensa) no muestran relación vacunas adyuvantadas (AS03 o MF59) y narcolepsia en niños o adultos.

*Barker CI et al. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *Lancet Infect Dis* 2014;14:227-38.

Síndrome de Guillain Barré inicialmente se observó un ligero incremento en receptores de vacuna para gripe porcina en 1976, luego 2009 cepa pandémica H1N1. Riesgo 1 caso adicional /1.000.000 dosis.

Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis* 2014;58:1149-55.

Riesgo de convulsiones febriles

- Con MMR y MMRV (5-12 días post-vacunación).
- Aplicación simultánea de IIV3 y PCV13 o DTaP en niños entre 6 meses y 2 años (24 hs post-vacunación) temporada 2010-12 (30 /100.000 vacunados) no se observó en temporadas más recientes.
- ACIP (Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación) alienta a continuar la vacunación simultánea en la misma visita médica.
- **La vacunación de los niños puede prevenir algunas convulsiones febriles al protegerlos contra enfermedades febriles.**

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/febrile-seizures.html>

ESAVIs Vacuna Antigripal. Argentina 2016

Dosis aplicadas	5.837.221
ESAVI notificados	50
Tasa global por 100.000 dosis aplicadas	0,86
ESAVI relacionado a la vacuna/ tasa por 100.000 dosis aplicadas	20/0,34
ESAVI graves /tasa	4/0,068
ESAVI en embarazadas	3/0,82

Eventos graves relacionados

1 convulsión febril típica
 1 celulitis miembro superior (6 años, quimioterapia por leucemia)
 1 neuritis óptica bilateral
 1 SGB

ESAVI embarazadas coincidentes :

- Miastenia gravis
- Hematoma placentario
- Parto prematuro

Ejercicio n° 2

La mamá sabe que el Ministerio de Salud está colocando una vacuna antigripal inactivada que tiene 3 cepas, pero también ha leído en internet que en el mercado existen otras vacunas antigripales que son más efectivas y seguras.

Si Ud. tuviera posibilidad de acceder a nuevas vacunas cuál le indicaría, según la edad del paciente?

Vacunas antigripales

Inactivadas (IIV)
IM-ID

Vivas atenuadas (LAIV)
Intranasal

Adyuvantadas

MF59, AS03

Trivalentes

A (H3N2)

A (H1N1)

B (1 linaje)

Tetravalentes

A (H3N2)

A (H1N1)

B (2 linajes)

Victoria/Yamagata

Recombinantes RIV3
Cultivo celular cclIV3

Cepas
seleccionadas
anualmente en
base a la
circulación

Importante para qué
grupo etario fue
aprobada

Ejercicio n° 2

- a) Tetravalente viva atenuada (LAIV4)
- b) Tetravalente inactivada (IIV4)
- c) Trivalente inactivada recombinante (RIV3)
- d) Trivalente inactivada en cultivo celular (ccIIV3)
- e) Trivalente inactivada intradérmica (IIV3-ID)

Ejercicio n° 2

- a) Tetravalente viva atenuada (LAIV4)
- b) Tetravalente inactivada (IIV4)**
- c) Trivalente inactivada recombinante (RIV3)
- d) Trivalente inactivada en cultivo celular (ccIIV3)
- e) Trivalente inactivada intradérmica (IIV3-ID)

Vacunas inactivadas tetravalentes contra la influenza, Estados Unidos, temporada de influenza 2016-17

Fluarix Quadrivalent	GlaxoSmithKline	Jeringuilla de 0.5 mL	≥3 años	IM [§]
Flulaval Quadrivalent	ID Biomedical Corp. of Quebec (distribuido por GlaxoSmithKline)	Jeringuilla de 0.5 mL	≥6 meses	IM
Fluzone Quadrivalent	Sanofi Pasteur	Jeringuilla de 0.25 mL	6-35 meses	IM
		Jeringuilla de 0.5 mL	≥36 meses	IM
Fluzone Intradermal Quadrivalent	Sanofi Pasteur	Sistema de microinyección llenada con una dosis de 0.1 mL	De 18 a 64 años	ID ^{**}
Afluria tetravalente	Seqirus	Jeringuilla llenada previamente con una dosis de 0.5 mL	≥18 años^{††}	IM
Flucelvax Quadrivalente a base de cultivo de células	Seqirus	Jeringuilla llenada previamente con una dosis de 0.5 mL	≥4 años	IM

Vacuna inactivada contra la influenza con coadyuvante, trivalente, (aIIV3), dosis estándar†

Fluad	Seqirus	Jeringuilla llenada previamente con una dosis de 0.5 mL	≥65 años	IM
--------------	---------	---	-----------------	----

Vacuna inactivada contra influenza, trivalente (IIV3), dosis alta

Fluzone de dosis alta	Sanofi Pasteur	Jeringuilla llenada previamente con una dosis de 0.5 mL	≥65 años	IM
------------------------------	----------------	---	-----------------	----

Vacuna recombinante contra la influenza, trivalente (RIV3)

Flublok	Protein Sciences	Vial de dosis simple de 0.5 mL	≥18 años	IM
----------------	------------------	--------------------------------	-----------------	----

Vacuna viva atenuada contra la influenza, tetravalente (LAIV4)

FluMist Quadrivalent	MedImmune	atomizador nasal llenado previamente con 0.2 mL	De 2 a 49 años	NAS
-----------------------------	-----------	---	-----------------------	-----

Ejercicio n° 3

*Luego de haber aconsejado adecuadamente la colocación de dos dosis de IIIV3, según norma, la mamá de **Benicio** le comenta que a su abuelo, en algún momento, le indicaron una vacuna que era mejor por el adyuvante que tenía y le pregunta si se la puede colocar a Benicio en un vacunatorio privado.*

Ud. que le responde?

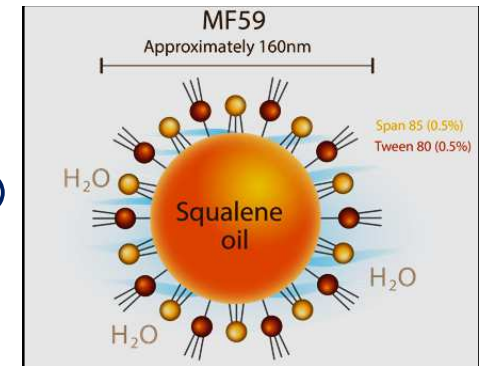
Ejercicio n° 3

- a) Que en Argentina, en este momento no contamos con vacunas adyuvantadas pediátricas
- b) Que le puede colocar la mitad del frasco, porque no está disponible formulación para niños.
- c) Que es mejor colocarle la vacuna antigripal tetravalente porque amplía la protección para otros linajes de B, aunque tenga más efectos secundarios..
- d) Que es igual colocarle cualquiera de las vacunas antigripales porque todas tiene una eficacia e inmunogenicidad similar.
- e) Que si estuviera disponible la vacuna viva atenuada sería mejor porque es por vía nasal y posee menos contraindicaciones.

Ejercicio n° 3

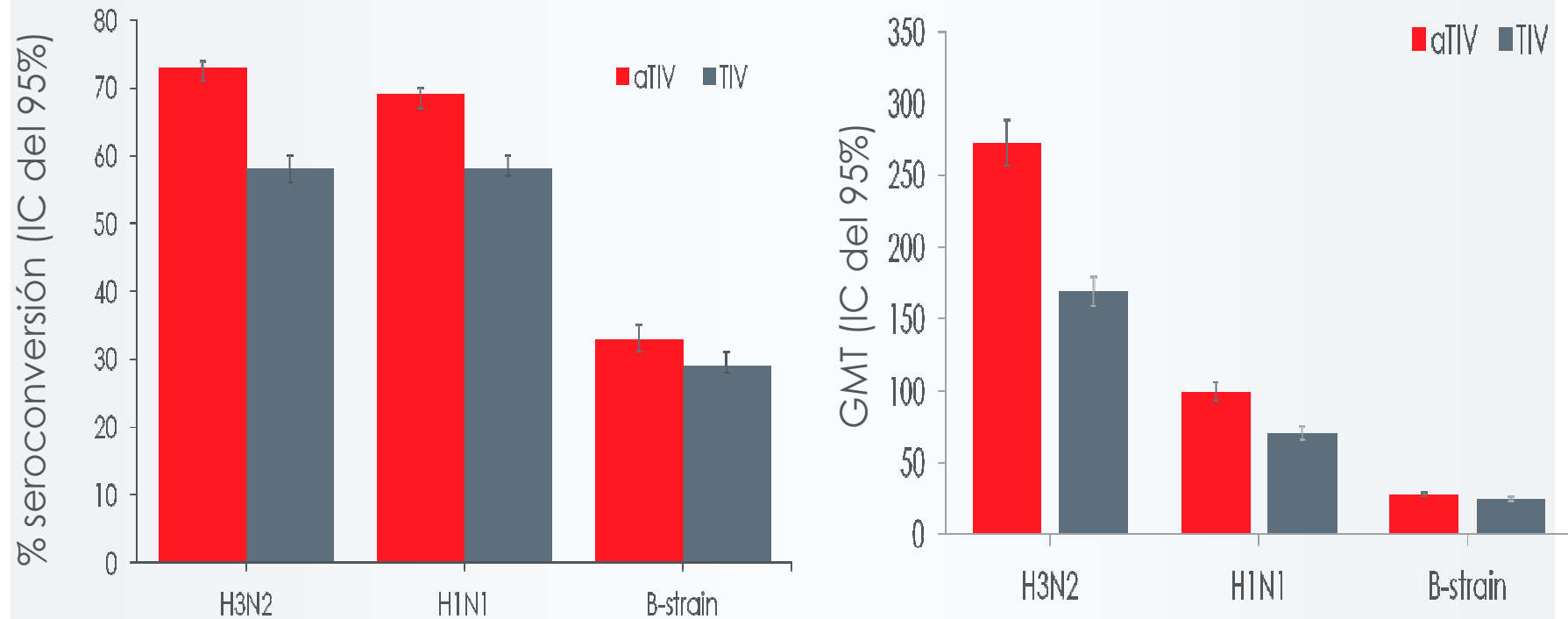
- a) Que en Argentina, en este momento no contamos con vacunas adyuvantadas pediátricas.
- b) Que le puede colocar la mitad del frasco, porque no está disponible formulación para niños.
- c) Que es mejor colocarle la vacuna antigripal tetravalente porque amplía la protección para otros linajes de B, aunque tenga más efectos secundarios.
- d) Que es igual colocarle cualquiera de las vacunas antigripales porque todas tiene una eficacia e inmunogenicidad similar.
- e) Que si estuviera disponible la vacuna viva atenuada sería mejor porque es por vía nasal y posee menos contraindicaciones.

Adyuvante aceite en agua: MF59[®]



- **MF59** es una emulsión de aceite en agua compuesta por escualeno, que es estabilizado por Tween 80 y Span 85
- Escualeno: aceite **biodegradable** y **biocompatible**, precursor intermedio en la ruta biosintética del colesterol, sintetizado en el **hígado** (>1 g/día) y derivado de **fuentes alimentarias** (50–200 mg/día).
- Aprobado por primera vez como adyuvante en 1997 (Italia 1997: ≥ 65 años , Argentina 2011: ≥ 65 años , Canada 2015: 6-24 meses).
- **Mecanismo de acción:** en el sitio de inyección recluta células inmunológicas (monocitos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Luego se diferencian en células presentadoras de Ag y en los nodulos linfáticos produce activación de cel T y cel B y producción de Ac. Neutralizantes específicos.

Respuesta inmune no inferior de aIV3 comparada con IIV3 en base a los cocientes de seroconversión y de la GMT, en adultos ≥ 65 años

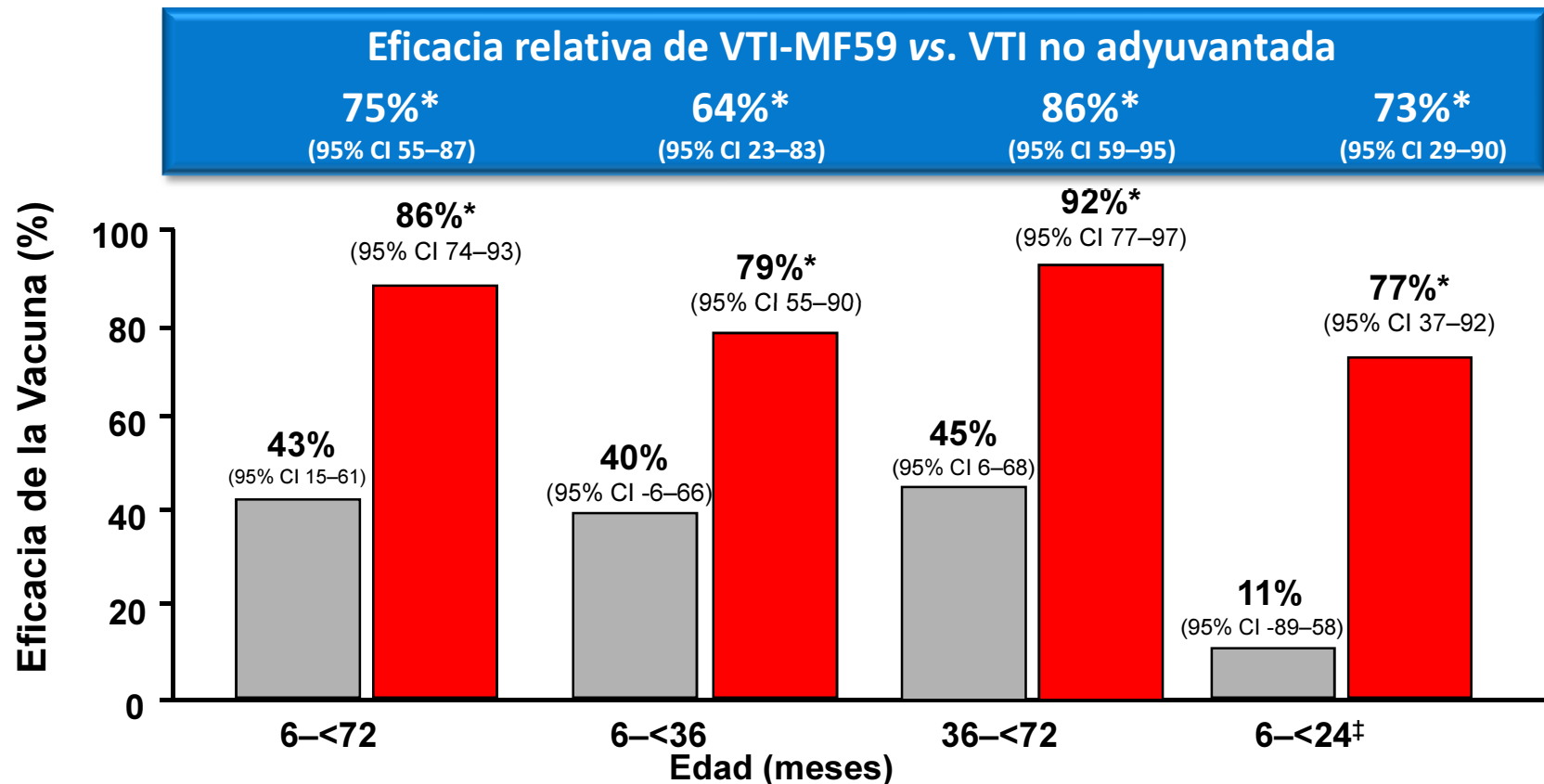


IC = Intervalo de confianza La seroconversión se definió como la vacunación previa del título de HI <10 y título de HI ≥ 40 posterior a la vacunación o al menos un aumento de 4 veces en HI desde el título de HI ≥ 10 previo a la administración de la vacuna. aTIV cumplió los criterios de no inferioridad en base a las diferencias en el cociente de seroconversión y GMT. El límite inferior del IC del 95% [aTIV-TIV] para cada cepa era $>-10\%$.

VIT con MF59 fue 75-91% más eficaz vs VTI sin adyuvante en todos los grupos pediátricos: Vacuna contra cepa circulante

N= 4707, 2007-2009 seasons

■ VITa n =1937 ■ VIT n = 1772 Control vacuna n = 993

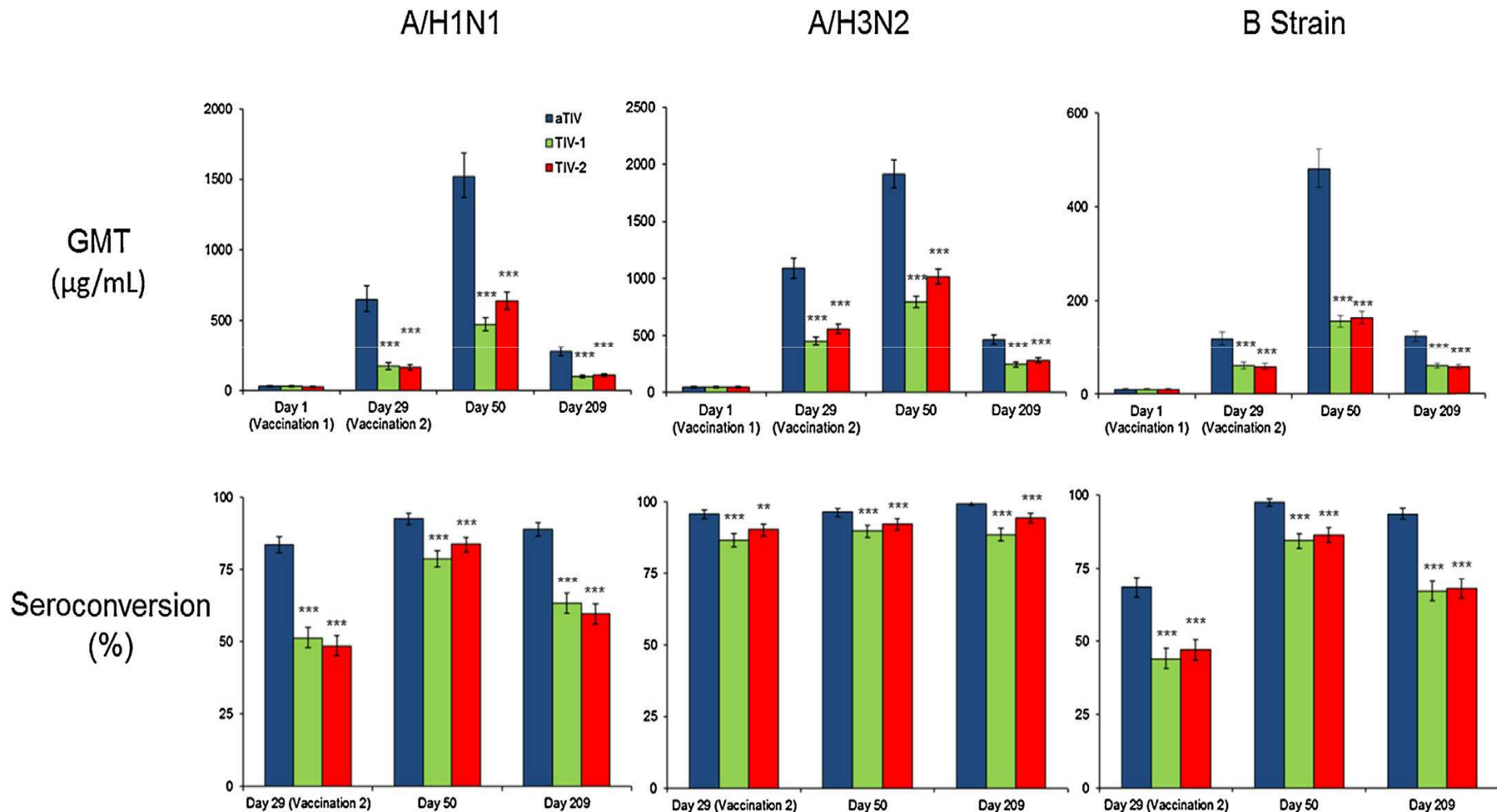


*Resultados estadísticamente significativos. Eficacia relativa de VTI-MF59 vs. VTI no adyuvantada contra casos de influenza confirmados por PCR 75% (CI: 55 – 87%); ‡ Analisis *Post-hoc*. PCR, reacción de la cadena de la polimerasa; VTI, vacuna de influenza trivalente. Non-adjuvanted VTIs, FLUARIX (GlaxoSmithKline) and AGRIPPAL (Novartis Vaccines).

Vesikari T et al., NEJM 2011; 365: 1406-1416

Respuesta de Ac, mejorada y persistente, contra cepas homólogas y heterólogas de una vacuna inactivada trivalente con adyuvante MF59® en lactantes y niños pequeños.

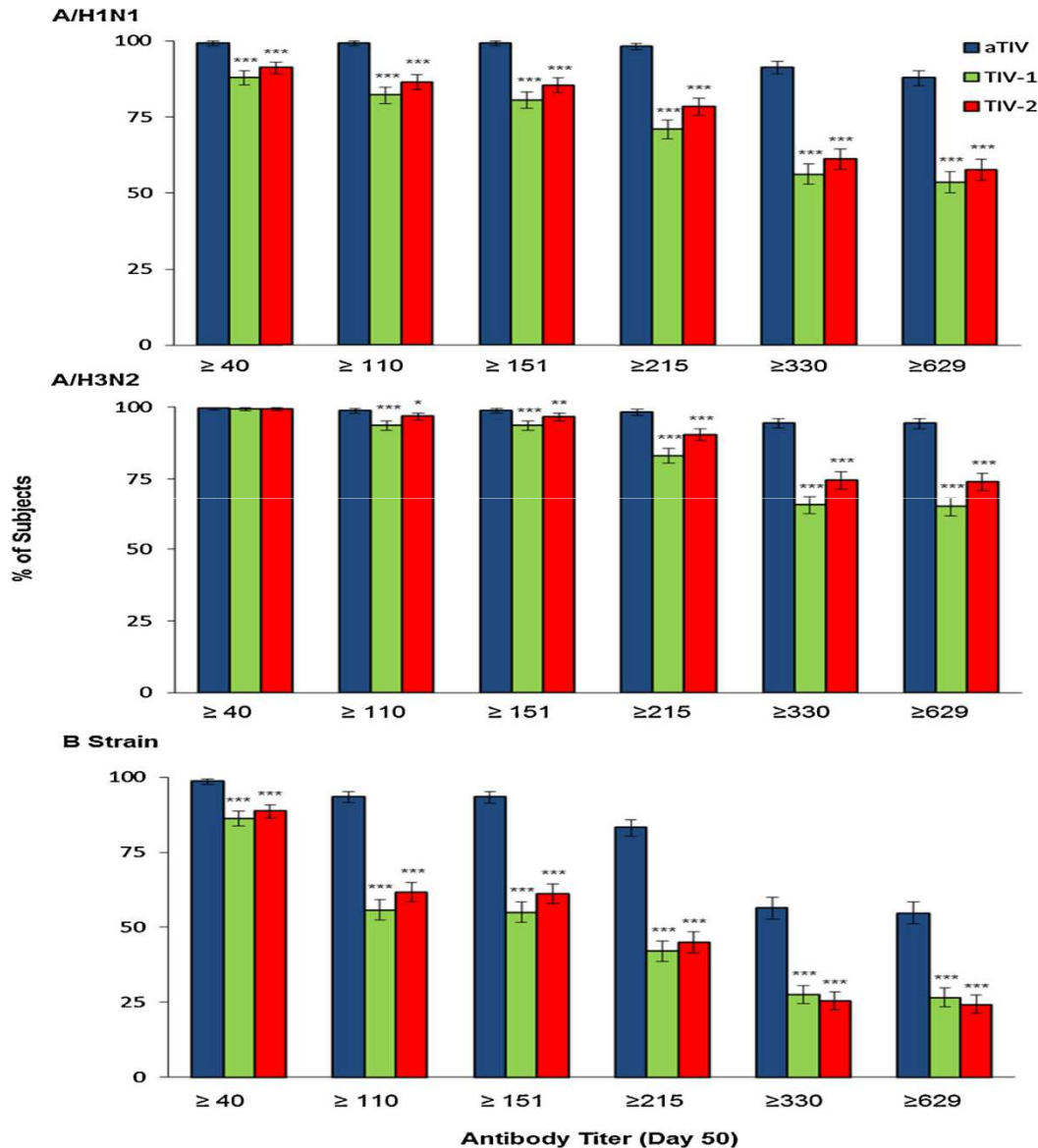
6078 niños recibieron 2 dosis de aTIV (n = 3125), TIV-1 (n = 1479), or TIV-2 (n = 1474)



p < 0.01, *p < 0.001.

- T. Nolan et al. / Vaccine 32 (2014) 6146–6156 6151

Respuesta de Ac, mejorada y persistente, contra cepas homólogas y heterólogas de una vacuna de gripe con adyuvante MF59® en lactantes y niños pequeños.



Porcentaje de niños de 6 a <72 meses (IC del 95%) con títulos de HI frente a cepas homólogas por encima de los umbrales de seroprotección (≥40, ≥110, ≥151, ≥215, ≥330, ≥629)

P < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Eficacia de las vacunas antigripales

Dependen de la edad, inmunocompetencia y similitud entre virus circulantes y composición de la vacuna.

IIV

- Niños sanos >2 años: 50-95%.
- Niños de 6 a 23 meses: $\leq 60\%$.
- **aIIV3** mayor eficacia: 85% entre 6 y 24 meses.
- **IIV4** protección ampliado contra los 2 linajes B genéticamente distintos y co-circulan.

LAIV

- En niños pequeños: 32-55%
- 86-96% para H3N2.

LAIV: contraindicaciones



- < 2 años.
- Enfermedad febril moderada/severa.
- Embarazo.
- Haber recibido vacuna viva en las últimas 4 semanas.
- Tratamiento con salicilatos/oseltamivir/ zanamivir.
- Inmunodeficiencia y sus contactos cercanos.
- Tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores.
- Asma/antec. de sibilancias.
- Alergia al huevo.
- Patología que puede comprometer la función respiratoria (trastornos neurodesarrollo, convulsiones).

Diferentes caminos intentando mejorar la efectividad de las vacunas antigripales

Cambio en el paradigma de aplicación de la vacuna

- Intra-nasal (Vacuna antigripal viva-atenuada)
- Intradérmica

Amplificando la cobertura de las cepas de gripe

- Sumando la 2^o cepa B a las vacunas estacionales (cuadrivalentes)

Incremento en el perfil inmunogénico

- Vacunas antigripales de alta dosis (ej. 60 mcg en lugar de 15 mcg de antígeno HA por cepa vacunal)
- Adyuvantadas (ej. MF59)

Coberturas vacuna antigripal Argentina

	2015	2016
Personal de salud	97,3%	100%
Embarazadas	99,6%	95,9%
6m – 2 años	81,3%	78,9% (2° dosis 59,9%)
Fallecidos (confirmados por laboratorio)		290 (69,3%: 2-64 años)

MUCHAS GRACIAS!



Vacunas antigripales

Tipo	Via	Edad	Observaciones
IIV3	IM (0,25-0,5 ml)	≥ 6 meses	Huevos embrionados
IIV4	IM	≥ 6 meses	Protección ampliada si el linaje B circulante no estuviera en IIV3
IIV3	ID (0,1 ml)	18-64 años	
ccIIV3	IM	≥ 18 años	Cultivos celulares
RIV3	IM	18-49 años	Recombinante
LAIV4	Aerosol intranasal (0,2 ml)	2-49 años	Sustituyó LAIV3. Respuesta IgA e IgG

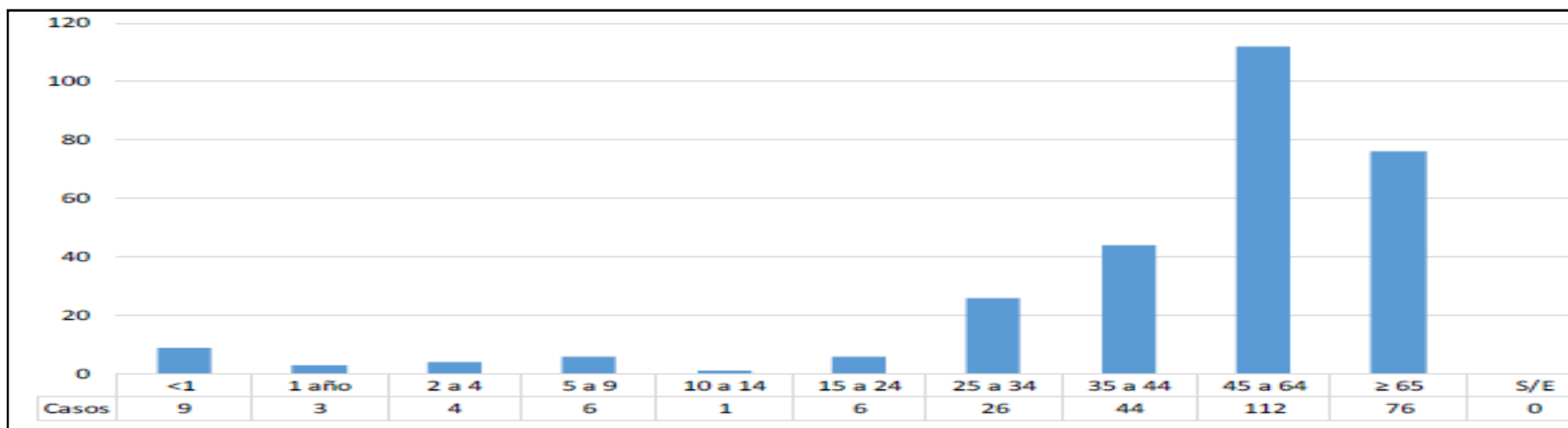
Casos y porcentajes de virus respiratorios según grupo de edad. Argentina 2016

Grupos de edad (años)	Muestras analizadas	Muestras positivas	% positividad	% positivos para influenza/total de positivos	% Positivos para Parainfluenza/total de positivos	% Positivos para VSR/total de positivos	% Positivos para Adenovirus/total de positivos	
Menores de 2	41192	17521	42,53%	8,35%	7,46%	78,01%	1,97%	
2 a 64	2 a 14	11808	3110	26,34%	33,05%	8,07%	49,26%	3,67%
	15 a 64	7892	3138	39,76%	91,20%	1,21%	4,78%	0,48%
Mayores de 65	2880	961	33,37%	79,08%	4,06%	13,42%	0,42%	

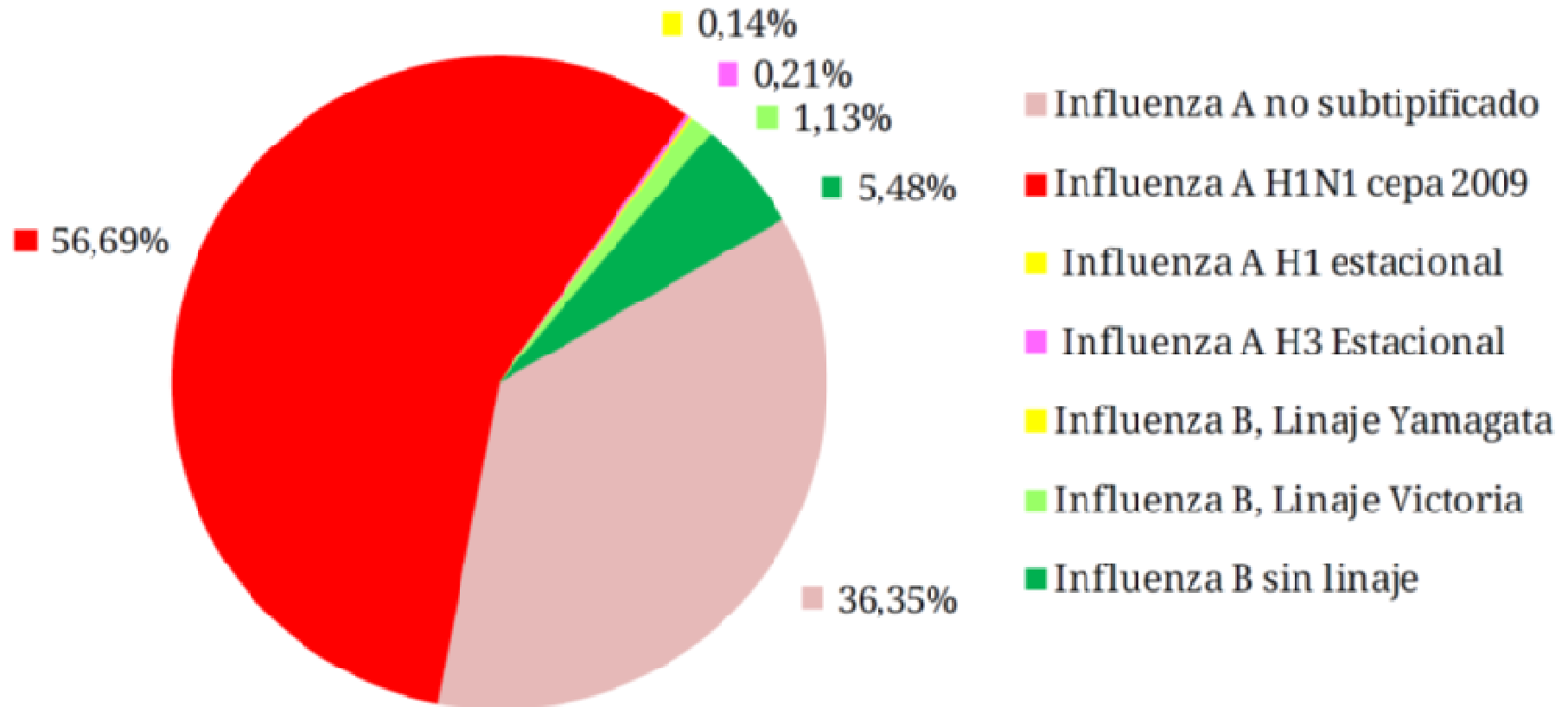
Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA.

- Tanto las cepas de IA y la mayoría de las IB identificadas se encuentran relacionadas genómicamente a la formula de la vacuna antigripal 2016

Casos fallecidos con diagnóstico de influenza por grupo de edad N: 287



**Distribución de casos positivos para Influenza. SE1 a SE32 de 2016.
Argentina. n=6259**

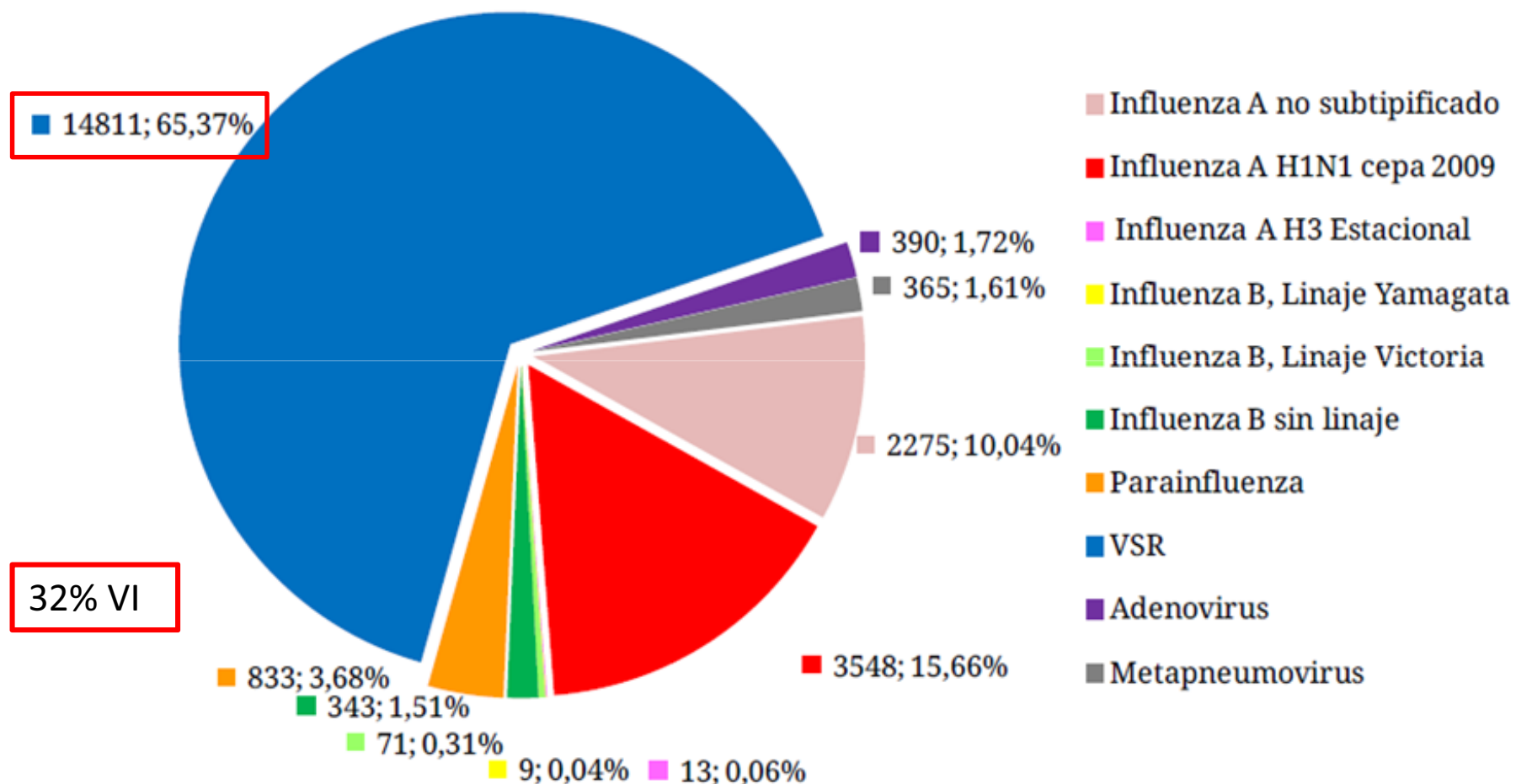


Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA.

Vacuna antigripal tetravalente

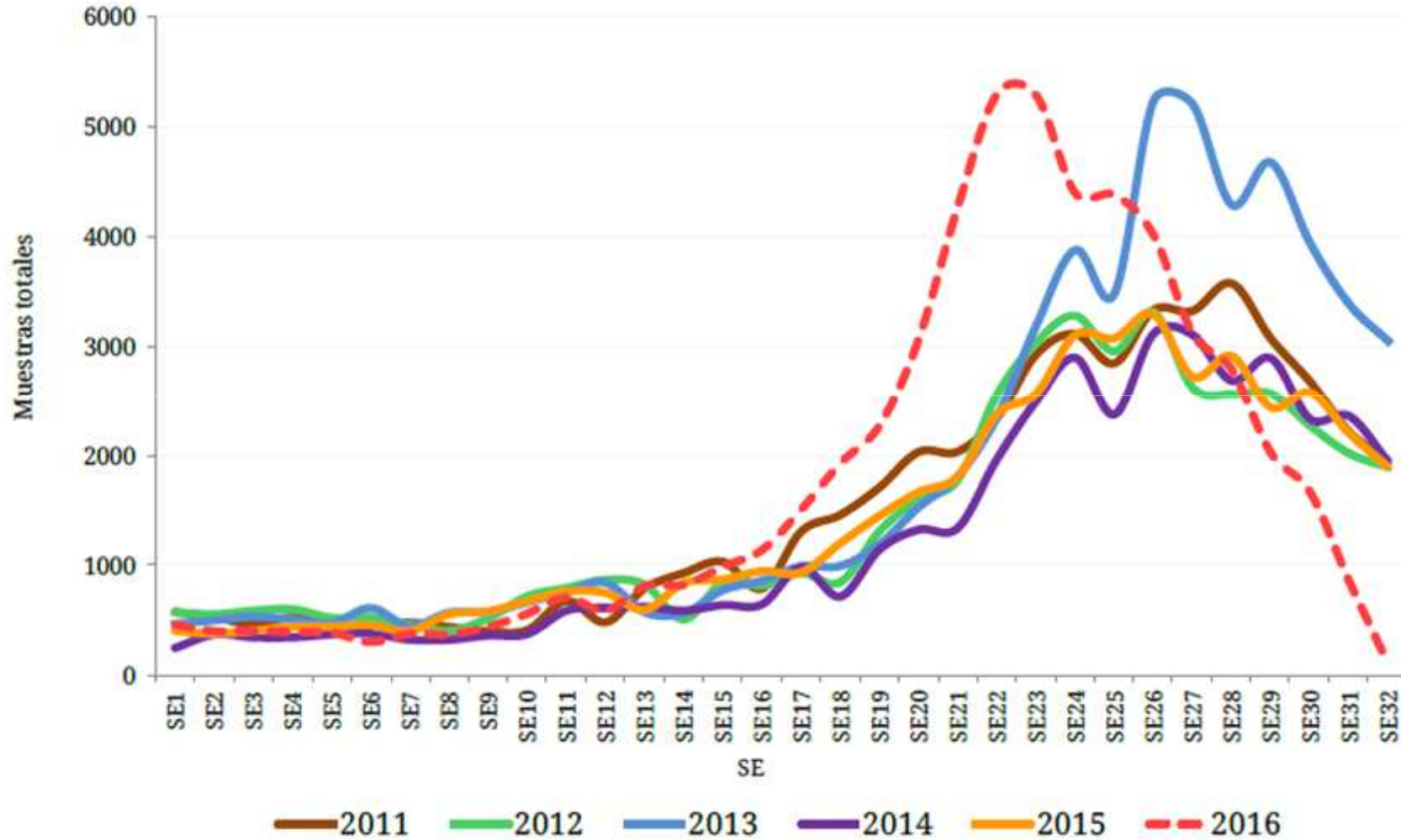
- Diseñada para proteger contra cuatro tipos diferentes del virus de la influenza: 2 virus de IA y 2 de IB.
- Al agregar otro virus B a la vacuna ofrece un nivel de protección más amplio contra los IV en circulación.
- Hay inactivadas y vivas atenuadas.
- Perfil de seguridad similar a las trivalentes, con efectos secundarios similares (en su mayoría leves)

Distribución porcentual de virus respiratorios identificados. Argentina. SE1 a SE31 de 2016 N° estudiados=55981, n° positivos=22658



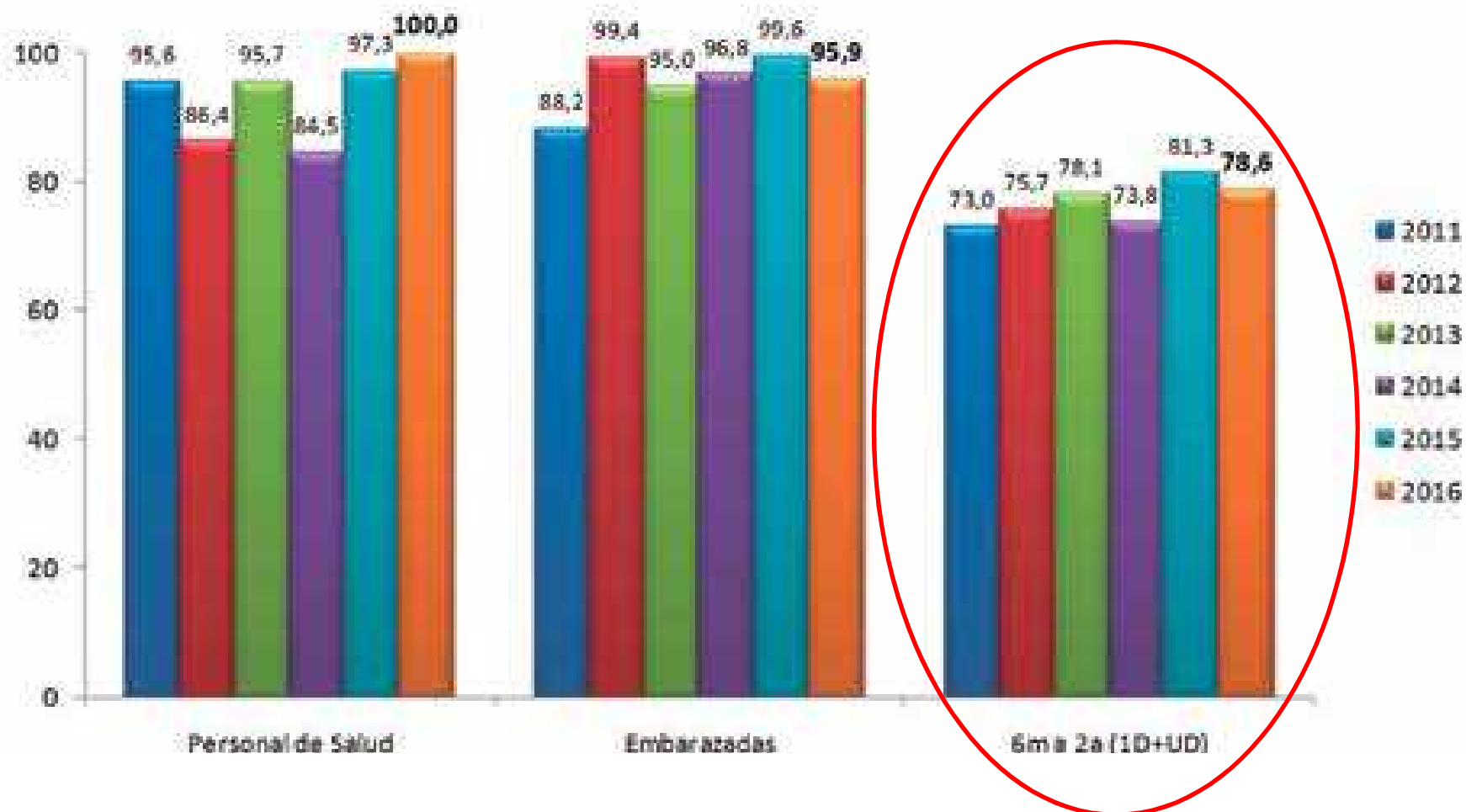
Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) SIVILA.

Muestras totales estudiadas para virus respiratorios por SE. SE 1 a 32. Años: 2011 a 2016. Argentina.



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.

Coberturas comparadas de vacunación antigripal global país por grupo - Argentina 2011-2016.



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (SNVS-NomiVac). Ministerio de Salud de la Nación.

IV: reacciones adversas

- **LOCALES:**

Frecuentes ($\geq 1/100$): dolor, eritema, inflamación, equimosis

- **SISTÉMICOS:**

Frecuentes ($\geq 1/100$): fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, malestar general

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$): somnolencia, irritabilidad, anorexia, trastornos gastrointestinales.

IIV: contraindicaciones

ABSOLUTAS:

- Hipersensibilidad a componentes de la vacuna (huevo, ovoalbúmina, kanamicina, neomicina, formaldehído, polisorbato).
- Antecedente de anafilaxia a dosis previas.

PRECAUCIONES:

- Enfermedad febril moderada o severa.
- Antec. de Síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas de haber recibido vacuna antigripal.