

Transmission of yellow fever vaccine virus through breastfeeding - Brazil, 2009 Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(5):130-2

Traiber C, Amaral PC, Ritter VR, Winge A. Infant meningoencephalitis probably caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. J Pediatr (Rio J) 2011 May-Jun 8;87(3):269-72

Kuhn S, Twele-Montecinos L, Macdonald J, Webster P, Law B. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. CMAJ 2011 Mar 8;183(4):E243-5

Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas JJ, Cristiano E. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination. J Neurovirol 2009 Jul;15(4):348-50

Caldentey D, Morales MA, Macchi A, Biscayart C, Fabbri C, Luppo V, Briggiler A, Elmassian P, Verdaguer V, Enría D, Stambouliau D. Enfermedad Neurotrópica Por Vacuna De Fiebre Amarilla: A Propósito de un Caso con Presentación Clínica Tardía. Poster presentado en el XII Congreso Argentino de Infectología de la Sociedad Argentina de Infectología, Córdoba, 2012 (Abstract num. 29799).

Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire Mde S, Castro YP, Maia Mde L, Yamamura AM, Martins RM, Leal Mde L; Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. Vaccine 2011 Aug 26;29(37):6327-3

Vacuna contra la fiebre tifoidea

Vacuna oral viva atenuada

Agente inmunizante

Salmonella typhi atenuada.

Composición y características

Las cápsulas con cubierta entérica contienen al menos 1×10^9 de *S. typhi* de la cepa Ty21a atenuada, que es una mutante derivada de la cepa Ty2 de Félix.

Conservación

Las cápsulas deben conservarse a entre 2 y 8 °C. No se debe congelar.

Indicación y edad para la vacunación

Las cápsulas están indicadas a partir de los 6 años de edad en los siguientes casos:

- Viajeros a regiones donde la fiebre tifoidea es endémica.
- Convivientes de portadores de *S. typhi*.
- Trabajadores de laboratorio en contacto con la bacteria.

Dosis y vía de administración

Dosis: Una cápsula por vía oral cada 48 horas (el envase contiene 3).

Vía de administración: Cada cápsula debe ingerirse con líquidos fríos, una hora antes de las comidas. No debe ingerirse con leche ni con bebidas alcohólicas.

Revacunación

Se recomienda repetir la serie de 3 dosis cada 5 años, si persistieran las condiciones que habían hecho necesaria la primovacunación. Para los viajeros a países endémicos, se aconseja la vacunación cada 2 o 3 años.

Inmunidad y eficacia

La inmunidad aparece entre los 10 a 14 días después de la tercera dosis. La duración de la inmunidad se estima en 3 años y su eficacia acumulada para ese período se considera de casi el 50%.

Efectos adversos

Puede provocar malestar abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, cefalea, erupción cutánea o urticaria.

Contraindicaciones

- No se recomienda el uso de las cápsulas en menores de 5 años.
- Debe evitarse la administración de sustancias que pudieran inhibir la capa de la vacuna, como sulfonamidas, antibióticos, quimioterápicos, cloroquina o mefloquina. Estos fármacos deben suspenderse por lo menos 24 horas antes de la ingesta de la vacuna.
- No debe aplicarse en inmunodeprimidos.
- Como regla general, está contraindicada durante el embarazo, si bien no se han documentado efectos sobre la gestación, ni en el feto.

Uso simultáneo con otras vacunas

En caso de necesidad, puede asociarse con otras vacunas. Se puede administrar de manera simultánea con la vacuna anticolérica o separada al menos por un mes.

Inmunocomprometidos

Está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos.

Nota: A la fecha de la edición de las presentes recomendaciones, esta vacuna no se manufactura más.

Vacuna parenteral de polisacáridos capsular Vi**Agente inmunizante**

Polisacárido capsular Vi, purificado de la cepa Ty2 de *S. typhi*.

Composición

1 dosis = 0,5ml = 25 µg de polisacárido capsular Vi.

Conservación

Debe conservarse a entre 2 y 8 °C.

Indicación y edad para la vacunación

Está indicada a partir de los 2 años de edad en los siguientes casos:

- Viajeros a regiones donde la fiebre tifoidea es endémica.
- Convivientes de portadores de *S. typhi*.
- Habitantes de zonas con alta incidencia de infección.
- Trabajadores de laboratorio en contacto con la bacteria.

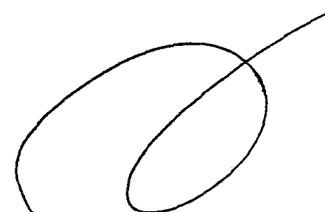
Dosis y vías de administración

Dosis: Una sola de 0,5 ml. La dosis es igual para niños y adultos.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea.

Revacunación

Si persisten las condiciones de la primovacunación, se recomienda vacunar cada tres años.

Inmunidad y eficacia

La inmunidad aparece a los siete días de la vacunación. La duración de la inmunidad es de tres años y su eficacia acumulada reportada para ese período fue del 55%.

Efectos adversos

Los locales son dolor (70%), eritema, induración. Los generales, cefalea (1,5 a 3%) y fiebre (0 a 1%).

Contraindicaciones

- No se recomienda su uso en menores de 2 años de edad.
- Hipersensibilidad a componentes de la vacuna.
- Posponer en personas con enfermedad febril grave.

Precaución

En personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, pueden presentarse hemorragia leve en el sitio de la aplicación.

Uso simultáneo con otras vacunas

Puede aplicarse junto con otras vacunas en uso.

Bibliografía

Freedman DO, Virk A, Jong EC. Immunization of healthy adults. En J. S. Keystone, P. E. Kozarsky, D. O. Freedman, H. D. Nothdurft y B. A. Connor (eds.), *Travel Medicine*, 2.ª edición (págs. 85-120), Filadelfia: Mosby-Elsevier, 2008.

Levine MM. Typhoid fever vaccines. En S. A. Plotkin, W. A. Orenstein y P. A. Offit (eds.), *Vaccines*, 5.ª edición (págs. 890-914), Filadelfia: Saunders- Elsevier, 2008.

Cryz SJ Jr, Fürer E, Levine MM. Effectiveness of oral, attenuated live *Salmonella typhi* Ty 21a vaccine in controlled field trials. *Schweiz Med Wochenschr* 1988 Apr 2;118(13):467-70,

Hessel L, Debois H, Fletcher M, Dumas R. Experience with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 Sep;18(9):609-20,

Vacuna anticolérica

El cólera es una enfermedad diarreica deshidratante causada por *Vibrio cholerae*, bacilo gramnegativo que se clasifica en dos biotipos, denominados O1 (El Tor) y O139. El biotipo O1, por su parte, se clasifica en dos serotipos: Ogawa e Inaba.

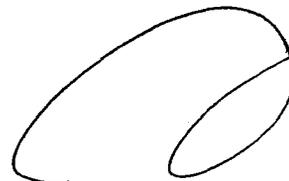
Tipos de vacunas anticoléricas

Vacunas parenterales

Han caído en desuso, por una serie de razones. En primer lugar, estudios efectuados en la década de 1960 en Bangladesh, la India, Filipinas e Indonesia, demostraron que la vacuna tenía una eficacia de alrededor del 50% y que la inmunidad solo duraba seis meses, en promedio. En segundo término, algunas vacunas de este tipo se asociaban con mayor inmunogenicidad, pero, en contraposición a esto, eran más reactogénicas. En tercer lugar, las vacunas parenterales, por su corta duración de inmunogenicidad, requerían inoculaciones frecuentes, lo que las volvía poco atractivas a largo plazo, si el riesgo de exposición era persistente.

Vacunas orales

Estos productos fueron desarrollados en la década de 1980 y, en términos generales, representan grandes avances respecto de las vacunas parenterales: mayor inmunogenicidad (por lo tanto, mayor duración de la eficacia) y cómoda aplicación.



Dos están elaboradas con bacterias muertas, y la otra, con cepas atenuadas. Se describen a continuación.

WC-rBS Dukoral®

Composición y características

Contiene una mezcla de la subunidad B no tóxica de la toxina colérica recombinante (TCB), más cepas muertas de *V. cholerae* O1 de ambos serotipos (Inaba y Ogawa) y biotipos (El Tor y clásico). Dos de las cepas están inactivadas por calor (la cepa clásica Inaba El Cairo 48 y la clásica Ogawa El Cairo 50), que expresan el antígeno lipopolisacárido (LPS), y dos cepas están inactivadas mediante formalina (El Tor cepa Inaba Filipinas 6973 y la cepa clásica Ogawa El Cairo 50) para preservar mejor los antígenos proteicos.

La TCB está elaborada por una cepa de *V. cholerae* que, mediante ingeniería genética, hiperproduce este antígeno. La vacuna está libre de la subunidad A (CTA) y su toxicidad. La TCB retiene su habilidad de unirse al gangliósido GM₁ de la membrana celular. Esta vacuna inactivada no presenta efectos adversos graves y no tiene posibilidad de reversión a cepa virulenta. La TCB es sensible al pH ácido gástrico, de forma tal que la vacuna se administra con un *buffer*. Los antígenos de células enteras, en especial el LPS, son resistentes al pH ácido.

Se presenta como suspensión y granulado efervescente para suspensión oral. La suspensión, que se suministra en un vial, es de color blanquecino. El granulado efervescente, que viene en un sobre, es blanco.

Conservación

El preparado debe conservarse a entre 2 y 8 °C. No debe congelarse. Puede almacenarse, solo por una vez, a temperatura ambiente no mayor de 27 °C hasta dos semanas.

Indicación y edad de primovacunación

Puede administrarse a partir de los 2 años de edad. Es útil para el control del cólera epidémico y para la inmunización de personas que se radicarán en áreas de transmisión epidémica. Si bien puede usarse en viajeros de corta estadía en zonas de transmisión, la incidencia de la enfermedad en estos grupos es muy baja y la vacunación no es costoeficaz.

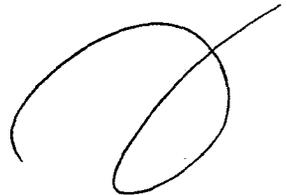
Vía de aplicación y dosis

Dosis: En los adultos y los niños a partir de 6 años, se deben administrar dos dosis. Los niños de 2 a 5 años deben recibir 3 dosis. En ambos casos las dosis deben estar separadas por un intervalo no menor de una semana y no mayor de 6 semanas. Si se hubiera superado el lapso de 6 semanas, el esquema debe reiniciarse.

Es importante destacar que todas las dosis deben completarse como mínimo una semana antes del potencial contacto con *V. cholerae*.

Vía de administración: Oral. El granulado efervescente debe disolverse solo en agua fría segura (150 ml), y luego hay que incorporar la suspensión que contiene la vacuna. Debe tomarse una hora antes o después de la ingesta de alimentos o bebidas. La solución ya preparada puede ingerirse hasta dos horas después.

Es necesario mencionar que, en niños de 2 a 5 años, la mitad de la solución debe desecharse





(quedan, de esta forma, 75 ml) antes de procederse a la mezcla con el contenido íntegro del vial que contiene la vacuna.

Refuerzos

Se recomiendan refuerzos, si el riesgo es persistente, con una única dosis, 2 años después de la primovacunación.

En cualquiera de los dos grupos de edad, si hubieran pasado 5 años desde la primovacunación, se deberá recomenzar con un esquema primario de vacunación.

Inmunidad y eficacia

La vacunación estimula el desarrollo tanto de anticuerpos vibriocidas como de antitoxina, y además estimula anticuerpos tipo inmunoglobulina A intestinales.

La eficacia de la WC-rBS fue establecida en un ensayo clínico de gran envergadura conducido en Bangladesh en 1985. Por procedimiento aleatorio, 89.596 personas se enrolaron para recibir al menos una dosis de una de tres preparaciones: el producto Vero, una vacuna de células enteras sin TCB y una vacuna de *Escherichia coli* inactivada, como placebo.

La vacuna demostró una eficacia del 78% al primer año y del 63% durante el segundo. En este ensayo la vacuna demostró suministrar protección durante tres años. Los niños menores de 5 años experimentaron una menor eficacia: de seis a doce meses.

En un análisis retrospectivo de este estudio, posterior, se demostró inclusive la existencia de inmunidad de rebaño.

En una vacunación en masa, en Mozambique, 14.000 adultos con alta prevalencia de infección por VIH recibieron al menos una dosis de vacuna antes de la epidemia anual de cólera. En esta población, la eficacia ascendió al 78%, atribuida a la menor eliminación de *Vibrios* en los vacunados, a través de la vía fecal.

Hay pocos datos sobre la eficacia protectora de la vacuna en personas de 65 años de edad o más.

Como la toxina termolábil de *E. coli* enterotoxigénica reacciona en forma cruzada con la toxina colérica, este antígeno puede ofrecer protección cruzada contra *E. coli*.

Efectos adversos

Son poco frecuentes. Los más reportados son pérdida de apetito, diarrea leve, cólicos abdominales o cefalea.

Contraindicaciones

- Inmunodeprimidos.
- Se propone posponer la administración en personas con enfermedad gastrointestinal aguda o febril aguda.
- No se recomienda su uso en menores de 2 años.
- Embarazo: a pesar de que se trata de una vacuna no replicativa, de que se administra por vía oral y de que actúa localmente en el intestino, no debiera causar riesgos al feto. La administración, por lo tanto, podría considerarse después de una cuidadosa evaluación de beneficios y riesgos.

Precauciones

Hipersensibilidad conocida al formaldehído.

Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar junto con la vacuna antitifoidea oral atenuada (cepa Ty-21a) o separadas al menos por un mes.

Inmunocomprometidos

Está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos.

Vacuna viva atenuada (CVD103-HgR) - Orochol®/Mutachol®

Composición y características

Elaborada a partir de la cepa atenuada clásica Inaba 569B, ha sido elaborada mediante ingeniería genética para expresar TCB, pero no la TCA enzimáticamente activa.

El perfil de seguridad de esta vacuna se debe, en parte, a su relativamente pobre capacidad de colonización intestinal.

Conservación

La viabilidad debe ser preservada mediante refrigeración a entre 2 y 8 °C. La bacteria debe ser protegida del pH ácido gástrico mediante la ingesta con un *buffer*.

Eficacia

Después de la vacunación con la vacuna viva atenuada, la actividad vibriocida es el mejor correlato de protección contra *V. cholerae* y el mejor subrogante de estimulación antibacteriana satisfactoria. Se observan títulos elevados anti-LPS y anti-*Vibrio* en la mayoría de los vacunados con CVD103-HgR. Además, se observan anticuerpos inmunoglobulina A intestinales contra el antígeno LPS.

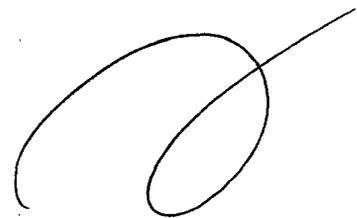
En un estudio de eficacia a doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en Estados Unidos, ochenta y cinco voluntarios recibieron una dosis oral de la vacuna CVD103-HgR con una carga bacteriana de entre 2 y 8 x 10⁸ organismos, o placebo. La vacuna fue bien tolerada. Tres meses más tarde, cincuenta y un voluntarios fueron desafiados con una cepa virulenta congelada de *V. cholerae* (N16961, una cepa O1 El Tor desarrollada como estándar de desafío que ha sido completamente secuenciada). La eficacia contra la diarrea fue del 80%, en tanto que contra la diarrea grave fue del 91%. Estos resultados indican que la vacuna proporciona buena protección en personas inmunológicamente *naïve* por más de tres meses y puede ser útil como vacuna para viajeros a áreas endémicas.

Un estudio de fase III en Indonesia, con 67.000 individuos que recibieron una dosis única de CVD 103-HgR, o placebo, mostró una pobre eficacia del 14%, en fuerte contraste con el estudio antes mencionado. Un análisis posterior de este estudio reveló que la falta de eficacia pudo deberse al poder estadístico bajo y a una inesperadamente baja incidencia de cólera durante el período de estudio.

En contraposición a esto, la eficacia de una dosis única de CVD 103-HgR fue del 79% en un estudio retrospectivo de cohorte llevado a cabo durante una epidemia de cólera en la isla de Pohnpei, Micronesia. Este brote demostró que la CVD 103-HgR puede proporcionar protección contra una cepa heteróloga (serotipo y biotipo) durante una campaña de vacunación de emergencia.

Precauciones y contraindicaciones

Esta vacuna debe utilizarse con suma precaución en huéspedes inmunocomprometidos, por ser viva, atenuada.

Bibliografía

Sur D, Lopez AL, Kanungo S, Paisley A, Manna B, Ali M, Niyogi SK, Park JK, Sarkar B, Puri MK, Kim DR, Deen JL, Holmgren J, Carbis R, Rao R, Nguyen TV, Donner A, Ganguly NK, Nair GB, Bhattacharya SK, Clemens JD. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1694-702.

Zuckerman JN, Rombo L, Fisch A. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis*. 2007 Aug;7(8):521-30,

Topps MH. Oral cholera vaccine: for whom, when, and why? *Travel Med Infect Dis*. 2006 Jan;4(1):38-42.

Calain P, Chaine JP, Johnson E, Hawley ML, O'Leary MJ, Oshitani H, Chaignat CL. Can oral cholera vaccination play a role in controlling a cholera outbreak? *Vaccine* 2004 Jun 23;22(19):2444-51.

Thiem VD, Deen JL, von Seidlein L, Canh do G, Anh DD, Park JK, Ali M, Danovaro-Holliday MC, Son ND, Hoa NT, Holmgren J, Clemens JD. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine* 2006 May 15;24(20):4297-303.

Ali M, Emch M, von Seidlein L, Yunus M, Sack DA, Rao M, Holmgren J, Clemens JD. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet* 2005 Jul 2-8;366(9479):44-49.

Vacuna antirrábica de uso humano

Introducción

La rabia es una zoonosis viral que puede afectar a todo tipo de mamíferos. Los reservorios primarios, sin embargo, pertenecen a los órdenes Carnivora (subórdenes Caniformia — cánidos— y Feliformia — felinos—) y Chiroptera (murciélagos). El perro doméstico (*Canis familiaris*) es la especie más significativa en cuanto a la transmisión del virus al ser humano y, como tal, es responsable de millones de exposiciones y decenas de miles de muertes humanas por año en todo el mundo. La encefalitis por rabia, de curso fatal, se presenta cuando una persona tiene un accidente con un animal transmisor y no se adoptan las medidas profilácticas adecuadas para prevenirla, que incluyen un adecuado cuidado de la herida, más el uso de vacuna y —cuando es necesario— gammaglobulina específica.

En 2008 se registró, después de catorce años sin notificaciones, un caso de rabia humana transmitida por perro en un niño de la provincia de Jujuy. La lista de los últimos años de nuestro país se completa con otro de transmisión canina (Tucumán, en 1994) y dos más, ambos consecutivos a mordeduras de quirópteros (Chaco, en 1997 y Corrientes, en 2001).

Consideraciones generales sobre la profilaxis postexposición

- La profilaxis postexposición debe efectuarse lo más precozmente posible, en caso de que la situación clínica lo hiciera recomendable. No es una emergencia, pero sí una urgencia médica. Es necesario tener en cuenta que su postergación, por cualquier motivo, puede derivar en el fallo y, por ende, la muerte del afectado, si el animal estuviera rabioso.
- No hay, por otro lado, un lapso de tiempo límite para efectuarla, cuando fuera considerada necesaria, más allá del tiempo transcurrido entre la exposición y el acceso a la consulta.
- La profilaxis postexposición debe contemplar la ejecución de todos los pasos pertinentes. La literatura médica documenta varios casos de fallos por omisiones de procedimientos, retrasos o desvíos de los esquemas de vacunación.
- Si el animal responsable de la agresión es un potencial vector en una región donde la rabia es endémica, no debe esperarse el resultado de la observación del animal (si este se considera observable), ni resultados de laboratorio (serología de la persona agredida) para iniciar la profilaxis postexposición, si esta estuviera indicada por las características del accidente y el sitio anatómico de la agresión (cabeza y cuello, pulpejo de dedos, dedos de los pies y genitales).
- Si se interrumpe el tratamiento con vacuna de cultivo en cerebro de ratón lactante (Fuenzalida-Palacios, o CRL) antes de la quinta dosis y han transcurrido más de diez días desde la aplicación de la última dosis, se recomienda reiniciar el esquema, a menos que se pudieran titular los



anticuerpos neutralizantes (Guarnera E. y col., *Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica N.º 2, 1994, OPS-OMS*).

- f. En el caso de los abandonos de tratamiento con vacunas de cultivo en líneas celulares, si el lapso transcurrido desde la última dosis aplicada fuera de unos pocos días, puede proseguirse con el esquema sin recomenzarlo. Esta recomendación se basa en la potencia de este tipo de vacunas, que inducen una respuesta inmune más predecible que la obtenida con vacuna CRL (Plotkin SA, Koprowski H, Rupprecht CE, 2008).
- g. El uso de gammaglobulina en pacientes que se consideran inmunizados por haber efectuado una profilaxis postexposición previa (más allá del número de dosis de vacuna utilizada) puede interferir con respuesta inmune a la vacuna o la rapidez de la respuesta inmune anamnésica. Esto es válido cuando la profilaxis hubiera sido efectuada con vacunas de cultivo en líneas celulares, cuya respuesta anamnésica en huéspedes normales es previsible, tal como se mencionó en el punto anterior, pero podría no ser así cuando se hubiera empleado con anterioridad vacuna de tejido nervioso (Khawplod P, 1996 y WHO Expert Consultation on Rabies, 2004). En este último caso, si hubieran transcurrido más de 10 años desde la vacunación anterior con vacuna CRL, debe considerarse seriamente el uso simultáneo de gammaglobulina con el nuevo esquema.
- h. Cuando el tipo de accidente hiciera aconsejable su indicación, la gammaglobulina debe administrarse sin importar el tiempo transcurrido desde el accidente. No obstante, en el caso de tratamientos postexposición que se hubieran iniciado sin su aplicación (pero su indicación fuese necesaria), **no se debe utilizar más allá del séptimo día después de la primera dosis de vacuna, para no afectar los mecanismos de respuesta inmune que debe estimular.**
- i. Las dosis de vacuna en pediatría son las mismas que en población adulta. No se deben reducir por ningún motivo.
- j. El embarazo no constituye una contraindicación para la profilaxis postexposición. En esta situación, el beneficio de la profilaxis supera con creces cualquier riesgo sobre el feto, por tratarse de una enfermedad casi invariablemente mortal.

Agente inmunizante

Las vacunas antirrábicas de uso humano se elaboran con el virus inactivado.

En la Argentina se dispone de dos tipos, que se diferencian por el sustrato en el que se realiza la replicación del virus: vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales, y vacuna antirrábica producida en cultivo en líneas celulares.

Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales: Vacuna CRL (Fuenzalida-Palacios)

La vacuna producida en ratón lactante, desarrollado por los científicos chilenos Fuenzalida y Palacios a comienzos de la década de 1950, permitió, a diferencia de la de conejo adulto usada hasta ese tiempo, el empleo de menor dosis de tejido nervioso, por una parte, y disminuyó la probabilidad de accidentes postvacunales debido al bajo contenido de mielina, por otra. El Centro Panamericano de Zoonosis consideró la vacuna CRL diez veces menos paratóxica que las vacunas previas. Esta comenzó a usarse en perros en 1958, y en seres humanos en 1963 (Chile y Uruguay), 1964 (Argentina y Perú), 1965 (Brasil y Venezuela), 1966 (Colombia), 1967 (Cuba y México) y 1969 (Ecuador y Guatemala). Con modificaciones posteriores, es la que se ha utilizado en nuestro país en forma mayoritaria hasta el presente.

En su elaboración se utilizan las cepas 51, 91 y CVS. El sustrato que se emplea para obtener la multiplicación viral es el cerebro de ratón lactante de un día de vida. En consecuencia, la concentración de tejido nervioso es de hasta 1% (usualmente es menor de este porcentaje).

La vacuna se conserva refrigerada a entre 2 y 8 °C. Si se congela, se inutiliza. Tiene validez por un año a partir de la fecha de producción.

Se administra por vía subcutánea, y la cantidad de dosis necesarias hace virtualmente imprescindible la rotación de los sitios de inoculación.

No hay evidencias disponibles acerca de la utilidad o pertinencia de la realización de pruebas intradérmicas con la vacuna antes de comenzar el esquema de inmunización.

Efectos adversos

Reacciones sistémicas generales

Suele ser bien tolerada y se han documentado muy escasos accidentes graves en la Argentina. Se han reportado efectos adversos leves y moderados que pueden desencadenarse durante una serie de vacunación antirrábica, como fiebre, cefalea, insomnio, palpitaciones y diarrea.

Reacciones locales

De siete a diez días después del comienzo del tratamiento, pueden presentarse placas eritematosas y edema sobre la piel, unas pocas horas después de la vacunación.

Reacciones graves

Los accidentes neuroparalíticos constituyen el mayor riesgo de las vacunas en tejido nervioso. La vacuna CRL, aun si se considera su alto grado de pureza, puede inducir la producción de anticuerpos antimielina y, por lo tanto, desencadenar de forma infrecuente reacciones neuroparalíticas, que suelen presentarse entre los trece y quince días de comenzada la profilaxis, bajo tres formas clínicas:

- Tipo Landry (ascendente): Aparece rápidamente. El paciente se presenta con hipertermia y dolor lumbar, y parálisis flácida de miembros inferiores que, en 24 horas compromete los miembros superiores. La parálisis incluye la cara, la lengua y otros músculos. La tasa de letalidad puede ascender al 30%. En el 70% restante la recuperación es rápida. La incidencia documentada, según Stanley Plotkin, oscila entre 1/7000 hasta 1/42.000 personas vacunadas.
- Dolor dorsolumbar: Es de menor gravedad que la parálisis de Landry y el más común de los accidentes neuropáticos. Los hallazgos clínicos corresponden fisiopatológicamente a una mielitis dorsolumbar. El paciente puede presentarse febril y con decaimiento, con paresia de los miembros inferiores, hipoestesia y trastornos esfinterianos. La mortalidad es baja: alrededor del 5%.
- Tipo neurítico: En este tipo de accidente, el paciente desarrolla fiebre y suele presentar parálisis facial, glossofaríngea, del nervio neumogástrico o vago y de los músculos oculomotores. También se ha reportado neuritis óptica.

Contraindicaciones

No tiene. Es una vacuna inactivada y las partículas virales que la componen no conservan capacidad para multiplicarse. Las personas que hubieran manifestado hipersensibilidad al sustrato (tejido nervioso animal) deberían recibir vacunas producidas en otro sistema (células Vero, fibroblastos de embrión de pollo, etcétera). El embarazo tampoco es una contraindicación para la vacunación porque la enfermedad es siempre fatal.

Vacunas de cultivo en líneas celulares

La solución a los aspectos relacionados con la seguridad y la menor potencia de las vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso murino, radicó en el desarrollo y la producción de productos preparados con virus cultivados en líneas celulares libres de tejido nervioso, o en modelos aviarios.

Para cada una de las vacunas disponibles en el presente, la potencia de una dosis debe ser igual al estándar recomendado por la OMS, de 2,5 UI/ml de vacuna, o mayor que este.

Se utilizan tanto en regímenes preexposición como para los esquemas postexposición.

Las vacunas antirrábicas de cultivo en líneas celulares inducen la producción de anticuerpos neutralizantes que se detectan entre los siete y diez días posteriores a la vacunación y persisten por varios años. Son viables durante al menos tres años desde su manufactura.

Un esquema debe iniciarse y completarse en lo posible con el mismo producto, aunque no hay estudios que documenten cambios en la eficacia o la frecuencia de efectos adversos cuando la serie de vacunaciones se ha comenzado con una vacuna de cultivo celular y finalizado con otra similar, habida cuenta de su equipotencia. Por esa razón, si no fuese posible utilizar vacuna CRL durante todo el esquema, deberá considerarse la necesidad de reiniciar el esquema con vacuna de cultivo celular, a menos que se pudiera efectuar determinación de anticuerpos que documenten protección adecuada.

Vacunas en producción en el mundo

A lo largo de los años se han desarrollado varios modelos de vacunas de cultivo celular. Los más difundidos en la actualidad, según la OMS, son cuatro: células diploides humanas (HDCV), células primarias de embrión de pollo (PCECV), células de riñón de mono (células Vero) (PVRV) y en embrión de pato purificado (PDEV).

A continuación, se describe la que ha recibido aprobación de la ANMAT en nuestro país.

Vacuna en células Vero (riñón de mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*) (células Vero 76) (PVRV)

Se han realizado grandes esfuerzos a nivel mundial para producir vacunas más asequibles, sin sacrificar potencia ni seguridad. Una línea celular continua en células Vero se ha usado como sustrato para la producción de vacunas virales. Una de las ventajas de este sistema de producción es su alto rendimiento. Se utiliza la cepa viral Wistar Pitman-Moore PM/WI381503-3M. El virus se inactiva mediante betapropiolactona. El producto final contiene albúmina humana y maltosa. Es necesario conservarla refrigerada a entre 2 y 8 °C.

Se administra por vía intramuscular, en el músculo deltoides en adultos y en la cara lateral del muslo en los niños que todavía no deambulan. Siempre debe aplicarse en un sitio diferente al de la gammaglobulina cuando es necesario administrar este producto biológico también según el esquema postexposición.

Efectos adversos

Reacciones locales

En un porcentaje no mayor al 25% pueden aparecer dolor, eritema, prurito e induración en el sitio de la inyección.

Debe evitarse el intercambio entre vacunas de diferente generación (CRL y vacunas de cultivo celular), por la diferente potencia de cada una. Por ejemplo, si se ha comenzado un esquema (pre o postexposición) con vacuna CRL, debe terminarse con esta. De igual modo, si la serie se hubiera comenzado con vacunas de cultivo celular, debe concluirse con estas.

Reacciones sistémicas

La incidencia de efectos adversos sistémicos, en relación con el uso de la vacuna PVRV, tales como fiebre moderada, escalofríos, malestar general, astenia, cefalea, mareos, artralgias, mialgias, alteraciones gastrointestinales, náuseas o dolor abdominal, es menor del 10%.

De modo excepcional, se han descrito casos de reacciones anafilactoides, urticaria y erupción, como eritema polimorfo.

Contraindicaciones

No tienen. Si se presentaran reacciones alérgicas graves a alguna de estas vacunas, debe completarse el tratamiento con una vacuna producida en otro sustrato.

Gammaglobulina antirrábica humana

La inmunoglobulina antirrábica humana es una solución concentrada y purificada de anticuerpos preparada a partir de hemoderivados de individuos sanos inmunizados. Es un producto de producción limitada y, por eso, de baja disponibilidad y costoso. Debe ser conservado a temperatura entre 2 y 8 °C, protegido de la luz.

La dosis indicada es de 20 UI/kg de peso. Se debe aplicar todo el volumen en el sitio de las lesiones, siempre que fuera anatómicamente posible. Es necesario tener especial cuidado de no producir síndromes compartimentales, especialmente en los miembros. Si la región no permitiera la infiltración de toda la dosis, la cantidad restante (la menor posible) debe inyectarse por vía intramuscular en la región glútea. Cuando las lesiones fuesen muy extensas o múltiples, la dosis indicada deberá diluirse en solución fisiológica normal (0,9%) para que todas puedan tratarse por igual. No obstante, hay que tener sumo cuidado en no excederse en la dilución (no más de dos diluciones).

Por el contrario, no se debe aplicar una dosis mayor que la indicada según el peso, aun cuando las heridas fueran muy extensas, para no interferir con la respuesta a la vacuna.

Cuando no se pudiera determinar el sitio anatómico de contacto con el animal, o si este se hubiera producido en membranas mucosas, debe procederse a la administración intramuscular en región glútea. En el caso de que el paciente consultara tiempo después del accidente y fuera necesario administrar gammaglobulina como parte de la profilaxis postexposición, tiene que administrarse de igual modo que ante accidentes recientes. Esto significa que debe infiltrarse el sitio anatómico afectado,

aunque allí no hubieran quedado cicatrices visibles. Si no se pudiera infiltrar toda la cantidad necesaria en ese lugar, el resto deberá inyectarse en sitio anatómico diferente, por vía intramuscular.

La gammaglobulina es eficaz cuando se indica de manera simultánea con la primera dosis de vacuna el día "cero", y siempre debe aplicarse en sitios anatómicos diferentes. Si no hubiese podido inyectarse en ocasión de la primera dosis de la vacuna, puede administrarse hasta el séptimo día de iniciado el esquema de vacunación (desde luego, en el caso en que su uso estuviera indicado).

Eventos secundarios al uso de la gammaglobulina

Manifestaciones locales

Puede provocar reacciones de carácter benigno, como dolor, edema, eritema e induración y, más raramente, abscesos.

Manifestaciones sistémicas

Los eventos adversos más comúnmente reportados con el uso de gammaglobulina humana son cefalea y fiebre. No se observa enfermedad del suero, como sí puede suceder con el derivado de equinos (que, de todas formas, no está disponible en nuestro país).

Usos de la vacuna antirrábica

La vacuna antirrábica se utiliza en dos modalidades estratégicas: esquemas de preexposición y de postexposición (o tratamiento antirrábico, como clásicamente se lo ha denominado).

Profilaxis preexposición

La profilaxis preexposición permite simplificar los tratamientos antirrábicos, ya que elimina la necesidad del uso de gammaglobulina antirrábica en el caso de ulteriores exposiciones. Esto tiene al menos tres objetivos fundamentales: dar alguna posible protección a individuos que tuvieran exposiciones inadvertidas, minimizar la exposición a productos hemoderivados y reducir costos.

Se la utiliza en personas que tienen riesgo de exposición al virus (véase más abajo), aunque el médico, ante cualquier situación que juzgara oportuna, puede apelar a este tipo de estrategia. Es especialmente interesante en el caso de viajeros que se dirigen a áreas donde, o bien por el tipo de actividad que van a desarrollar, o, simplemente, por visitar lugares con rabia doméstica endémica, pueden estar más expuestos a tener accidentes con riesgo de transmisión del virus.

Los veterinarios y auxiliares de veterinarias que manipulan animales deben estar vacunados con este esquema. En el caso de estudiantes de veterinaria, para su indicación se debe evaluar el riesgo real de exposición a animales posibles de estar rabiosos.

Es imprescindible verificar que la profilaxis preexposición induzca la producción de anticuerpos protectores, en valor mínimo de 0,5 UI/ml o la neutralización completa en dilución sérica de 1:5 mediante el método rápido de inhibición de focos fluorescentes (RIFFT), siempre que se juzgue que una situación de riesgo de exposición es **continuo o frecuente**. Las personas en **riesgo continuo** son aquellas que trabajan en ámbitos en los que el virus está presente en altas concentraciones, y en los que se puede adquirir no solo a través de mordeduras, sino por contacto con mucosas o por inhalación de aerosoles (incluye personal de laboratorios donde se trabaja con el virus, personal de laboratorios donde se producen vacunas o gammaglobulina antirrábica). En ellas se recomienda la determinación cada seis meses. Si el título obtenido fuera menor que 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT es menor que 1:5, se deben aplicar dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

A la categoría de **riesgo frecuente** pertenecen los trabajadores de laboratorios en los que se efectúa diagnóstico de rabia, espeleólogos, guardaparques, veterinarios y personal de veterinarias en **regiones donde la rabia es enzoótica**, y personas que manipulan murciélagos. En estas personas los anticuerpos deben medirse cada dos años, en el caso de haberse empleado vacunas de cultivo en líneas celulares. Si se hubiera usado vacuna CRL, debe considerarse la medición en forma más frecuente, puesto que la caída del título de anticuerpos es más errática. Si el nivel de anticuerpos fuera menor que 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT fuera menor que 1:5, debe indicarse dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

Todas las personas que tuvieran **riesgo infrecuente** de exposición (veterinarios y personas que controlan animales en áreas donde la rabia es poco común o rara, personas que trabajan en contacto con animales en zoológicos y reservas, y viajeros a áreas del mundo con rabia canina y acceso limitado al

sistema de salud o potencial carencia de vacunas y gammaglobulina) deben efectuar un esquema preexposición. Si la persona comprendida en esta categoría sufriera una exposición de riesgo, deberá recibir dos dosis de vacuna de líneas celulares, en un esquema 0-3 días. No es necesario medir anticuerpos, a menos que se trate de una persona inmunosuprimida.

Esquemas y vías de administración

El esquema de profilaxis preexposición con vacuna de tejido nervioso (CRL) es de cuatro dosis aplicadas los días 0, 7, 28 y 90. Un esquema abreviado igualmente útil consiste en aplicar las dosis los días 0, 2, 4, y un refuerzo el día 10 después de la última dosis.

Siempre que fuera posible, se recomienda utilizar vacuna de cultivo en líneas celulares para efectuar esquemas preexposición.

Las vacunas de cultivo en líneas celulares se administran en tres dosis, los días 0, 7 y 21 al 28.

Profilaxis postexposición (tratamiento antirrábico)

Las indicaciones de tratamiento postexposición dependen del tipo de contacto con el animal presuntamente rabioso.

Los componentes de la profilaxis postexposición son el tratamiento local de la herida, la vacunación y la administración de gammaglobulina específica. El tratamiento de las heridas consiste en el lavado escrupuloso, con agua y jabón neutro, seguido de la aplicación de un desinfectante (alcohol 70%, povidona yodada, clorhexidina al 2% o compuestos con amonio cuaternario al 0,1%). En la medida de lo posible (según anatomía), debe evitarse la sutura quirúrgica. Si fuese necesario este procedimiento, deberá intentarse colocar la menor cantidad de puntos posible para afrontar bordes, pero no agredir los tejidos dañados. En cualquier caso, la gammaglobulina debe administrarse antes de la sutura. Deben indicarse antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico; fluoroquinolonas más clindamicina - en el caso de alergia a betalactámicos-) y vacuna antitetánica, si el último refuerzo se hubiera aplicado más de 5 años antes.

Categorías de contactos según la OMS

Tabla 1: OMS: Profilaxis postexposición recomendada contra la rabia (véanse aclaraciones en el texto)

Tipo de exposición al animal presuntamente rabioso	Medidas postexposición
Tipo I: Alimentación de animales, contacto con ellos, o lameduras en zonas con piel intacta (es decir, ausencia de exposición)	Ninguna
Tipo II: Mordisqueo de piel no cubierta, arañazos o abrasiones menores sin sangrado	Vacunación y tratamiento local de la herida inmediatos
Tipo III: Mordeduras o arañazos transdérmicos únicos o múltiples, lameduras sobre piel no intacta; contaminación de membranas mucosas por lameduras; exposición a murciélagos	Vacunación y administración inmediata de inmunoglobulina antirrábica; tratamiento local de la herida

Si fuera posible, el animal presuntamente rabioso debe mantenerse diez días bajo observación; solo el perro, el gato y el hurón (*Mustela putorius furo*) se consideran animales observables.

Tipos de exposición y tratamiento

Es obligatoria una correcta articulación entre el profesional médico que atiende al paciente accidentado y el organismo responsable de la vigilancia veterinaria en la jurisdicción, para que todo animal observable quede bajo supervisión efectiva y no se indique profilaxis postexposición en forma innecesaria. El profesional veterinario actuante deberá certificar de manera fehaciente el estado de salud del animal y esa certificación deberá obrar en el expediente o la historia clínica del caso.

Contacto con animales vivos y aparentemente sanos y con posibilidad de ser observados durante diez días

- Contactos o mordeduras de cualquier tipo y localización anatómica (excepto cabeza, cuello, mano, pie, mucosas y genitales) con animal con antecedentes epidemiológicos confiables o no sospechosos.
Conducta: Tratamiento diferido, según lo emanado de la observación del animal.
- Mordeduras por animal con antecedentes epidemiológicos de riesgo o heridas graves (extensas y/o profundas) en cualquier parte del cuerpo, o de cualquier grado de gravedad en cabeza, cuello, mano, pie, mucosa o genitales.
Conducta: Vacunar con tres dosis.
Vacuna CRL: días 0, 1 y 2.
Vacuna de cultivo en líneas celulares: días 0, 3 y 7.

La continuidad del tratamiento en estas situaciones quedará supeditada a la evolución clínica del animal agresor en el período de observación (diez días a partir de la fecha de la agresión).

Contacto con animal sospechoso, desaparecido o muerto sin posibilidad de estudio

- Contactos con la boca o saliva del animal en piel sin lesiones preexistentes.
Conducta: No vacunar (estos tipos de contacto corresponden a la categoría I de la OMS resumidas en la tabla 1).
- Exposición a mordiscos sobre piel desnuda, pequeños rasguños o abrasiones sin sangrado, contactos con la boca o la saliva del animal sobre mucosas o piel con lesiones preexistentes (o con dudas razonables, en el momento de la consulta, acerca del estado de integridad de la piel en ocasión del contacto), más allá de la extensión o localización anatómica de la herida.
Conducta: Vacunar.
Vacuna CRL: Siete dosis en días consecutivos, más tres refuerzos a los diez, veinte y treinta (o sesenta) días después de la última dosis del esquema de siete.
Vacuna de cultivo en líneas celulares: días 0, 3, 7, 14 y 28 (Esquema de "Essen").
En pacientes inmunocomprometidos se realizará vacunación más aplicación de gammaglobulina (véase más adelante en "Pacientes inmunocomprometidos").
- Las personas que hubieran tenido una exposición al virus, hubieran sido mordidas o hubieran tenido contacto con un animal silvestre deben vacunarse por el hecho de que en este tipo de animales el comportamiento de la enfermedad (período de incubación, sintomatología) no está totalmente dilucidado. En esta categoría de animales se incluyen murciélagos, coatíes, monos, zorros, zorrinos, comadrejas, etcétera.

Contacto con murciélago: Se recomienda la profilaxis postexposición a todo individuo que tuviera contacto físico con un murciélago —aun cuando este contacto no fuera una mordedura, un rasguño o una exposición mucosa—, si el animal no hubiese podido ser estudiado para evaluar su estado de portación mediante pruebas diagnósticas validadas, procesadas por laboratorios de referencia. Una persona que se despierta y encuentra un murciélago en la habitación debe ser inmunizada, con este mismo criterio y bajo la misma condición, porque en ese caso podría ser imposible determinar de manera fehaciente si ha habido o no exposición al quiróptero.

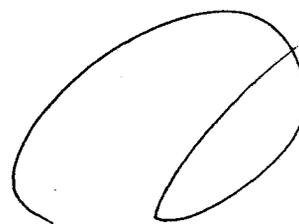
La profilaxis postexposición en estos casos debe consistir en tratamiento con vacuna antirrábica, más gammaglobulina antirrábica.

Vacuna CRL: 7 dosis en días consecutivos, más 3 refuerzos a los 10, 20 y 30 (o 60) días después de la última dosis del esquema de 7.

Vacuna de cultivo en líneas celulares: días 0, 3, 7, 14, y 28.

Dosis gammaglobulina antirrábica: 20 UI/kilogramo de peso.

Si el murciélago pudiera ser estudiado, se iniciará la vacunación antirrábica (desde luego, en el caso de incidentes correspondientes a la categoría III). La aplicación de gammaglobulina podrá diferirse 72 horas, hasta obtener el resultado. **Debe quedar muy claro que el resultado tiene que estar disponible, sin excepción, en este lapso de tiempo.** Si fuera positivo, se administrará la gammaglobulina y se continuará con el esquema de vacunación. Si fuera negativo, por laboratorio de referencia y método adecuado, se podrá suspender el tratamiento antirrábico. En estos casos, es necesario evaluar la posibilidad de completar el esquema de vacunación como si se hubiese tratado de una profilaxis preexposición, para que,



en caso de que la persona sufriera un incidente en el futuro, el tratamiento pudiera simplificarse y solo fuera necesario indicar dos dosis de vacuna de cultivo en líneas celulares, sin el uso simultáneo de gammaglobulina. **Para considerar esta situación, el requisito es que la persona hubiera sido vacunada con vacunas de cultivo en líneas celulares y no con la CRL, por las razones enumeradas en el apartado "Consideraciones generales sobre la profilaxis postexposición" (ítem g).**

Ante cualquier duda en cuanto al diagnóstico del animal, la profilaxis debe completarse.

Contacto con animales domésticos de interés económico o de producción

Debe ser adecuado a la situación epidemiológica, al lugar geográfico, al animal en cuestión, a una correcta anamnesis y a los pormenores del accidente en sí. Este punto debe tenerse en cuenta en las regiones de nuestro país en las que existe rabia transmitida por el vampiro común (*Desmodus rotundus*), que se alimenta del ganado y puede además transmitir rabia a otros mamíferos (variante antigénica 3). Los animales domésticos de interés económico o de producción, como bovinos, caprinos, ovinos, equinos, pílferos, etc., tienen riesgo de contraer la enfermedad. Es importante conocer el tipo, la frecuencia y el grado de contacto o exposición que tienen los encargados de su cuidado, o los profesionales que se relacionan con ellos. Se han descrito accidentes de exposición al virus de rabia en humanos por estos animales y la presencia del virus en secreciones debe considerarse de riesgo. Por ejemplo, la manipulación de la boca de un animal favorece el contacto directo con su saliva y la posibilidad de inhalar microgotas o de sufrir salpicaduras sobre mucosas (conjuntiva, boca, nariz, etc.). Por otra parte, la extracción de tejido nervioso es también un procedimiento de alto riesgo para el operador y, a fin de realizarlo, deben usarse guantes y máscaras protectoras.

Para referencias bibliográficas sobre la rabia en estos animales, véase Delpietro HA, Larghi OP y Russo RG, Virus isolation from saliva and salivary glands of cattle naturally infected with paralytic rabies, *Prev Vet Med* 2001;48:223-228.

Roedores

Si bien no se ha documentado que los roedores hayan sido responsables de la transmisión de la rabia al ser humano, un contacto de riesgo con uno de estos animales ha de evaluarse médicamente como cualquier otro. Como regla, en la amplia mayoría de las situaciones de mordeduras por roedores pequeños se podrá descartar con toda confianza el uso de profilaxis postexposición, pero esto depende intrínsecamente de la epidemiología de la región y cada situación debe ser individualizada. Estos animales presentan formas paralíticas o, inclusive, mueren sin mostrar ningún síntoma que ofrezca sospechas de enfermedad neurológica.

Eidson reporta varios casos de roedores domésticos rabiosos (Eidson M, Matthews SD, Willsey AL, Cherry B, Rudd RJ, Trimarchi CV. Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. *J Am Vet Med Assoc* 2005 Sep 15;227(6):932-35). En algunas de estas situaciones debió indicarse la profilaxis postexposición. Si bien la epidemiología en nuestra región no es directamente equiparable con la norteamericana, debe tenerse en cuenta que en Sudamérica se ha documentado rabia paralítica en carpinchos (*Hydrochoerus hydrochaeris*) (Delpietro HA, Lord RD, Russo RG, Gury-Dohmen F. Observations of sylvatic rabies in northern Argentina during outbreaks of paralytic cattle rabies transmitted by vampire bats —*Desmodus rotundus*— *J Wildl Dis* 2009 Oct;45(4):1169-73). La rabia paralítica en roedores no suele constituir un riesgo mayor para la salud humana, pero debe tenerse en cuenta que el carpincho se "doméstica" y se utiliza con fines comerciales en varias regiones de nuestro subcontinente.

Contacto con animal con diagnóstico confirmado de rabia

Estas personas deberán recibir tratamiento con vacuna antirrábica, más gammaglobulina antirrábica humana (si correspondiera su uso).

Situaciones especiales

Interrupción de esquemas

Si se emplea la vacuna CRL y el esquema se interrumpe antes de la administración de la quinta dosis, se recomienda recomenzar el esquema desde la primera dosis. En estos casos, se recomienda usar vacunas de cultivo en líneas celulares.



Los abandonos a partir de la sexta dosis se deben evaluar, en lo posible, mediante determinación serológica de anticuerpos. Si esto no fuera posible, el esquema se completa con una dosis cuando el abandono se hubiera producido antes de los diez días de la dosis previa y se indicarán refuerzos los días 10, 20 y 40. Si el abandono superara los diez días, se aplicará un esquema complementario de tres dosis los días 0, 2 y 4, a partir del nuevo contacto con el paciente, más los tres refuerzos.

Cuando se hubieran utilizado vacunas de cultivo en líneas celulares en el esquema de vacunación, el American Committee for Immunization Practices y autoridades como Stanley Plotkin recomiendan no recomenzar esquemas, frente a interrupciones de esquemas de unos pocos días. No hay experiencia en abandono de tratamientos con vacunas PVRV o PCECV; sin embargo, se sabe que la seroconversión es cercana al 100% luego de recibir tres dosis, con niveles próximos al umbral de protección (0,5 UI/ml), con lo que se debe proceder igual que como se hace con esquemas preexposición con vacunas de cultivos en líneas celulares.

Revacunación (nuevas exposiciones)

Si el paciente tuviese un contacto de riesgo dentro del año de finalizado el tratamiento anterior, se deberá indicar refuerzo de vacunación (esto vale para todas las vacunas descritas en estas recomendaciones).

Si el tratamiento anterior se hubiera realizado con vacuna de cultivo en líneas celulares, se aplicarán dos dosis de refuerzo (0-3 días); si hubiese recibido esquema incompleto (p. ej., dos dosis), se aplicará esquema postexposición completo.

Si se hubiese realizado con vacuna CRL, se aplicará un refuerzo y de 24 a 48 horas después se realizará medición de anticuerpos. Si esto no fuera posible, se indicará esquema postexposición, según corresponda al tipo de accidente. En toda nueva exposición que se produjese después de un año, se procederá como se indica a continuación.

Si el tratamiento anterior se hubiera realizado con vacunas de cultivo en líneas celulares, se aplicarán dos dosis los días 0 y 3.

Si se hubiese realizado con vacuna CRL, la conducta médica se deberá basar en la medición de los anticuerpos circulantes. Si no se pudiera hacer esto, se deberá indicar un esquema completo (véase Guarnera y col. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica N.º 2. OPS, 1994).

Siempre que se indiquen dosis de refuerzo, se priorizará la indicación de vacuna de cultivo en líneas celulares, en lugar de usar vacuna CRL.

Si se tratara de pacientes con inmunodeficiencia conocida debido a una enfermedad inmunosupresora o a un tratamiento inmunosupresor concomitante, debe realizarse un control serológico de anticuerpos entre dos a cuatro semanas después de la vacunación, sin excepción.

Tabla 2: Revacunación

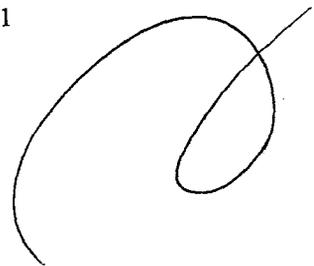
Tiempo transcurrido desde el tratamiento anterior	Tipo de vacuna utilizada en tratamiento previo	Opción 1*	Opción 2*
< de 1 año	CRL	1 dosis + Ac†	2 dosis (0-3)**
	Línea celular	2 dosis (0-3)	
> de 1 año	CRL	Ac	Esquema completo
	Línea celular	2 dosis (0-3)	

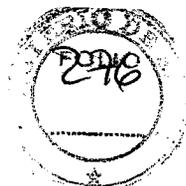
*En pacientes inmunocomprometidos, siempre se deberá realizar determinación de anticuerpos Postvacunación

†Determinación de anticuerpos

**Vacunas de cultivo en línea celular

Inmunogenicidad y eficacia clínica





Se ha detallado más arriba que un esquema completo con vacuna de tejido nervioso confiere protección al menos durante un año. Las vacunas de alta potencia inducen producción de anticuerpos por un tiempo mayor.

- Vacuna de células Vero: A los 7 días de la vacunación ya se detectan anticuerpos y a los catorce días del inicio se verifica la seroconversión en el 99% de los vacunados.
- Vacuna de tejido nervioso: Los niveles protectores (0,5 UI/ml) se alcanzan a los 10 días de la aplicación de 5 o más dosis.

Uso simultáneo con otras vacunas

Las vacunas antirrábicas se pueden administrar de manera simultánea con cualquiera de las otras vacunas actualmente en uso en el Calendario Nacional de Vacunación. Solo debe tenerse la precaución de aplicarlas en sitios anatómicos diferentes.

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes inmunocomprometidos, la respuesta al inmunógeno no siempre es adecuada. De ahí que en ellos se deban usar las vacunas de cultivo en líneas celulares, con el esquema de cinco dosis y gammaglobulina, y posterior medición de la respuesta de anticuerpos. Se aplicarán dosis de refuerzo si no se alcanzara el nivel de anticuerpos protectores.

Estos pacientes deben recibir esquemas postexposición con gammaglobulina, cuando fuera pertinente, en el caso de tener incidentes correspondientes a las categorías II y III de la OMS.

Referentes

Ministerio de Salud de la Nación

Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI): (011) 4379-9018.
Dirección de Epidemiología. Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas: (011) 4379-9043. Int.4791.

Centro Nacional de Referencia y Coordinación (CNRC)

Coordinación de Enfermedades Virales y Enfermedades Exóticas, Dirección de Laboratorio Animal, Dirección General de Laboratorio y Control Técnico (DILAB), Servicio Nacional de Sanidad Animal y Calidad Agroalimentaria (SENASA). Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, Av. Paseo Colon 367, CABA, C. P. C1063ACD. Tel.: (011) 4121-5000 o 0800-999-2386. webmaster@senasa.gob.ar
Servicio de Neurovirosis (SNV), Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Av. Vélez Sársfield 563, C. P. 1281, CABA. Tel./Fax: (011) 4303-2382 / 2817.

Departamento de Diagnóstico y Producción, Instituto de Zoonosis Luis Pasteur (IZLP), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Avenida Díaz Vélez 4821. Tel.: (011) 4982-8421 / 4504 / 6666. Teléfono Guardia: (011) 4982-8421 / 4504 / 6666.

Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Hospital Durand. Medicina Preventiva. Avenida Díaz Vélez 5044. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4981-4842.

Bibliografía

Ministerio de Salud de la Nación. *Manual de normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia*. Edición 2007.

Guarnera EA, Alvarez Peralta E, Amador Velázquez JJ, Sempértegui Gómez García JS (editores). Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica N.º 2. 1994. OPS-OMS

Plotkin SA, Koprowski H, Rupprecht CE. Rabies Vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA y Offit PA (eds.), *Vaccines*, 5.ª edición. Filadelfia: Saunders-Elsevier, 2008

Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF; Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for

- Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies prevention - United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008 May 23;57(RR-3):1-28.
- Rabies vaccines: WHO position paper-recommendations. *Vaccine* 2010 Oct 18;28(44):7140-2.
- Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine 1985-2005. Twenty years of clinical experience. *Trav Med Infect Dis* 2007 Nov;5(6):327-48.
- Robertson K, Recuenco S, Niezgodá M, García EJ, Rupprecht CE. Seroconversion following incomplete human rabies postexposure prophylaxis. *Vaccine* 2010 Sep 7;28(39):6523-6.
- Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin* N.º 8. 28/2/2011. Disponible en http://www.rki.de/clin_178/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/ArcVIH/2011/08__11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/08_11.pdf. Consultado el 27/1/12.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2011. Disponible en http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/normas_tec_profilaxia_da_raiva_hum.pdf. Consultado el 27/1/12.
- Rupprecht C, Gibbons R. Prophylaxis against Rabies. *New Engl J Med* 2004 Dec 16;351(25):2626-35.
- Khawplod P, Wilde H, Yenmuang W, Benjavongkulchai M, Chomchey P. Immune response to tissue culture rabies vaccine in subjects who had previous postexposure treatment with Sempie or suckling mouse brain vaccine. *Vaccine* 1996 Nov;14(16):1549-52
- Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure Treatment of Rabies Infection: Can It Be Done Without Immunoglobulin? *Clin Infect Dis* 2002 Feb 15;34(4):477-80
- Khawplod P, Wilde H, Chomchey P, Benjavongkulchai M, Yenmuang W, Chaiyabutr N, Sitprija V. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine* 1996 Apr;14(5): 389-91.
- Childs JE, Colby L, Krebs JW, Strine T, Feller M, Noah D, Drenzek C, Smith JS, Rupprecht CE. Surveillance and spatiotemporal associations of rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1985-1994. *J Wildl Dis* 1997 Jan;33(1): 20-27.
- Eidson M, Matthews SD, Willsey AL, Cherry B, Rudd RJ, Trimarchi CV. Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. *J Am Vet Med Assoc* 2005 Sep 15;227(6): 932-35.
- Delpietro HA, Lord RD, Russo RG, Gury-Dohmen F. observations of sylvatic rabies in northern Argentina during outbreaks of paralytic cattle rabies transmitted by vampire bats (*Desmodus rotundus*). *J Wildl Dis* 2009 Oct;45(4): 1169-73.
- Brito MG, Chamone TL, da Silva FJ, Wada MY, Miranda AB, Castilho JG, Carrieri ML, Kotait I, Lemos FL. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011 Jan-Feb;53(1): 39-44.
- Carrieri ML, Peixoto ZM, Paciencia ML, Kotait I, Germano PM. Laboratory diagnosis of equine rabies and its implications for human post-exposure prophylaxis. *J Virol Methods* 2006 Dec;138(1-2):1-9.
- Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S, Jeamanukoolkit A, Udomchaisakul P, Chattranukulchai P, Wongsaroj P, Khawplod P, Wilde H, Hemachudha T. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis* 2010 Jan 1;50(1):77-9.
- Deshmukh DG, Damle AS, Bajaj JK, Bhakre JB, Patil NS. Fatal rabies despite post-exposure prophylaxis. *Indian J Med Microbiol* 2011 Apr-Jun;29(2):178-80,

**Agente inmunizante**

Bacterias inactivadas o bacterina trivalente de células completas.

Composición y características: Vacuna trivalente de células enteras inactivadas en formaldehído 50-80 x 10⁶ de cada serovar de *L. interrogans*

- *canicola* serovar *canicola*
- *pomona* serovar *mozdok*
- *icterohaemorrhagiae* serovar *copenhageni*

Contiene otros componentes que son: gel hidróxido aluminio 1 mg en 0,5 ml de tampón de fosfato salino; timerosal 0,05 mg; cloruro de sodio 4 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato disódico de hidrógeno 0,575 mg; fosfato de potasio monobásico 0,10 mg.

Cada dosis es una solución límpida e incolora.

Dosis: 0,5 ml

1. Conservación

Debe conservarse entre 2 a 8 °C.

No debe ser congelada. Debe protegerse de la luz.

Envase multidosis: una vez iniciado su uso, se debe desechar dentro de las 24 horas, durante las cuales se habrá conservado a temperatura de heladera.

2. Indicación y edad para la vacunación

La vacuna contra la leptospirosis trivalente se indica contra la enfermedad causada por los serogrupos *canicola* serovar *canicola*, *icterohaemorrhagiae* serovar *copenhageni* y *pomona* serovar *mozdok* en las personas de 15 años o más, con riesgo de enfermar por exposición a leptospirosis.

Esta vacuna se recomienda para uso en las personas que por su actividad tienen alto riesgo, aunque debe tenerse en cuenta que la protección ofrecida depende de la concordancia entre los serovares contenidos en la vacuna y los que circulan en el lugar:

- veterinarios, trabajadores de granjas / cabañas / haras / criaderos de cerdos / establecimientos piscícolas / frigoríficos,
- personal de las fuerzas de seguridad con tareas en campo y de escuelas agrarias, mineros, manipuladores de basura, poceros, trabajadores de sistemas cloacales, etc. y



- desarrollo de actividades recreativas en aguas dulces (natación, canotaje, vadeo, *rafting*, *snorkeling* y *kayaking*).

3. Dosis y vía de administración

Esquema: Se aplicarán dos dosis de 0,5 ml, separadas por 6 a 8 semanas.

Vía: intramuscular.

Lugar de aplicación: región deltoidea.

El frasco ampolla debe ser agitado suavemente para asegurar una adecuada homogeneidad, debido a que el gel tiende a sedimentar.

5. Revacunación

La revacunación podría estar indicada en caso de riesgo sostenido de infección. El laboratorio productor recomienda un intervalo de tiempo entre 3 y 5 años para la indicación de dosis de refuerzo.

6. Inmunidad

La vacuna confiere inmunidad a partir de la tercera semana después de aplicada la primera dosis.

El rango de seroconversión, medida por anticuerpos IgG específicos por técnica de enzimoimmunoensayo, oscila entre el 25-34,2%.

La eficacia es de 78,1% y la efectividad 97,3% en el primer año.

7. Efectos postvacunales

- **Locales:** Entre las reacciones adversas locales, el dolor es el más frecuente (7,8-25%).
- **Generales:** La febrícula es más frecuente en las 24 horas después de la primera dosis. Otros efectos que se presentan en las primeras 12 horas postvacunación son: malestar general (8,5%), cefalea (2,3%) y fiebre (0,5-1%). Se resuelven espontáneamente dentro de las 72 horas. No se han descrito efectos adversos graves.

8. Contraindicaciones

Son las comunes a otras vacunas antibacterianas: enfermedad febril aguda, enfermedad crónica descompensada, alergia aguda, hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la vacuna.

Precauciones

Los huéspedes inmunocomprometidos pueden no alcanzar una respuesta adecuada a la vacunación.

9. Uso simultáneo con otras vacunas

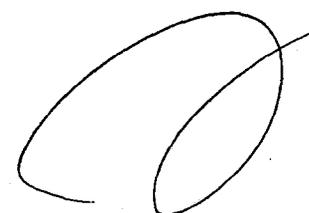
No se ha descrito, aunque se podría administrar con otras vacunas actualmente en uso. Deben ser aplicadas en sitios diferentes.

10. Administración de la vacuna en situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia:** No se han realizado estudios en embarazadas o en puerperio con lactancia por lo cual no debe administrarse a estas mujeres, a menos que se considere necesario y justificado su uso debido a un muy alto riesgo epidemiológico.
- **Niños:** No hay evidencias que avalen la vacunación en esta población.

Bibliografía

- Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. Vet Microbiol 2010; 140:287-296
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 2003;3: 757-771
- Berdasquera Corcho D, Fernández Molina C, Obregón AM, Galindo Santana B. Leptospirosis humana en la atención primaria de la salud: pautas para su prevención y control. Rev Cub Med Gen Integr 2007; 23(3)
- Cachay ER, Vinetz JM. A global research agenda for leptospirosis. J Postgrad Med 2006; 51:174-178
- De Serres G, Levesque B, Higgins R, et al. Needs for vaccination of sewer workers against leptospirosis and hepatitis A. Occup Environ Med 1995; 52:505-507
- Fajardo ME, Ortiz B, Chávez A, Gaínza M, et al. Normalización de la dosis letal 50% de cepas de *Leptospira interrogans* utilizadas en el control de la vacuna antileptospirósica cubana para uso humano. Rev Cubana Med Trop 1998; 50(1):22-26
- Ferriol X, Ochoa R, Rodríguez Y, et al. Normalización y validación de ensayos inmunoenzimáticos para cuantificar IgG humana antileptospira serovares canicola canicola, icterohaemorrhagiae copenhageni y pomona mozdok. VacMonitor 2001; 10:13-19
- Gamberini M, Gómez RM, Atzingen MV, et al. Whole-genome analysis of *Leptospira interrogans* to identify potential vaccine candidates against leptospirosis. FEMS Microbiol Lett 2005; 244:305-313
- González M, Naranjo M, Rodríguez Y, et al. Vacuna antileptospirósica trivalente absorbida para uso humano. VacMonitor 1997; 10:1-7
- Guerreiro H, Croda J, Flannery B, et al. Leptospiral proteins recognized during the humoral immune response to leptospirosis in humans. Infect Immun 2001; 69:4958-4968
- Hotez PJ, Ferris MT. The antipoverty vaccines. Vaccine 2006; 24:5787-5799.
- Izurieta R, Galwankar S, Clem A. The mysterious mimic. J Emerg Trauma Shock 2008; 1:21-33
- Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: past, present, and future. J Postgrad Med 2005; 51:210-214
- Martínez R. Estudios de Fase I y II para la evaluación de una vacuna contra la leptospirosis humana. Bol Epidemiol Sem (Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri) 1996; 6:3-4
- Martínez Sánchez R, Obregón Fuentes AM, Pérez Sierra A, et al. Evaluación de la reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna contra la leptospirosis humana. Rev Cub Med Trop 1998; 50:159-166
- Martínez Sánchez R, Pérez Sierra A, Baró Suárez M, et al. Evaluación de la efectividad de una nueva vacuna contra la leptospirosis humana en grupos de riesgo. Rev Panam Salud Publica/Am J Public Health 2000; 8:385-392
- Martínez Sánchez R, Pérez Sierra A, Obregón Fuentes AM, et al. Reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna cubana inactivada trivalente contra la leptospirosis humana según diferentes esquemas. Rev Cubana Med Trop 2002; 54:37-43
- Martínez R, Pérez A del C, Quinones M, et al. Efficacy and safety of a vaccine against human leptospirosis in Cuba. Rev Panam Salud Pública 2004; 15:249-255



- Obregón AM, Martínez G, Martínez R, et al. Respuesta serológica por ELISA y MAT en voluntarios cubanos vacunados con vax SPIRAL. Rev Cubana Med Trop 2004; 56:148-151
- Palaniappan RU, Ramanujam S, Chang YF. Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. Curr Opin Infect Dis 2007; 20:284-292
- Rodríguez Y, González M, Ferriol X, et al. Respuesta IgG inducida en población de riesgo vacunada con vax-SPIRAL (Vacuna leptospirósica trivalente: canicola, copenhageni y mopz dok). VacciMonitor 2001; 10:7-12
- Rodríguez I, Martínez R, Zamora Y, et al. Respuesta de anticuerpos IgG antileptospira en individuos inmunizados con vax-SPIRAL. Rev Cubana Med Trop 2005; 57:32-37
- Thomson D. Leptospirosis. En Stanley J. Essentials of immunology and serology, chapter 18, Albany, 2002:290-307
- Tuero I, Vinetz JM, Klimpel GR. Lack of demonstrable memory T cells responses in humans who have spontaneously recovered from leptospirosis in the peruvian amazon. J Infect Dis 2010; 201:420-427
- Wang Z, Jin L, Wegrzyn A. Leptospirosis vaccines. Microbiol Cell Factories 2007; 6:39-48
- Zavitsanou A, Babatsikou F. Leptospirosis: epidemiology and preventive measures. Health Sci J 2008; 2:75-82

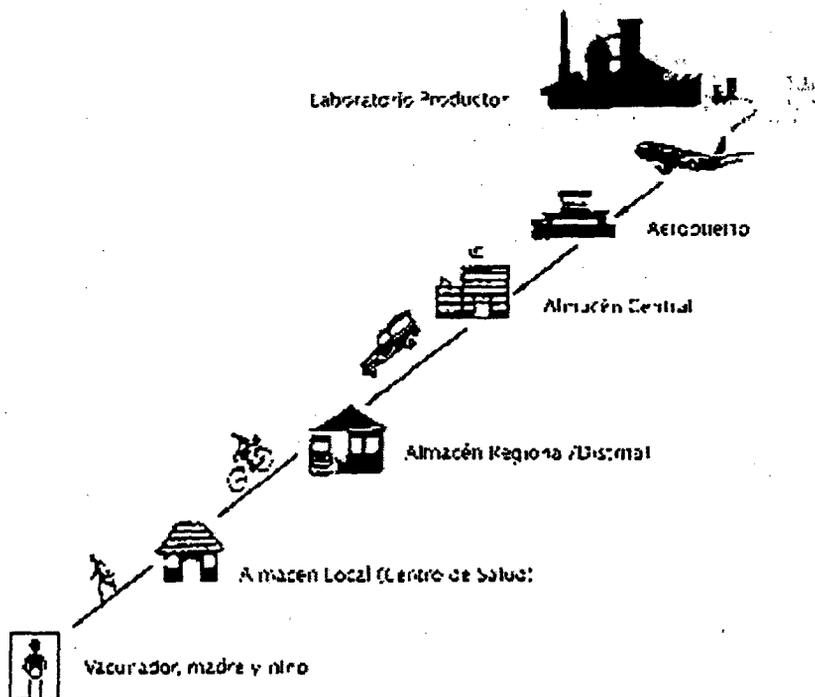
SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Cadena de frío

Conceptos generales

Se define como "cadena de frío" al proceso logístico que asegura la correcta conservación, almacenamiento y transporte de las vacunas desde su producción hasta su aplicación (Figura 1).

Figura 1: Cadena de frío



Elementos fundamentales de la cadena de frío

Al realizar la planificación logística, es necesario adecuar los recursos y las actividades de cada una de las siguientes fases:

- *Recursos humanos:* Debido a que la complejidad de los programas de vacunación es cada vez mayor, el responsable de las vacunas se transforma en un eslabón esencial. La persona designada debe estar adecuadamente capacitada en los aspectos de logística de las vacunas y la cadena de frío.
- *Recursos materiales:* Existe en el mercado una gran variedad de productos para el transporte, almacenamiento y distribución de las vacunas. Por tanto, antes de adquirir cualquiera de ellos, es importante hacer un estudio preciso de las necesidades, para poder adecuar los elementos a los requerimientos.
- *Recursos financieros:* Resultan de vital importancia para garantizar el funcionamiento del sistema. En el caso particular de los programas de inmunizaciones, la descentralización por niveles de aplicación y la planificación logística han contribuido al logro de una mayor calidad en la gestión y al incremento de las coberturas, esto último como consecuencia de la mayor accesibilidad de la población a las vacunas.

Así pues, en términos de estructura descentralizada, es importante contemplar tres niveles de aplicación de la planificación logística en los programas de inmunizaciones. Se los denomina "niveles de la cadena de frío".

Niveles de la cadena de frío

- *Nivel central:* Su ámbito abarca todo el territorio. A este nivel le corresponden la definición de las políticas, la concepción, planificación y evaluación de programas y su seguimiento. Asimismo, este nivel debe ser el encargado de la compra de vacunas.
- *Nivel regional:* Comprende parte del territorio (por ejemplo, las provincias). A este nivel le corresponde la gestión de coordinación, supervisión y control de los programas de inmunizaciones en su ámbito. La distribución de vacunas estará a cargo de los centros regionales
- *Nivel local:* Es el lugar donde se llevan a cabo las actividades relacionadas con los programas de vacunación. En los municipios con densidad poblacional elevada se pueden establecer varios centros de vacunación, a cada uno de los cuales se le adjudicará la coordinación y ejecución de programas locales. Todos los centros de vacunación están adscriptos a un centro de distribución sectorial y/o regional del cual dependen funcionalmente.

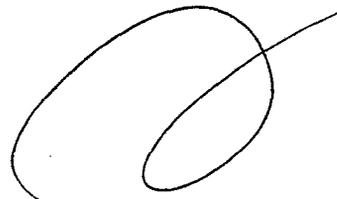




Tabla 1: Recomendaciones de la OMS para la conservación de las vacunas

Vacunas	Nivel central	Nivel regional		Nivel local (Vacunatorio/Puesto)			
		Central	Distritos				
Candid#1 (lío filizada)	-15 a -20 °C			2 a 8 °C			
Candid#1 (resuspendida)							
Antipoliomielítica oral	-15 a -20 °C			Todas las vacunas deben conservarse y ser transportadas a entre 2 y 8 °C.			
BCG	2 a 8 °C						
SRP							
SR							
Fiebre amarilla							
Hib lío filizada							
Antimeningocócica							
Hepatitis B					2 a 8 °C Nunca deben congelarse.		
Hepatitis A							
IPV							
dT							
DTP - HB							
DTP - HB - Hib							
DTP							
dTpa							
TT							
Hib líquida							
Contra rotavirus							
Anticolérica							
Antineumocócica							
Antirrábica							
Contra la fiebre tifoidea							
Antigripal							
Antivaricela							
Diluyentes	Nunca deben congelarse. El producto debe almacenarse siempre a entre 2 y 8 °C.						

Tabla 2: Termoestabilidad de las vacunas

Vacuna	Observaciones
Antipoliomielítica oral	Es una de las vacunas más sensible al calor. Es estable a la congelación. Debe protegerse de la luz.*
Antipoliomielítica inactivada	No debe congelarse. Debe protegerse de la luz.**
DTP	No deben congelarse.**
Contra la hepatitis B	
Anti- <i>Haemophilus Influenzae</i> b	No debe congelarse. Debe protegerse de la luz.
DTPa	No deben congelarse.**
Td/TT	
Contra la hepatitis A	
Triple viral	Debe protegerse de la luz. El liofilizado puede congelarse, no el disolvente.*
Antimeningocócica conjugada C	No debe permanecer a menos de 2 °C. Hay que evitar la luz.**
Antigripal	No debe congelarse. Hay que evitar la luz.**
Contra la varicela	Debe protegerse de la luz.*
Antineumocócica polisacárida	No deben congelarse.**
Antineumocócica conjugada	
Antirrábica	Estable a la congelación.*
Contra el rotavirus	Estable a la congelación.*
Contra el VPH	No debe congelarse.**

*Vacunas estables a temperaturas mayores de 8 °C.

**Vacunas sensibles a temperaturas inferiores de 2 °C.

Elementos esenciales de un sistema de cadena de frío

Equipo de distribución de las vacunas

- **Vehículos frigoríficos:** Suelen disponer de una cabina para el conductor y de una carrocería separada, revestida de material aislante. Deben ser conducidos por una persona con conocimientos sobre vacunas. Estos medios de transporte solo deben utilizarse para movilizar cantidades importantes de vacunas o a través de grandes distancias. Se desaconseja su uso para el traslado de pequeñas cantidades, ya que son vehículos de operatoria costosa.
- **Termos o heladeras portátiles:** Se utilizan para el transporte de vacunas, a modo de recurso de emergencia en caso de desperfecto de la heladera principal o durante su limpieza, así como para mantenerlas durante la jornada de vacunación (Figura 2). Hay diferentes modelos y capacidades; la mayoría están recubiertos de plástico o fibra de vidrio por fuera, con el interior de poliuretano o poliestireno. Debido a las diferencias climáticas entre los distintos puntos geográficos de nuestro país, no se puede recomendar un único modelo de heladera portátil, pero es importante tener en cuenta algunas características antes de adquirirla:
 - Capacidad: Deberá ser adecuada al volumen de vacunas que se desea almacenar.
 - Autonomía: Es el tiempo que tarda el interior del termo en alcanzar la temperatura crítica sin ser abierto. Los fabricantes los prueban a 43 °C. La densidad mínima requerida del

material aislante de las paredes debe ser de 40 kg/m^3 . En la práctica, el tiempo de duración a temperatura adecuada suele reducirse a la mitad debido a las numerosas aperturas que sufren durante su utilización.

- **Peso y resistencia:** Se le dará importancia al peso, si debe ser transportada manualmente, y a la resistencia, si se la somete a muchos traslados en diferentes medios de transporte.
- **Inclusión de acumuladores de frío o paquetes fríos:** Es muy importante saber si estos ya vienen con el termo. En caso de no ser así, se debe calcular el espacio para guardarlos y se adquirirán dos juegos por termo, de manera que mientras uno se está utilizando el otro se pueda congelar.
- **Cajas isotérmicas para el embalaje de vacunas:** Se utilizan para el transporte de grandes cantidades de vacunas. Suelen ser de poliestireno y tienen revestimiento exterior e interior de material aislante de poliuretano. En este caso, deben considerarse los mismos requisitos que para los termos (Figura 3).

Figura 2: Tipos de termos portátiles

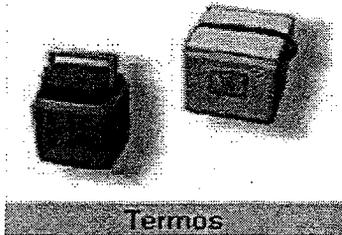
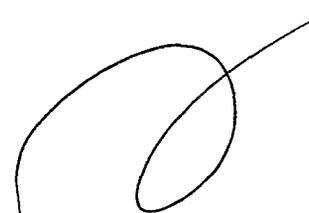
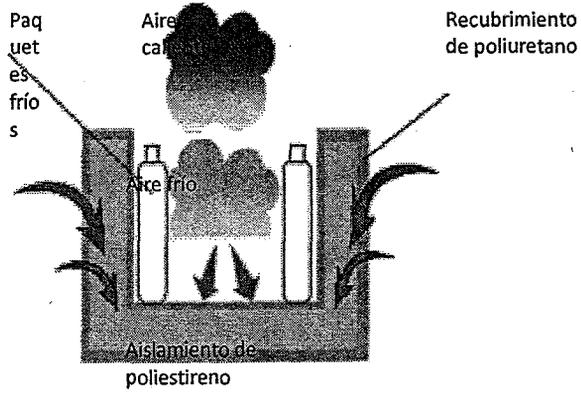


Figura 3: Caja isotérmica para vacunas



- *Aislamiento y comportamiento del aire en un equipo horizontal (donde la apertura se encuentra en la parte superior del dispositivo):* Todos los equipos aprobados por la OMS, la OPS y Unicef cuentan con diseño horizontal para el transporte de vacunas, ya que este permite que la temperatura se conserve en condiciones óptimas aunque permanezca abierto (Figura 4).

Figura 4: Distribución en el interior de la caja térmica



- **Paquetes fríos con agua:** Son recipientes plásticos de diseño especial. Con su carga de agua debidamente congelada, constituyen el medio refrigerante para mantener la temperatura interna del termo. Debe disponerse de suficiente número de unidades para asegurar el transporte de las vacunas rodeadas por completo de paquetes fríos (Figura 4). Se los identifica por tener tapa a rosca que permite la carga y descarga del agua.

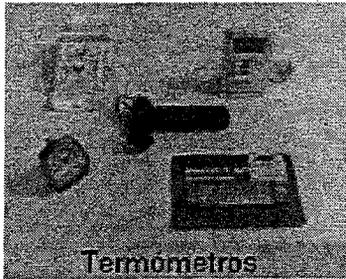
- **Paquetes fríos con soluciones eutécticas:** Son paquetes que contienen una mezcla de gel o líquidos cuyo punto de congelación está por debajo de 0 °C y que se utilizan para conservar un material a baja temperatura.

Se debe tener en cuenta que el punto de congelación (solidificación) y descongelación (licuación) del agua (tal como sucede con los paquetes fríos con agua) ocurre a la temperatura de 0 °C. Los paquetes fríos eutécticos, en cambio, pueden estar en estado líquido y retener, sin embargo, la capacidad de conservar a bajas temperaturas los productos.

Es necesario recordar que las recomendaciones relacionadas con el manejo de las vacunas y su transporte en cajas térmicas están dadas en función del uso de los paquetes fríos que contienen solo agua.

Antes de su utilización, hay que retirar los paquetes refrigerantes del congelador (ya sea que se trate de los que contienen agua, o de los que tienen solución eutéctica) y dejarlos a temperatura ambiente hasta que ya no formen escarcha, para permitir que alcancen temperaturas más altas y de esta forma no puedan dañar la integridad de las vacunas. En el caso de termos pequeños, se recomiendan los de 400 ml y para los más grandes, los de 600 ml. Debe enfatizarse la importancia de contar con dos juegos.

Figura 5: Tipos de termómetros



- **Termómetros:** Se recomiendan los que registran temperatura máxima y mínima, para poder saber cuáles han sido las temperaturas extremas a las que estuvo expuesta la vacuna en un período de tiempo dado (Figura 5).

- **Indicadores de frío:** Son dispositivos de un solo uso y evidencian si las vacunas han estado expuestas a temperaturas excesivamente bajas (inferiores a -4 °C). Para el control de congelación de las vacunas también puede utilizarse la "prueba de agitación de toxoide", que es rápida, económica y fiable. Consiste en comparar dos frascos de toxoide del mismo fabricante: el supuestamente congelado con otro que no lo estuvo. Se deben agitar ambos, colocarlos luego sobre una superficie plana y observar las características, según se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2: Prueba de agitación del toxoide

Seleccionar frasco "sospechado" y otro que no lo sea Agitar y comparar velocidad y forma de decantación	
Frasco no congelado	Frasco supuestamente congelado
El líquido se muestra uniforme y de un color.	El contenido aparece menos denso y con partículas agregadas.
Después de 20 minutos	Después de 20 minutos
Comienza a aclararse en la parte superior, con un sedimento blanquecino uniforme (se desplaza con facilidad al mover el frasco).	Presenta sedimento grueso en el fondo y la solución restante es transparente (se desplaza con dificultad cuando el frasco se mueve).
Puede usar esta vacuna.	

- **Termógrafos:** Registran la temperatura en forma continuada. Estos aparatos permiten conocer las oscilaciones de temperatura que ha tenido la heladera o cámara frigorífica.
- **Indicadores de temperatura:** Marcan temperatura por encima de la deseada, con lo cual cambia de color el indicador en la etiqueta de los frascos de vacuna.
- **Indicadores de tiempo/temperatura:** El viraje de color indica si se ha sobrepasado la temperatura deseada, y el área coloreada da noción del tiempo en que estuvo por encima de esta.
- **Indicador de congelamiento (Freeze watch):** Es un indicador de temperatura irreversible que indica por cambio de color si una vacuna se ha expuesto a temperaturas por debajo de 0 °C por 10 a 60 minutos, según el indicador y la vacuna. Los hay de diferentes tipos, pero se utilizan para advertir congelamiento.

Figura 6: Monitor de congelamiento



Apta para su uso

No



apta para su uso

Equipo para el almacenamiento de vacunas

- **Cámaras frigoríficas:** Se utilizan para el almacenamiento en los niveles central y regional. El número de vacunas que se guarda aquí suele ser elevado, por lo que la fiabilidad y la eficacia de estas cámaras deben ser óptimas, ya que un desperfecto puede tener graves consecuencias en los servicios de vacunación de todo el país. La cámara debe ser de fácil acceso para personas y vehículos, estar ubicada en una zona clara y bien ventilada y contar con zonas reservadas para las diferentes vacunas de acuerdo

con la necesidad de frío de estas, así como con un área de embalaje de vacunas y condiciones ambientales de higiene.

La instalación de refrigeración debe ser duplicada (dos motores): el equipo accesorio tiene que poder entrar automáticamente en funcionamiento en caso de que falle el motor principal. Además, debe disponer de grupo electrógeno, por si fallara el suministro de energía.

Un termostato detecta las temperaturas máxima y mínima para el arranque y parada del motor, que deben registrarse en forma continua, mientras que una alarma deberá indicar la presencia de alteraciones en la cadena de frío.

- **Heladeras familiares:** Se utilizan cuando no se almacena gran cantidad de vacunas. Antes de comprarla, se debe tener en cuenta lo siguiente:
 - La capacidad de almacenamiento, que debe ajustarse a las necesidades.
 - La calidad de la heladera, que tiene que asegurar temperaturas entre 2 y 8 °C.
 - Las fuentes de energía disponibles.

Es importante recordar que las heladeras deben ser para *uso exclusivo de vacunas* y no deben guardarse ni medicamentos ni reactivos, por la posibilidad de que ocurriera algún error programático al confundir los insumos, y tampoco ningún tipo de alimento, no solo por no tratarse de productos biológicos, sino porque la repetida apertura de las puertas altera la conservación de la temperatura.

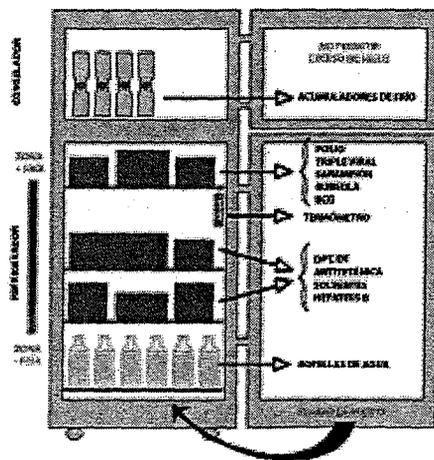
La puerta de un refrigerador que se usa para almacenar productos biológicos debe abrirse solo dos veces al día, de acuerdo con las normas establecidas, y se aprovechará esa oportunidad para observar la temperatura interna del refrigerador, la cual debe anotarse en el registro diario.

Las siguientes recomendaciones deben aplicarse para el manejo y mantenimiento de refrigeradoras y heladeras domésticas, a fin de asegurar la calidad de los inmunobiológicos.

Ubicación de la heladera

- Instalar la heladera a la sombra y lejos de toda fuente de calor, a unos 15 cm de paredes y techo, como mínimo, en posición perfectamente nivelada. Una forma sencilla de comprobar si existe desnivel en el piso es colocar encima un recipiente con líquido y observar la posición de este.
- Si la heladera se detuviera, comprobar que esté bien conectada a la red eléctrica. La temperatura se puede regular girando el mando de control. Todas las heladeras deben tener un monitoreo térmico interior con termómetro. Las temperaturas deben mantenerse entre 2 y 8 °C, y deberán registrarse en planillas de control diario.
- En el espacio libre del evaporador o congelador del refrigerador se debe colocar un número determinado de paquetes fríos que puedan congelarse en un período de 24 horas, teniendo cuidado de que la temperatura interna del gabinete de conservación no exceda los 8 °C.

Figura 8: Esquema de colocación de las vacunas en la heladera



- En los estantes inferiores del gabinete de conservación de la heladera, se deben colocar botellas plásticas llenas de agua, cerradas. Esto permite estabilizar y recuperar la temperatura interna más rápido después de abrir la puerta. Estas botellas deben guardar una distancia de 2,5 cm entre sí y estar a similar distancia de las paredes de la refrigeradora, para que el aire que se encuentra dentro circule con facilidad (Figura 7).
- Pruebas realizadas a una temperatura ambiente de 43 °C confirmaron que una heladera tarda 120 minutos en recuperar la temperatura interna cuando no se utilizan botellas con agua, y 52 minutos cuando sí se lo hace.
- Las bandejas pueden ser de cualquier tipo, siempre y cuando se adapten perfectamente a los espacios internos del gabinete donde deben ubicarse los frascos de vacuna.
- Los frascos de vacuna se deben acomodar en bandejas sin perforaciones, las cuales se tienen que colocar en los estantes centrales de la heladera. No se debe almacenar vacunas en los estantes inferiores ni en la puerta. La puerta debe permanecer siempre bien cerrada.
- No amontonar vacunas. Dejar espacio para que circule el aire frío entre estas.
- Las vacunas más sensibles al congelamiento deben almacenarse en el segundo estante del refrigerador.
- Cada semana hay que verificar la formación de hielo en el evaporador y en el congelador. Si el grosor de la capa de hielo es superior a 1-1,5 cm, es necesario descongelar la refrigeradora.
- Si se debe desconectar la heladera, guardar las vacunas temporalmente en un termo o caja fría.
- Se debe programar la limpieza como parte del mantenimiento preventivo periódico a cargo del responsable del equipo. El procedimiento realizado debe registrarse.
- Cuando se compra una heladera, hay que tener presente la disponibilidad de repuestos.

Plan de contingencia

En todos los niveles de la cadena de frío se deberá contar con un plan de contingencia escrito y consensado con todo el equipo de salud ante eventuales interrupciones del suministro eléctrico o desperfectos de los aparatos. Se detallaran allí el procedimiento, los insumos, el responsable operativo, los algoritmos de comunicación, la forma de disposición de los insumos o su derivación a otro sitio en caso de necesidad.

Manipulación de vacunas

Temperaturas de conservación

La vacuna antipoliomielítica oral se conserva en el nivel central nacional de -15 a -25 °C.

La vacuna Candid #1, contra la fiebre hemorrágica argentina liofilizada, puede conservarse en todos los niveles, incluyendo el local, de -15 a -20 °C durante cinco años. Hasta la reconstitución, en el nivel local, puede almacenarse a entre 2 y 8 °C durante treinta días. Una vez reconstituida, sin embargo, se conservará en heladera a entre 2 y 8 °C y deberá utilizarse en el término de doce horas.

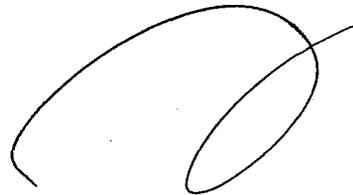
Todas las otras vacunas deben conservarse a entre 2 y 8 °C en todos los niveles.

Mantenidas siempre a las temperaturas adecuadas, las vacunas pueden utilizarse hasta la fecha de vencimiento (el mismo día o último día del mes de vencimiento) indicada por el laboratorio productor.

Vacunas que no deben congelarse

Ninguna vacuna (líquidas) adsorbida en hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, sin importar el tipo de vacuna de que se trate (viral, bacteriana o toxoide), debe exponerse a bajas temperaturas y mucho menos congelarse.

A este grupo corresponden, por ejemplo, las vacunas DTP, TT, dT, contra la hepatitis B y anti-





Hib. Estas deben almacenarse y conservarse, en todo momento, a temperaturas de refrigeración (de 2 a 8 °C). La exposición a bajas temperaturas de estas vacunas puede degradarlas.

Se debe recordar que los paquetes fríos que van a usarse en los termos deben ser aquellos que contienen agua. El agua, físicamente, presenta congelación y descongelación a la temperatura de 0 °C. Las recomendaciones y normas de la cadena de frío están dirigidas al uso de paquetes fríos de este tipo.

Al ser retirado del congelador, el paquete frío debe utilizarse cuando no haya presencia de escarcha en su superficie (temperatura de 0 °C).

Exposición a la luz

Las vacunas doble y triple viral, antipoliomielítica oral y BCG deben ser protegidas de la luz durante el almacenamiento. Cuando son reconstituidas, también deben protegerse de la luz y refrigerarse durante el tiempo indicado por el productor.

Diluyentes

Los diluyentes de las vacunas nunca deben congelarse. Si el fabricante provee en un solo empaque la vacuna y el diluyente, almacenar **siempre** el producto a entre 2 y 8 °C. Conservar también a esta temperatura el agua destilada con la que se reconstituye la vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina.

Manejo y transporte de vacunas

En todo momento, las vacunas deben ser transportadas en adecuadas condiciones de temperatura, para lo cual se deben utilizar los implementos térmicos necesarios.

Preparación de las vacunas para su transporte

Las vacunas y productos biológicos en general deben manipularse en ambientes climatizados con alto grado de asepsia.

Al preparar los implementos térmicos para transportar las vacunas, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Estimar el tiempo que durará el transporte, así como las condiciones ambientales y logísticas del recorrido.
- Elegir los implementos térmicos adecuados.
- Tener en cuenta el tipo de vacuna que se va a transportar y la temperatura requerida en cada caso.
- Preparar por tipo los paquetes fríos que van a usarse en los termos, considerando que hay vacunas que no pueden exponerse a bajas temperaturas y otras sí.
- Las vacunas deben rodearse por completo con paquetes fríos, pero sin estar en contacto directo con estos.
- Una vez preparados los recipientes térmicos, deben mantenerse debidamente cerrados, colocados a la sombra y alejados de toda fuente de calor.

Frascos abiertos con vacunas multidosas. Política revisada de la OMS

Los frascos de vacunas multidosas de antipoliomielítica oral, DTP, TT, dT, contra la hepatitis B y fórmulas líquidas de vacuna anti-*Hib* que se hayan utilizado para aplicar una o más dosis durante una sesión de vacunación podrán ser empleados en siguientes procesos de inmunización durante cuatro semanas como máximo, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Que las vacunas no estén vencidas.
- Que las vacunas se hayan almacenado y conservado en condiciones apropiadas de cadena de frío.

- Que la tapa de hule del frasco no se haya sumergido en agua.
- Que las dosis de vacunas se hayan extraído con alto grado de asepsia.

También se indica que todos los frascos de vacunas antipoliomielítica oral, DTP, TT, dT, contra la hepatitis B, así como las fórmulas líquidas de vacuna anti-Hib que hubieran sido transportadas y abiertas para el uso en campo, más allá del tipo o la cantidad de vacunas, deben ser descartados al final de la jornada.

Los frascos multidosis de vacuna contra la hepatitis A y antigripal, o las vacunas que deben ser reconstituidas, como BCG, triple/doble viral, contra la fiebre amarilla y otras formulaciones liofilizadas anti-Hib, deben desecharse luego de seis horas de reconstituidas o al final de la sesión de vacunación, y para la decisión debe prevalecer lo que ocurra primero.

Los frascos multidosis que se van a utilizar por más de una jornada deben rotularse con la fecha de apertura.

Tabla 3: Uso de frascos abiertos con vacunas multidosis

Tipo de vacuna	Duración del frasco abierto
Antipoliomielítica oral, DTP, dT, TT, contra la hepatitis B, formas líquidas de anti-Hib	Hasta 4 semanas si conservan cadena de frío.
Formas liofilizadas de anti-Hib, BCG, SRP, SR, contra la hepatitis A, antipoliomielítica inactivada, contra la fiebre amarilla, antigripal	Descartar después de 6 horas de la reconstitución.
Candid #1.	Utilizar dentro de las 12 horas de reconstitución.

Fuente: Declaración de política de OPS/OMS División Vacunas e Inmunización OPS. Washington D.C. 2000 (Modificada).

BIBLIOGRAFÍA

Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>. Consultado el 13/3/12.

Organización Panamericana de la Salud. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Módulo III: Cadena de frío. Washington, D.C.: OPS, 2006.

Organización Mundial de la Salud. Vaccines and Biologicals. Guideline for establishing or improving primary and intermediate vaccine stores. WHO/IVB/02.34. Ginebra: WHO, 2002 Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.34.pdf. Consultado el 13/3/12.

Organización Mundial de la Salud. Immunization, Vaccines and Biologicals. Study protocol for monitoring in the vaccine cold chain. Ginebra: WHO, 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_IVB_05.01_Rev.1_eng.pdf. Consultado el 13/3/12

Organización Mundial de la Salud. Immunization, Vaccines and Biologicals Temperature sensitivity of vaccines. WHO/IVB/06.10, Ginebra: WHO, 2006. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.10_eng.pdf. Consultado el 13/3/12

Organización Mundial de la Salud. Training for mid-level managers (MLM). Module 1: Cold chain, vaccines and safe-injection equipment management. WHO/IVB/08.01. Geneva: WHO 2008. Disponible en: http://www.who.int/immunization_delivery/systems_policy/MLM_module1.pdf. Consultado el 13/3/12.

Organización Mundial de la Salud. Immunizations, Vaccines and Biologicals. Technologies & Logistics Advisory Committee (TLAC) Technologies & Logistics Advisory Committee - Meeting Report and recommendations. Ginebra, 22-23 Septiembre 2009. Documento disponible en: http://www.who.int/immunization_delivery/systems_policy/TLAC-Report_2009-09.pdf. Consultado el 13/3/12

VACUNACIÓN SEGURA: EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN

La vacunación es la intervención que mayor impacto ha tenido en la salud de la población mundial, luego de la implementación de la potabilización del agua. Como todo producto biológico el uso de vacunas no está exento de efectos adversos. Sin embargo, dado el gran beneficio obtenido por la vacunación, estos efectos adversos no deben ser motivo para contraindicar las vacunas. Es fundamental conocer los efectos adversos de cada inmunobiológico y realizar la vigilancia de estos, a fin de poder garantizar siempre la seguridad de las vacunas utilizadas.

Los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) se definen como todo cuadro clínico que aparece luego de la administración de una vacuna y que potencialmente puede atribuirse a esta.

Los eventos adversos pueden deberse a cualquiera de los componentes de la vacuna (antígeno, conservante, etc.), o a problemas con su administración (error programático).

La seguridad de las vacunas y la vacunación comprende las características de los productos y su forma de aplicación.

La respuesta de cada individuo puede variar frente a la administración de una vacuna. Por ejemplo, se ha informado acerca de reacciones que algunos componentes (como trazas de antibióticos, por ejemplo) pueden provocar y que remiten sin consecuencias. También se han descrito reacciones alérgicas a las proteínas de huevo en las vacunas contra la fiebre amarilla, contra la gripe o la triple viral.

El número de eventos observados está directamente relacionado con el número de dosis administradas, por lo que durante las campañas u otras actividades de vacunación intensiva es probable que se registre mayor número de reportes, pero su frecuencia o incidencia debe permanecer invariable. En estas situaciones, no obstante, debe intensificarse la vigilancia de los ESAVI.

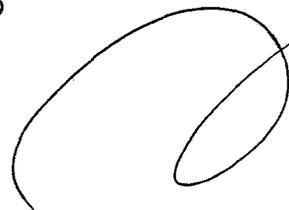
La vacunación segura incluye tres puntos fundamentales:

- Utilización de vacunas de calidad.
- Prácticas de inyecciones seguras.
- Monitorización de los ESAVI.

La calidad de las vacunas está supervisada por las autoridades sanitarias, que controlan las prácticas de fabricación, los antecedentes clínicos y la calidad de cada lote.

Tabla 1: Inyecciones seguras. Recomendaciones para que la vacunación sea segura

Lea atentamente los prospectos para conocer la vacuna que se va a aplicar.	Reconstituya las vacunas con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas.
Revise el lugar correcto de inyección y vía de administración en la aplicación de cada vacuna.	Conserve la cadena de frío, no guarde las vacunas con otros medicamentos, sustancias u objetos dentro de las heladeras.
Utilice los insumos apropiados para la vacunación.	Verifique las reacciones luego de los 20 a 30 minutos de la aplicación de la vacuna.





No mezcle diferentes vacunas en una misma jeringa.	Informe sobre los efectos posibles luego de la vacunación.
Descarte de modo apropiado todos los elementos usados en la vacunación.	Informe todos los hechos no frecuentes por ficha de notificación.

Monitorización y vigilancia de los ESAVI

Aunque las vacunas recomendadas por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) e indicadas por el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI) son seguras y eficaces, pueden ocurrir eventos adversos después de la administración, los cuales suelen ser leves (los eventos adversos graves son muy infrecuentes). Debemos tener en cuenta lo siguiente:

- En todos los casos, los beneficios de la inmunización son siempre mayores que los riesgos.
- La mayor parte de las vacunas se administra durante los primeros años de vida, cuando los niños son más vulnerables a ciertas enfermedades y pueden manifestarse algunos problemas de salud. Por lo tanto, hay una alta probabilidad de que ocurran eventos de diversa naturaleza que coincidan y se asocien con la vacunación en forma sincrónica, pero que no necesariamente sean provocados o desencadenados por esta.

Definición de ESAVI

Se define como Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) a los cuadros clínicos que aparecen en forma consecutiva a la administración de una vacuna y que, supuestamente, pueden atribuírsele.

Un **ESAVI grave** es todo aquel evento que derive en **hospitalización, secuela o fallecimiento**. Este tipo es el que suele notificarse de manera obligatoria al sistema de vigilancia.

Es importante mencionar que un ESAVI, si bien denota una asociación temporal, **no implica necesariamente una relación de causa y efecto**. La causalidad entre el evento y la vacunación se determinará mediante la investigación del caso.

¿Por qué es importante notificar e investigar los ESAVI?

La finalidad de la investigación es **confirmar o descartar el evento notificado, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado e informar a las partes involucradas**. Se debe responder con celeridad a las preocupaciones de la comunidad, aclarar rumores e informar los resultados de la investigación. De esta manera, se puede proteger a la población en caso de detectar fallas en algún lote de vacuna o error programático, así como defender la vacunación y sus estrategias en caso de que los eventos notificados se deban a otra etiología, o solo sean rumores.

¿Qué ESAVI se notifican e investigan?

- Eventos graves que implican lo siguiente:
 - necesidad de hospitalización.
 - riesgo de vida de la persona.
 - discapacidad.
 - desenlaces fatales.
- Rumores.
 - Eventos que afectan a un grupo de personas (*clusters*).
 - Eventos relacionados con el programa. (Por ejemplo, error durante la aplicación, utilización de diluyentes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicación inadecuadas, sobredosis).
 - Eventos relacionados con vacunas nuevas o subutilizadas.

¿Quiénes tienen que notificar?

Médicos, enfermeros, agentes sanitarios, veterinarios, bioquímicos, anatomopatólogos, etc., son quienes deben informar. Cualquier persona del sistema de salud que detecte un caso debe dar una alerta al sistema de salud por medio de la notificación.



Mecanismos de notificación

En la Argentina, la vigilancia de los ESAVI se realiza de manera pasiva. Esto implica la notificación espontánea de los casos por parte de los efectores de salud, que debe realizarse dentro de las primeras 24 horas, en los casos de ESAVI graves, y dentro de la primera semana, en el resto. Se debe llenar la ficha correspondiente (véase anexo) y realizar la denuncia del caso al programa de inmunizaciones de cada provincia, para que este notifique al ProNaCEI:

Ministerio de Salud de la Nación

Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Correo Postal:

Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Av. 9 de Julio 1925, Piso 9

(C1073ABA) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 4379-9018.

E-mail: vacunas@msal.gov.ar, meperezcarrega@gmail.com

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Correo Postal:

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Av. De Mayo 869, piso 11

(CP1084) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: (011)4340-0800, interno 1166. Fax: (011)4340-0866.

E-mail: snfvg@anmat.gov.ar

¿Cuáles ESAVI deben notificarse?

- Todos los casos de linfadenitis por BCG.
- Todos los abscesos en el sitio de inyección.
- Todas las muertes que se piense que puedan estar relacionadas con la vacunación o inmunización.
- Todos los casos que requieren hospitalización y que se piense que puedan estar relacionados con la inmunización.
- Otros incidentes graves o inusuales que se piensen que puedan estar relacionados con la vacunación.
- Toda situación durante la aplicación que pueda haber motivado o generado un efecto adverso (por ejemplo, errores durante la aplicación, como utilización de solventes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicación equivocadas, la aplicación de sobredosis).

Una vez notificados, se comenzará la investigación de los casos que lo requieran y, luego de concluida la investigación, los ESAVI serán analizados y clasificados por la Comisión Nacional de ESAVI conformada por representantes del Ministerio de Salud de la Nación, la ANMAT, la OPS, sociedades científicas, laboratorios nacionales de referencia y expertos, según el caso. Con la clasificación final, se evaluará la necesidad de tomar acciones correctivas y se elevará un informe al efector.

Clasificación de los ESAVI

Por su relación causal:

- Evento coincidente (Tipo 1): Cuando el evento definitivamente no está relacionado con la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).
- Evento relacionado con la vacuna (Tipo 2):
 - Evento relacionado con el proceso de manejo de las vacunas (error programático). Tipo 2a.

— Evento relacionado con los componentes propios de la vacuna. Tipo 2b

- Evento no concluyente (Tipo 3): Cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología del evento.

Por su gravedad:

- **Leves:** Reacciones menores, que no requieren tratamiento ni prolongación de la hospitalización; síntomas y signos fácilmente tolerados.
- **Moderadas:** hacen necesaria la indicación de terapia medicamentosa para el tratamiento, o un aumento de la frecuencia de la observación del paciente; hay malestar suficiente como para causar interferencia con la actividad usual.
- **Graves:** Potencialmente amenazadoras de la vida, causan daño permanente, motivan o prolongan la hospitalización o hacen necesario un cuidado médico intensivo; se trata de eventos incapacitantes que inhabilitan para trabajar o realizar actividades usuales. Se incluyen en este grupo los "letales", para los casos en los que la vacuna ha llevado directa o indirectamente a la muerte del paciente.

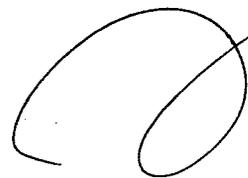
Etapas de la investigación (véase anexo II)

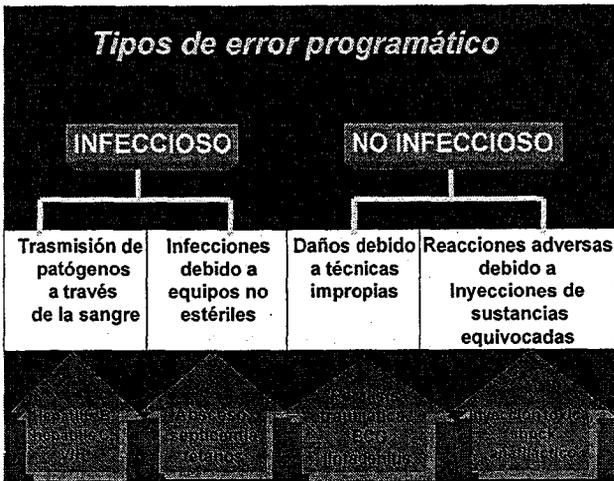
Evaluación inicial

- El primer paso es verificar la información. Debe darse la atención o derivación inmediata del vacunado según su estado.
- Notificación del caso.
- Si el caso se encuentra en una de las categorías antes mencionadas, se realizarán todos los pasos de la investigación con apoyo del ámbito provincial y nacional.

Los ejes principales de la investigación comprenden el servicio de vacunación, la vacuna, la persona vacunada, el trabajador de la salud, los padres o responsables, el trabajo de campo y el área legal. Ello supone que han de realizarse procedimientos de observación, entrevistas, revisión de registros, inspección de los servicios, toma de muestras, necropsia y visitas domiciliarias. Hasta que no se concluya la investigación, resultará imposible dictaminar sobre las causas de los eventos.

Una situación especial es la que constituyen los **errores programáticos**. Estos se deben detectar y notificar, ya que son un indicador de funcionamiento del programa. Esto permite la toma de acciones correctivas para evitar que se repitan.





Error operativo	Complicación esperable
Inyección no estéril <ul style="list-style-type: none"> • Reutilización de jeringa o aguja descartable • Jeringas sin adecuada esterilidad • Vacuna o diluyente contaminado • Uso de vacunas liofilizadas más allá del tiempo indicado de uso 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección, como absceso localizado en sitio de inyección, sepsis, shock tóxico • Infección transmitida por sangre (VIH, hepatitis B)
Error de reconstitución <ul style="list-style-type: none"> • Diluyente incorrecto • Reemplazo de vacuna o diluyente con un fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso local por agitación indebida • Efecto adverso de fármaco (p. ej.: insulina) • Muerte • Vacuna ineficaz
Inyección en lugar equivocado <ul style="list-style-type: none"> • BCG por vía subcutánea • DTP/dT/TT superficial • Inyección en el glúteo 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción local • Daño nervio ciático
Transporte/almacenamiento incorrecto de vacunas	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción local por vacuna congelada • Vacuna ineficaz
Caso omiso de contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción grave previsible

Recomendaciones para realizar siempre una vacunación segura

- Mantenga las vacunas a la temperatura correcta y no las guarde con otros elementos ni medicamentos.
- Evalúe el *carne*t de vacunación y aplique las vacunas indicadas.
- Conozca las características de las vacunas que aplicará.
- Antes de la aplicación de cada vacuna, verifique lugar, vía correcta de administración, fecha de vencimiento, e indague sobre los antecedentes de la persona que se va a vacunar.
- Higienice sus manos.
- Utilice insumos apropiados para la vacunación y respete la política referente a los frascos ya abiertos.
- No mezcle varias vacunas en una misma jeringa. Solo hágalo con sus diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas.

- Descarte convenientemente los insumos utilizados, conforme a las recomendaciones.
- Complete el carnet de vacunación y los registros del vacunatorio.
- Evalúe las reacciones luego de 20 a 30 minutos de la aplicación.
- Informe a la persona acompañante sobre las reacciones esperadas para cada vacuna y explique signos de alarma.
- Notifique los efectos adversos en las fichas de los ESAVI.

Eventos adversos graves. Generalidades

Anafilaxia (véase Anexo III)

La anafilaxia postvacunación es muy rara, con una tasa de 1 a 10 por 1.000.000 dosis aplicadas, y se presenta en la primera hora posterior a la vacunación.

Pueden aparecer reacciones alérgicas (p. ej., urticaria, edema angioneurótico, asma alérgica y anafilaxia general) después de la administración de la vacuna antigripal. En general, se considera que estas reacciones son resultado de la hipersensibilidad al contenido residual de la proteína del huevo en la vacuna. La mayor parte de las personas alérgicas al huevo pueden ser vacunadas con seguridad.

Tiempo postinmunización

Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia se describen, por lo general, con un inicio en segundos a minutos postvacunación.

En la mayoría de los casos, los síntomas podrían presentarse hasta las 12 horas después de la exposición. También se ha descrito la presentación bifásica, en un plazo de 72 horas. Las manifestaciones clínicas también pueden variar según la vía de vacunación.

Alergia al huevo

Los eventos de anafilaxia asociados a vacunación son infrecuentes. Cualquier componente incluido en la vacuna puede producir anafilaxia; sin embargo, el antecedente de alergia grave al huevo es una contraindicación para la aplicación de vacunas que contienen ovoalbúmina, aun con mínimas cantidades (ovoalbúmina <1 µg por dosis de 0,5 ml).

Los pacientes que refieren alergia al huevo se pueden categorizar en dos grupos:

- **Bajo riesgo:** Antecedentes de reacciones gastrointestinal o dermatológica, o diagnóstico de alergia. Se administra la vacuna a dosis completa indicada para cada edad.
- **Alto riesgo:** Antecedentes de reacción cardiovascular o respiratoria. Se sugiere la administración de la **vacuna dividida en dos dosis:** dilución de 1:10 o 10% (para menores de 3 años —lo que correspondería a una dosis de 0,25 ml de vacuna antigripal—, administrar 0,025 ml; para niños de 3 años o mayores, 0,05 ml). Observar durante 30 minutos. Si no se presentasen reacciones adversas, administrar el resto de la dosis (las nueve partes restantes) y controlar por otros 60 minutos. En estos casos, vacunar siempre en un centro hospitalario con la complejidad necesaria para tratar situaciones de shock.

En todos los vacunatorios públicos y privados se debe disponer de los insumos necesarios para tratar casos de anafilaxia.

No se ha demostrado utilidad de los test cutáneos, por lo que se desaconseja su realización.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica aguda relativamente rara (ocurren entre 1 y 2 casos al año por cada 100.000 personas), cuyo diagnóstico etiológico es dificultoso.

No obstante, se ha encontrado asociación causal con ciertas enfermedades infecciosas, como la causada por *Campylobacter jejuni* (un caso de SGB por cada 3000 infecciones por *Campylobacter jejuni* confirmadas).

Con la evidencia disponible, no se ha podido demostrar una asociación causal entre el SGB y la vacuna antigripal.

Para poder alcanzarse el máximo nivel de certeza diagnóstica, según las definiciones de caso del Brighton Collaboration Group, deben cumplirse los siguientes requisitos: debilidad flácida y bilateral de extremidades y disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos (ROT) en extremidad afectada y

2162



patrón de enfermedad monofásico, e intervalo entre inicio y nadir de debilidad entre 12 horas y 28 días y subsecuente estancamiento del estado clínico Y hallazgos electrofisiológicos consistentes con SGB Y disociación albúmino-citológica (p. ej., elevación de la proteínas en LCR y recuento de leucocitos en LCR < 50 células/ μ l) Y ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad.

295

A large, stylized handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops.



2162



Eventos adversos esperables por vacuna

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop.



Vacuna	Efectos postvacunales
BCG	<p>Locales: Ulceración prolongada; formación de abscesos; adenopatías locales de gran tamaño o supuradas, con o sin fistulización (puede considerarse normal la presencia de una pequeña adenopatía axilar), formación lupoides (excepcional).</p> <p>Generales: Infección diseminada por BCG (aparece entre 1-12 meses postvacunación): 2 por 1.000.000 de dosis aplicadas; osteítis por BCG (aparece entre 1-12 meses postvacunación): 1-700 por millón de dosis aplicadas. Estas complicaciones se han visto sobre todo en pacientes con compromiso inmunológico.</p>
Contra la hepatitis B	<p>Locales: Dolor, eritema, induración.</p> <p>Generales: Son leves y transitorios. Cefalea, fatiga e irritabilidad, fiebre, shock anafiláctico (poco frecuente).</p>
Antipoliomielítica oral (OPV)	<p>Fiebre, diarrea, cefalea y mialgias (< 1 %).</p> <p>Parálisis aguda flácida (PAF) en vacunados y en personas que han estado en contacto con ellos. Un caso por cada 1.400.000-3.400.000 primeras dosis; incidencia menor para las dosis subsiguientes (1 por 5.900.000 dosis).</p> <p>Para los contactos, la incidencia es de 1 por cada 6.700.000 dosis. Está contraindicada en inmunodeficientes.</p>
Quíntuple celular – ("Pentavalente" celular) (DTP - Hib -HB)	<p>Locales: Dolor, eritema, induración mayor de 1 cm.</p> <p>Generales: Irritabilidad, fiebre, llanto incoercible.</p>
Cuádruple bacteriana (DTP-Hib)	<p>Existe una relación directamente proporcional entre efectos colaterales con la edad del niño y el número de dosis administradas.</p> <p>Locales: tumefacción y dolor; raramente abscesos estériles o quistes. Estas lesiones locales pueden persistir por semanas o meses, pero la mayor parte de las veces no requieren otro tratamiento que el sintomático.</p> <p>Generales: Fiebre de entre 38 y 40 °C, malestar, anorexia, llanto persistente (más de tres horas de duración), vómitos. Suelen ocurrir dentro de las 48 horas de aplicada la vacuna y no requieren tratamiento, salvo analgésicos o antitérmicos.</p> <p>En contadas ocasiones y debido al componente <i>B. pertussis</i>, pueden presentarse complicaciones tales como episodios de somnolencia excesiva, llanto prolongado y persistente de tono agudo (> 3 horas) en las primeras 24 horas; fiebre de hasta 40,5 °C; convulsiones, en las primeras 48 horas. Las convulsiones son de origen febril, sobre todo, y dependen de los antecedentes personales y familiares, así como de la edad; episodio de hipotonía-hiporreactividad (EHH) en las primeras 24 horas; encefalopatía, en las primeras 72 horas; anafilaxia en la primera hora después de la vacunación.</p>
DTP	<p>Existe una relación directa de efectos colaterales con la mayor edad del niño y el número de dosis administradas.</p> <p>Locales: Tumefacción y dolor, raramente abscesos estériles o quistes. Estas lesiones locales duran hasta semanas o meses, pero la mayor parte de las veces no requieren otro tratamiento que el sintomático.</p> <p>Generales: Fiebre de entre 38 y 40 °C, malestar, anorexia, llanto persistente (más de tres horas de duración), vómitos. Suelen ocurrir dentro de las 48 horas de aplicada la vacuna y no requieren tratamiento, salvo analgésicos o antitérmicos. Estos efectos postvacunales no contraindican nuevas dosis de vacuna DTP; los pacientes pueden continuar con normalidad su programa de vacunación. En contadas ocasiones y debido al componente <i>B. pertussis</i>, pueden presentarse complicaciones tales como episodios de somnolencia excesiva, llanto prolongado y persistente de tono agudo (> 3 horas) en las primeras 24 horas; temperatura alta, de hasta 40,5 °C; convulsiones, en las primeras 48 horas. Las convulsiones son de origen febril, sobre todo, y dependen de los antecedentes personales y familiares, así como de la edad; episodio de hipotonía-hiporreactividad (EHH) en las primeras 24 horas; encefalopatía, en las primeras 72 horas; anafilaxia en la primera hora después de la vacunación.</p>
dTpa	<p>Leves: Dolor, enrojecimiento o inflamación en el sitio de aplicación. Fiebre de al menos 38 °C. Cefalea. Cansancio. Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Otros poco comunes como escalofríos, artralgias, y erupción.</p> <p>Moderados: Dolor intenso en el sitio de aplicación. Enrojecimiento o tumefacción. Fiebre mayor de 39 °C. Cefalea intensa. Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.</p> <p>No se reportaron eventos adversos severos relacionados con la vacuna en el grupo de los adolescentes.</p>
Triple viral	<p>Antisarampionosa (5-15%): Fiebre, exantema, tos, coriza, conjuntivitis. Tiempo de presentación: 5-12 días.</p> <p>Manchas de Koplik. Púrpura trombocitopénica. Tiempo de presentación: 15-35 días.</p> <p>Antirrubéolica (5-15%) niños 0,5% adultos 25%: Fiebre, exantema, linfadenopatías, artralgias, artritis. Tiempo de presentación: 7-21 días.</p> <p>Antiparotídica. Fiebre. Parotiditis. Reacciones alérgicas. Meningoencefalitis (raras). Tiempo de presentación: 5-14 días</p>

ANEXO I: Ficha de notificación de ESAVI

ANMAT Av de Mayo 869		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA VIGILANCIA DE EFECTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACION E INMUNIZACION ESAVI	MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES
-------------------------	--	--	---

1- Procedencia: 2- Tipo de ESAVI: Marcar con una X

Provincia:	Asociado a la vacuna*: X
Localidad:	Asociado a la vacunación**:

3- Datos del paciente.

Apellido			
Nombre			
Edad:	Fecha nacimiento	Sexo:	
Domicilio:			
Teléfono:			

4- Condiciones médicas relevantes previas a la vacunación: Marcar con una X las condiciones que estén presentes

Alergias:	A que:		
Diabetes:	Hepatopatías:	Disfunciones renales:	Inmunosupresión:
Desnutrición	Enfermedades autoinmunes	Otras:	

5-Medicación concomitante NO

--

6- Descripción del ESAVI. Marque con una X los síntomas presentes

Fecha de vacunación			
Fecha de aparición del ESAVI			
Fecha de notificación			
Síntomas locales	Hinchazón	Dolor	Eritema
Induración	Abceso	Ulceración:	Otros:
Síntomas generales	Fiebre	Rash	Malestar general
Convulsiones	Encefalitis	Meningoencefalitis	Hipotonía
			Parotiditis
			Diarrea
Tumefacción parotídea bilateral	Tumefacción parotídea unilateral		Tumefacción submaxilar
Otras: Tumefacción parotídea derecha mayor que la del lado izquierdo			

6.2- Resultado del ESAVI: Marque con una X

Requirió tratamiento: Si : No	Cual:
Recuperado ad integrum: Si No :	Secuelas: Si No Cuales:
Hospitalización: Si No:	Fallecido: Si No

7- Estudios complementarios (para evaluación de evento actual): Marque con una X los laboratorios pedidos

Serología: Si No:	Resultados:
LCR: Si No:	Resultados:
Saliva: Si No:	Resultados:
Laboratorio: Si No:	Resultados:

8- Datos del laboratorio productor POR FAVOR COMPLETAR ESTOS DATOS.

Tipo de vacuna	Nº de lote/serie	Sitio aplicación	Dosis	Laboratorio productor
¿Recibió otras dosis previas de la misma vacuna? Si: No		Fecha: ___/___/___ Nº dosis: ___		
¿Recibió al mismo tiempo otras vacunas? Si No Cuales:		¿Recibió otras vacunas en las últimas 4 semanas? Si No Cuales:		
¿Tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas? Hermanos, padres Si No : Cuales:				

9- Marco de aplicación de la vacuna: marque con una X 10- Lugar de vacunación: Marque con una X

Campaña:	Hospital:
Cumplimiento del calendario:	Centro de atención primaria:
Indicación médica (ámbito privado):	Vacunatorio:
Otro (ej. brote):	Farmacia:
	Terreno:
	Otros:

11-Datos del comunicador:

Apellido	
Nombre	
Lugar de trabajo:	
Mail:	Teléfono:

Clasificación del ESAVI:

Ministerio de Salud de Nación

Correo: Av. 9 de Julio 1825(C1073ABA)

Tel: 4379-9043 int.4830/4810 , Fax 4379-9000 int.4806

Mail: vacunas@msal.gov.ar; mepezcarrega@gmail.com;

Definiciones:

*Asociado a la vacuna: Evento relacionado con los componentes propios de la vacuna

**Asociado a la vacunación: Evento relacionado con el proceso de manejo de las vacunas, error programático.

Anexo II: Pasos en la investigación de los ESAVI

Inventario detallado de lo siguiente:

- La refrigeradora del programa.
- La mesa de trabajo.
- La sala de vacunación.
- El lugar donde se almacenan las jeringas.
- El listado de los medicamentos que se reciben y entregan en el servicio de salud (revisar el parte de movimiento de medicamentos).

VARIABLES BÁSICAS QUE DEBEN RELEVARSE:

- Datos demográficos: edad, sexo, lugar de residencia.
- Antecedentes familiares.
- Resumen clínico reciente (síntomas y signos, cuándo aparecieron, duración, examen

clínico, exámenes auxiliares diagnosticados, tratamiento, evolución).

- Tipo de evento, fecha de aparición, duración y tratamiento del evento clínico.
- Antecedentes patológicos e historia clínica del paciente (al nacimiento, reacciones anteriores a vacunas, alergias a fármacos, trastornos neurológicos preexistentes, apnea durante el sueño, medicamentos que está tomando actualmente, etc.).
- Antecedentes de vacunación: tipo de vacuna utilizada y fecha de la última dosis, tipo de reacción previa (si la hubo).
- Condiciones de la vivienda y socioeconómicas.

Identificación de la vacuna y la jeringa utilizadas:

- Número del lote.
- Fechas de fabricación y caducidad.
- Laboratorio productor.
- Procedencia de la vacuna/jeringa, fecha del embarque y datos sobre el transporte.
- Aspecto físico de la vacuna/jeringa.
- Resultados de los procedimientos de control de calidad de la vacuna.
- Revisión del protocolo de producción de la vacuna implicada.

Revisión de los aspectos operativos del programa:

- Almacenamiento de la vacuna.
- Manipulación y transporte de la vacuna.
- Uso de diluyentes, reconstitución de las vacunas y formas de administración.
- Dosificación adecuada.
- Disponibilidad de agujas y jeringas, y prácticas apropiadas.
- Circunstancias y forma en que se realiza la vacunación.
- Prácticas de la atención en el servicio de salud.
- Persona que administró la vacuna.
- Técnica de administración.
- Orden de administración de la dosis del vial.
- La cadena de frío.

Determinación de si el suceso notificado es un evento aislado o si hubo otros casos:

- Población vacunada con el mismo lote de vacuna en el mismo período y con los mismos síntomas.
- Población no vacunada, para determinar si ocurrió un incidente similar en esta.
- Población vacunada con un lote diferente de vacunas (del mismo fabricante u otro) que presenta síntomas similares, para determinar si ocurrió un incidente similar en la población vacunada con otro lote.

Investigación de casos fallecidos

Para la investigación de eventos fatales, como fallecimientos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, se recomienda realizar la necropsia dentro de las 72 horas. Estas son las acciones inmediatas que se deben llevar a cabo:

- **Inmovilizar las vacunas y todo aquello que está dentro del vacunatorio.**
- Sellar la refrigeradora.
- Realizar la movilización con autorización y en las mejores condiciones de cadena de frío.
- Garantizar la autorización de los padres para realizar la necropsia.
- Alcanzar toda la información previa del caso y de la vacuna al médico forense.
- Coordinar la obtención de muestras adicionales
- Si fallece la persona en el domicilio sin causa evidente, el médico deberá realizar una necropsia verbal detallada a la persona responsable, siguiendo los pasos de una historia clínica y examen externo del fallecido en busca de signos de enfermedad (p. ej., ictericia, petequias, cianosis, palidez). De ser posible, disponer de radiografías del fallecido.

Necropsia



- Hacerla en las primeras 72 horas.
- Obtener copia del protocolo completo de la necropsia.
- Preparar información completa para el forense.
- Solicitar muestras
 - Toxicológico: cerebro, hígado, contenido de estómago (80 a 100 g). Enviar sin formol u otros. Solo paquetes fríos.
 - Anatomía patológica: 3 a 4 cm de cada órgano. Enviar con formol.

Anexo III

Definición de caso de Anafilaxia

Es un síndrome clínico que presenta las siguientes características:

- Aparición repentina.
 - Progresión rápida de signos y síntomas.
 - Compromiso de múltiples sistemas orgánicos (más de dos), a medida que progresa (cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal).
- La sola presencia de alergia cutánea **no** es anafilaxia.

Las reacciones anafilácticas suelen comenzar unos minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante reconocerlas enseguida, a fin de aplicar el tratamiento correspondiente. Si aparece enrojecimiento, edema facial, urticaria, picazón, edema de labios o glotis, sibilancias y/o dificultad respiratoria, el paciente debe ser acostado con los miembros inferiores elevados. Lo primero es asegurar el mantenimiento de la vía aérea y la oxigenación, y gestionar el traslado a guardia o cuidados críticos. El tratamiento inicial es adrenalina al 1/1000 por vía intramuscular, a 0,01 ml/kg/dosis, hasta 0,5 ml, repetido cada 10/20 minutos hasta tres dosis.

Características

- Se estima que se presenta en un rango de 1-10 por cada millón de dosis distribuidas, según la vacuna estudiada.
- La recurrencia no es infrecuente, y puede ocurrir en un período de 2 a 48 horas.
- La intensidad del proceso suele relacionarse con la rapidez de la instauración de los síntomas (entre escasos minutos y dos horas).
- Se presenta con una amplia combinación de signos y síntomas.

Prevención

- Interrogar sobre posibles antecedentes de alergias antes de aplicar la vacuna; recordar que las alergias leves no son contraindicación para la vacunación.
- Mantener en control a cada paciente 20 a 30 minutos luego de la administración de la vacuna.
- Todos los vacunatorios deberían estar provistos de **kit de anafilaxia**.
- Es recomendable que los pacientes con antecedentes de reacciones graves reciban las dosis posteriores de vacuna en un centro hospitalario, con supervisión del paciente y premedicación.

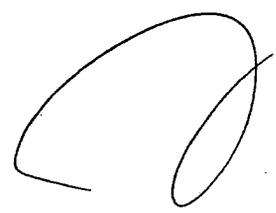
Clínica

Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse así:

- Inmediatas: inicio de minutos a menos de una hora.
- Tardías: de 4 a 8 horas.

Criterios mayores

Dermatológicos o mucosos	<ul style="list-style-type: none"> • urticaria generalizada o eritema generalizado • angioedema, localizado o generalizado • prurito generalizado con erupción cutánea
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • hipotensión arterial • diagnóstico clínico de choque descompensado, indicado por la combinación



	<p>de al menos 3 de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> — taquicardia — tiempo de llenado capilar mayor de 3 segundos — volumen de pulso central reducido — nivel reducido de conciencia o falta de conciencia
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • sibilancias • estridor • edema de las vías respiratorias superiores (labio, lengua, garganta, úvula o laringe) • insuficiencia respiratoria, con dos o más de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> — taquipnea — tiraje — retracción costal — cianosis — quejido

Crterios menores

Dermatológicos o mucosos	<ul style="list-style-type: none"> • prurito generalizado, sin erupción cutánea • sensación generalizada de picazón • urticaria localizada en el sitio de la inyección • ojos rojos e irritados (que pican)
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • circulación periférica reducida, como lo indica la combinación de al menos dos de estos signos: <ul style="list-style-type: none"> — taquicardia — tiempo de llenado capilar mayor a 3 segundos, sin hipotensión — nivel reducido de conciencia
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • tos seca persistente • voz ronca • dificultad para respirar sin sibilancia o estridor • sensación de que se cierra la garganta • estornudo, rinorrea
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • diarrea • dolor abdominal • náuseas • vómitos

Reacciones

- **Sistémicas leves:** Cosquilleo, hormigueo, prurito, sobre todo de manos y pies, sensación de calor que puede acompañarse de congestión nasal, edema de párpados, estornudos, lagrimeo. Esta sintomatología es de inicio inmediato (en las primeras dos horas de exposición) y la duración depende del tratamiento instalado: suele no pasar de un día.
- **Sistémicas moderadas:** Incluye los síntomas de la reacción leve, más la presencia de tos, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema de laringe, disfonía, urticaria generalizada, y puede haber náuseas y vómitos, prurito generalizado, sensación de calor y una gran ansiedad. El inicio y la duración son muy semejantes a los de la reacción leve.
- **Sistémicas graves:** Pueden ser súbitas e iniciarse como las leves y las moderadas, pero progresan rápidamente (en minutos). En algunas ocasiones pueden presentarse sin síntomas previos con importante broncoespasmo, disnea, edema de laringe con ronquera y estridor y cianosis, y progresar hasta paro respiratorio. El edema gastrointestinal y la hipermotilidad puede provocar náusea, vómito, diarrea, cólicos, incontinencia fecal o urinaria, convulsiones tanto por irritación del SNC o por hipoxia, colapso cardiovascular con hipotensión, arritmias cardíacas, *shock* y coma. Los síntomas de colapso cardiovascular y los signos de falla

respiratoria pueden ser muy rápidos e incluso ser los primeros signos objetivos de una manifestación de anafilaxia.

Diagnóstico

El diagnóstico es, básicamente, clínico. El laboratorio no resulta muy útil.

Para el diagnóstico diferencial:

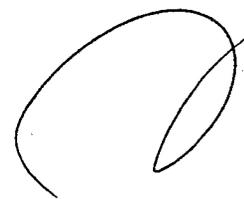
- Reacción vagal o la lipotimia: Mientras que con estas dos entidades se presenta palidez y pérdida de conciencia en forma brusca, en la anafilaxia son más frecuentes las manifestaciones de las vías aéreas superiores y cutáneo-mucosas.
- Síndrome de hipotonía-hiporrespuesta (SHH): Se puede presentar en las primeras 24 horas y consiste en la presencia de palidez, cianosis, hipotonía, fiebre, disminución del estado de conciencia, colapso, hipersomnia prolongada. Una diferencia importante con la anafilaxia es que en el SHH se mantienen los pulsos centrales (carotídeo, etc.).

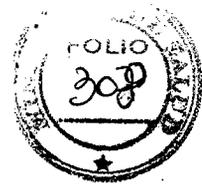
Tratamiento

- Colocar al paciente en posición en decúbito supino o con los pies elevados.
- Medicación:
 - Adrenalina: Es el pilar del tratamiento. Se debe administrar de inmediato. El retraso de su administración empeora el pronóstico.
 - Antihistamínicos: Son eficaces para la urticaria y/o angioedema, pero no controlan los síntomas de anafilaxia. No darlos como primera línea. Deberán administrarse luego del episodio para prevenir recurrencias.
 - Corticoesteroides: La administración temprana después de la adrenalina y del antihistamínico es de mucha ayuda para prevenir la recurrencia de los síntomas y la fase tardía. Deben administrarse por tres o cuatro días.
 - Oxígeno: Se administra a los pacientes con cianosis, disnea o sibilancias.
 - Broncodilatadores: La adrenalina suele aliviar la presencia de broncoespasmo. Sin embargo, cuando esto no es suficiente, se puede nebulizar con salbutamol.

Errores más comunes en el tratamiento y la prevención de la anafilaxia

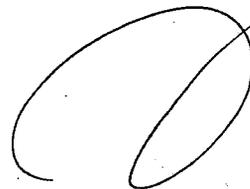
- Presumir que el cuadro anafiláctico mejorará en forma espontánea
- Suponer que los corticoides o los antihistamínicos pueden sustituir la función de la adrenalina. La mayoría de los casos mortales de anafilaxia se deben a la no utilización de la adrenalina, o a su uso tardío.
- Creer que la adrenalina se acompaña de efectos cardíacos importantes. Para el paciente es peor el estado de shock y, además, la adrenalina por vía subcutánea es segura y carece de los efectos adversos que se pueden presentar cuando se utiliza por vía intramuscular o endovenosa.
- Confiarse, cuando existe una mejoría rápida del paciente. En muchos casos, estos enfermos pueden presentar gravísimas reacciones de tipo tardío. Es un error muy frecuente no internar a estos pacientes para observación y monitorización después del episodio.





Medicamento	Dosis	Vía de administración	Dosis máxima	Repetición
Oxígeno				
Adrenalina 1/1000 1ml = 1mg ampolla de 5 ml	0,01 ml/kg (1 décima cada 10 kg) Por ejemplo, si el paciente pesa 20 kg, se aplicarían 0,2ml, que corresponden a dos décimas de la jeringa.	IM/ SC	0,3-0,5 ml por vez	Cada 15 a 20 minutos. Se puede repetir tres veces.
Difenhidramina	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis Mantenimiento: 2-5 mg/kg/día	IM/ EV/ SC	Ataque: 50mg Mantenimiento: 300 mg/día VO	
Hidrocortisona	Inicial: 10 mg/kg/dosis Mantenimiento: 5 mg/kg/día cada 6 horas	EV	400mg/dosis EV	
Metilprednisolona	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis Mantenimiento: 1-2 mg/kg/día c/6 a 8 horas	EV/ IM	60 mg/día VO	

Algoritmo diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia



ANAFILAXIA



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación

ES UNA EMERGENCIA MEDICA QUE
REQUIERE ATENCION INMEDIATA.

0-800-222-1002
www.msal.gov.ar

EL DIAGNOSTICO ES CLINICO

DEBE PRESENTAR AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

<p>CRITERIO 1: Inicio súbito (minutos a pocas horas), con afectación de piel y mucosas y al menos uno de los siguientes síntomas:</p>	<p>A - Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia).</p> <p>B - Disminución de la TA sistólica o hipoperfusión (síncope, hipotonia, incontinencia).</p>
<p>CRITERIO 2: Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición.</p>	<p>A - Afectación de piel y mucosas (urticaria, enrojecimiento, prurito, angioedema).</p> <p>B - Compromiso respiratorio.</p> <p>C - Disminución de la TA sistólica o síntomas asociados a hipoperfusión.</p> <p>D - Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos).</p>
<p>CRITERIO 3: Disminución de la Tensión Arterial tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (Minutos a varias horas).</p>	<p>A - Lactantes de 1 mes a 12 meses: tensión arterial < 70 mm Hg.</p> <p>B - Niños de 1 año a 10 años: tensión arterial < [(70 mmHg + [edad en años x 2]).</p> <p>C - Niños > 11 años: tensión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso 30 % de su tensión basal.</p>

Adaptado de: J Allergy Clin Immunol 2010; 125:5161-81

TRATAMIENTO

1- Colocar al paciente en posición en decúbito supino o con los pies elevados.

2- **ADRENALINA:** es el pilar del tratamiento, se debe administrar de inmediato. El retraso en su administración empeora el pronóstico.

No existe contraindicación absoluta en pacientes con anafilaxia grave.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular IM

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN:

Región anterolateral del muslo

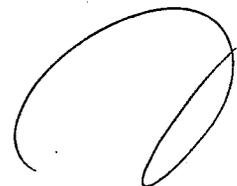
DOSIS:

0,01 mg/kg (0,01 ml/kg) de la concentración 1:1000, hasta un máximo de 0,5 ml IM. Puede repetirse cada 10 minutos.

En anafilaxia refractoria a dosis múltiples o en shock profundo dar Adrenalina IV en hospital de alta complejidad.

Bibliografía

- Ministerio de Salud de la Nación. Normas Nacionales de Vacunación 2008. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/Normas08.pdf> Consultado el 07/03/2012.
- Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina. Anafilaxia. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/gripe/camp2011/anafilaxia.pdf>. Consultado el 7/03/2012.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). Vaccines. 5th ed. Philadelphia; Saunders Elsevier; 2008.
- Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Sistema de Monitoreo de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) 2007. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/ModuloVacSegura_6.pdf. Consultado el 7/3/2012
- Arnolt G. Comité de Alergia e Inmunología Sociedad Argentina de Pediatría. Normativa para el tratamiento del choque anafiláctico. ARCH.ARG.PEDIATR 1998;96:272-8.
- Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Böhnhoeffer J, Friedlander S, de Souza Brito G, Heininger U, Imoukhuede B, Khamesipour A, Erlewyn-Lajeunesse M, Martin S, Mäkelä M, Nell P, Pool V, Simpson N; Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2007;25(31):5675-84
- Garrido Fernández S. Anafilaxia. Servicio Navarro de Salud. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/20,Dermatologia%20y%20Alergia/Anafilaxia.pdf> Consultado el 6/3/2012
- Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. Anafilaxia, Guías para su diagnóstico y tratamiento. Disponible en: <http://www.compedia.org.mx/arcVIHos/normas/anafilaxia.pdf> Consultado el 6/3/2012
- Simons F.E. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:625-36
- Organización Mundial de la Salud. Información Suplementaria sobre seguridad de las Vacunas. Tasas basales de incidentes adversos consecutivos a la vacunación. Ginebra, 2000. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_V&B_00,36_spa.pdf. Consultado el 6/03/2012.
- Organización Mundial de la Salud. World Health Organization (WHO) position statement safety and pre-qualification of oral polio vaccine (OPV). 2006. Disponible en: http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/PolioAndPrevention/Position%20statement_OPVsafety.pdf Consultado el 29/3/2012.
- Organización Mundial de la Salud. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, November 2011 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec 2011, 20;86(21):205-20,
- Organización Mundial de la Salud Progress towards eradicating poliomyelitis: Afghanistan and Pakistan, January 2010– September 2011. Wkly Epidemiol Rec 2011;86(46):514-20,
- Organización Mundial de la Salud. Progress towards eradicating poliomyelitis: India, January 2010– September 2011. Wkly Epidemiol Rec 2011 Nov 4;86(45):501-7.
- 22nd meeting of the Expert Review Committee (ERC) on Polio Eradication and Routine Immunization in Nigeria. Nigeria, 2011.
- Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: The epidemiology of poliomyelitis deconstructed. Am J Epidemiol. 2010; 172:1213-29.
- Modlin JF. The bumpy road to polio eradication. N Engl J Med. 2010; 362:2346-9.
- Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol. 2005; 59:587-635.
- Ministerio de Salud de la Nación. Campaña Nacional de Vacunación Antigripal Argentina 2012: Lineamientos Técnicos y Manual del vacunador. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/gripe/5_equipos/info_equipos/Guia_lineamientos_tecnicos_gripe_2012.pdf. Consultado 7/03/2012.



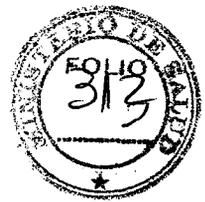


- Ministerio de Salud de la Nación Manual del Vacunador. Campaña Nacional de Vacunación para el nuevo virus de Influenza A H1N1. 2010
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Safety: A Summary for Clinicians. Disponible en http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm Consultado el 7/03/2012
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:1128-32.
- Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, Baehner F, Borkowski A, Tsai TF, Clemens R. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children. N Engl J Med 2011;365: 1406-16.
- Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza Vaccine Given to Pregnant Women Reduces Hospitalization Due to Influenza in their Infants. CID 2010; 51 (12): 1355-1361
- Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, Guh A, Haber P, Destefano F, Vellozzi C. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System. AJOG 2011 Feb;204:146.e1-7
- Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy. A retrospective analysis. Vaccine 2010; 28: 1877-1880
- Kelso J. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:800-2
- Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of Influenza Vaccine Administration in Egg-allergic Patients. Pediatrics 2010; 125: 1024-1030
- Simons. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:S161-81
- Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JS, Warner JO. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. BMJ 2009; 339:b3680
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Receipt of Influenza During Pregnancy Among Women With Live Births- Georgia and Rhode Island, 2004-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 Sep 11;58: 972-5.
- Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine 2009;27: 4754-4770
- Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, Assi TM, Lee BY. Economic Value of Seasonal and Pandemic Influenza Vaccination during Pregnancy. CID 2009; 49: 1784-1792
- Ministerio de Salud de la Nación. Normas Nacionales de Vacunación 2008. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/Normas08.pdf> Consultado el 07/03/2012.
- Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, Icardi G, Gasparini R, Crovari P. Cross-protection by MF-59-adjuvanted influenza vaccine: Neutralizing and haemagglutination.inhibiting antibody activity against A (H3N2) drifted influenza viruses. Vaccine 2008; 26: 1525-1529
- Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, Vidal DG. Effectiveness of MF59- adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. Vaccine 2007; 25: 7313-7321
- Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-ajuvanted Influenza Vaccine Enhances the Immune Response in the Elderly with Chronic Diseases: results from an Immunogenicity Meta-Analysis. Gerontology 2003; 49:177-184
- Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y, García A, Arnoux S, Arancibia A, Deroche C, Rey E. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. Medicina (Buenos Aires) 2003; 63: 197-204
- Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. Vaccine 2001: 19: 2673-2670
- De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, Senatore F, Verweij P, Fritzell B, Podda A. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. Vaccine 1999; 17: 3094-3101
- Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from Italian SVEVA study. Vaccine 1999; 17: 1898-1904

A large, handwritten scribble or signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, located in the bottom right corner of the page.



- Lisa A Jackson, Manjusha J Gaglani, Harry L Keyserling, John Balsler, Nancy Bouveret, Louis Fries and John J Treanor. Jackson et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:71 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/71>.
- Nozomu Sato, Kosuke Watanabe, Kiyobumi Ohta and Hiroaki Tanaka. Acute Transverse Myelitis and Acute Motor Axonal Neuropathy Developed after Vaccinations against Seasonal and 2009 A/H1N1 Influenza. *Intern Med* 50: 503-507, 2011.
- Hilary M. Babcock, Nancy Gemeinhart, Marilyn Jones, W. Claiborne Dunagan and Keith F. Woeltje, Mandatory Influenza Vaccination of Health Care Workers: Translating Policy to Practice. *Clin Infect Dis* 2010; 50:459-64.
- Eisen DP, McBryde ES. Avoiding Guillain-Barre's Syndrome Following Swine Origin Pandemic H1N1 2009 Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 2009:200,
- Isabelle Korn-Lubetzki MD, Marina Dano MD and David Raveh MD. H1N1 Vaccine-Related Acute Transverse Myelitis. *Isr Med Assoc J.* 2011 Apr;13(4):249-50
- Joel V Chua and Wilbur H Chen. Bench-to-bedside review: Vaccine protection strategies during pandemic flu outbreaks. *Critical Care* 2010, 14:218 <http://ccforum.com/content/14/2/218>
- Lopes MH, Mascheretti M, Franco MM, Vasconcelos R, Gutierrez EB. Occurrence of early adverse events after vaccination against influenza at a Brazilian reference center. *Clinics.* 2008; 63(1):21-6.
- Ministerio de Sanidad y Política. Agencia Española de medicamentos y Productos. Informe sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas frente a la gripe A/H1N1 notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. Informe de Puesta al Día del 16 de noviembre de 2009 al 11 de enero de 2010, Disponible en: fvigilancia@agemed.es. Consultado el 07/03/2012
- Li Gui, Kangning Chen and Yinqi Zhang. Acute transverse myelitis following vaccination against H1N1 influenza: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4:312-314. www.ijcep.com
- Arcondo MF, Wachs A, Zylberman M. Mielitis transversa relacionada con la vacunación anti-influenza A (H1N1). *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71: 161-164.
- Joon Young Song, Hee Jin Cheong, Heung Jeong Woo, Seong-Heon Wie, Jin-Soo Lee, Moon-Hyun Chung, Yang Ree Kim, Sook In Jung, Kyung-Hwa Park, Tae Hyong Kim, Soo-Taek Uh, and Woo Joo Kim. Immunogenicity and Safety of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine: A Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Phase 3 Clinical Trial in a Vaccine-Limited Country. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 191-195
- Jorge Docampo, Carolina Mariluis, Mauricio Castillo, Claudio Bruno, Carlos Morales. Mielitis transversa asociada a vacunación antigripal. *Rev Argent Radiol* 2011, Vol 75 (1):15-18.
- Talbot HK, Keitel W, Cate TR, Treanor J, Campbell J, Brady RC, Graham I, Dekker CL, Ho D, Winokur P, Walter E, Bennet J, Formica N, Hartel G, Skeljo M, Edwards KM. Immunogenicity, Safety and Consistency of New Trivalent Inactivated Influenza Vaccine. *Vaccine* 2008; 26:4057-61.
- Ministerio de Salud de la Nación. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH): Lineamientos Técnicos y Manual del Vacunador. Argentina 2012. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/equipos-de-salud/lineamientos-tecnicos-vph-2011.pdf>. Consultado el 6/03/2012
- Beibei Lu, Ambuj Kumar, Xavier Castellsagué, Anna R Giuliano. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infect Dis* 2011, 11:13 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/13> Consultado el 7/03/2012.
- Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, Hildesheim A, Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Schiffman M; CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010;340:c712
- Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention A pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccines* 2009; 5:332-340
- Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630-6638.



- Cervical Cancer Action Coalition. Estrategias de vacunación contra el VPH en el mundo en desarrollo. Disponible en: http://www.rho.org/files/CCA_estrategias_de_vacunacion_VPH.pdf. Consultado el 7/03/2012
- World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals Initiative for Vaccine Research Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2007. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf. Consultado el 7/03/2012
- Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-5949.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuid A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55
- Torrecilla Rojas MA, González MP, Rodríguez FG, Fernández JR. Efectos adversos de la vacunación contra el virus papiloma humano. *Aten Primaria*. 2011;43:5-10
- Bhatla N, Joseph E. Cervical cancer prevention & the role of human papillomavirus vaccines in India. *Indian J Med Res* 2009 Sep;130:334-40
- Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, Bae DS, Nam JH, Ahn WS, Choi HS, Ng T, Bi D, OK JJ, Descamps D, Bock HL. Vaccination with a Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine in Korean Girls Aged 10-14 Years. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1197-1204
- Nigel W Crawford, Hazel J Clothier, Sonja Elia, Teresa Lazzaro, Jenny Royle and Jim P Buttery. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series *MJA* 2011; 194 (1): 16-18
- Ministerio de Salud de la Nación. Introducción de la Vacuna Conjugada contra el Neumococo al Calendario Nacional de Vacunación de la Republica Argentina: Lineamientos técnicos. Argentina 2011. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/neumococo/descargas/lineamientos-neumococo-25-11-2011.pdf>. Consultado el 6/03/2012
- Kristina A. Bryant, Stan L. Block, Sherryl A. Baker, William C. Gruber, Daniel A. Scott and for the PCV13 Infant Study Group. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2010;125:866-875. DOI: 10.1542/peds.2009-1405
- Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, Jansen KU, Devlin C, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 006 study group. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*, 2010;28(25):4192-203
- Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, Ferrera G, Maida A, Bona G, Sabatini C, Pugni L, Emini EA, Gruber WC, Scott DA, Principi N. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared to Those of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given as a Three-Dose Series with Routine Vaccines in Healthy Infants and Toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010 Jun;17: 1017-26.
- Wysocki J, Daniels ED, Sarkozy DA, Giardina P, Clarke K, Emini EA, Gruber WC, and Scott DA. Safety and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered to Older Infants and Children Naïve to Previous Vaccination. Poster presentado en el 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Bruselas, 2009
- Grimprel E, Laudat F, Baker SA, Sidhu MS, Sekaran S, Gruber WC, Emini EA, Scott DA, on behalf of the 008 study group. Safety and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With Routine Pediatric Vaccination to Healthy Children in France. Poster presentado en el 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Bruselas 2009
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Policy Statement Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010 Jul;126(1):186-90, Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-1280 Consultado el 06/03/2012



- Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-11):1-18.
- Yeh SH, Gurtman A, Hurléy DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, Jansen KU, Love J, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 004 Study Group. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. *Pediatrics* 2010;126:493-505
- Gadzinowski J, Albrecht P, Hasiec B, Konior R, Dziduch J, Witor A, Mellelieu T, Tansey SP, Jones T, Sarkozy D, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011;29(16):2947-55.
- Paradiso PR. Advances in Pneumococcal Disease Prevention: 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Infants and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1241-7.
- Ministerio de Salud de la Nación. Fundamentos para la vacunación en mujeres embarazadas con Vacuna Triple Bacteriana Acelular (dTpa). Argentina 2012. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/lineamientos_vacuna_dTpa_%20en_embarazadas.pdf. Consultado el 06/03/2012
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP Provisional Recommendations for Pregnant Women on Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap). Agosto, 2011 <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm>
- Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003 Jul 28;21(24):3483-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 Oct 21;60:1424-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Provisional Recommendations for Pregnant Women on Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap). 2011
- Jenifer Liang. Overview of Tdap Use During Pregnancy. ACIP Pertussis Vaccine Working Group Advisory Committee for Immunization Practices. Febrero 2011.
- Ministerio de Salud de la Nación. Vacuna Triple Bacteriana Acelular (dTpa). Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/vacuna-triple-bacteriana-acyelular.pdf>. Consultado el 06/03/2012

LEGISLACION ARGENTINA SOBRE VACUNACION

SALUD PUBLICA

Establécese un régimen general para las vacunacion contra las enfermedades prevenibles por ese medio a fin de consolidar el más adecuado nivel de protección de la salud de todos los habitantes del país.

LEY N° 22.909

Buenos Aires, 13 de setiembre de 1983.

En uso de las atribuciones conferidas por el Artículo 5° del Estatuto del Proceso de Reorganización Nacional.



2162

EL PRESIDENTE DE LA NACION ARGENTINA SANCIONA Y PROMULGA CON FUERZA DE LEY:

ARTICULO 1° — La vacunación de los habitantes del país a efectos de su protección contra las enfermedades prevenibles por ese medio, se realizará en toda la república de acuerdo a las disposiciones de esta ley, que el Poder Ejecutivo reglamentará para todo el territorio de la república.

La autoridad sanitaria nacional determinará la nómina de las enfermedades a que alude el párrafo anterior y la mantendrá actualizada de acuerdo a la evolución del conocimiento científico sobre la materia y a las condiciones epidemiológicas de todo o parte del país.

ARTICULO 2° — Las normas de esta ley y sus disposiciones reglamentarias se cumplirán y harán cumplir en toda la República por las autoridades sanitarias de cada jurisdicción.

La autoridad sanitaria nacional podrá concurrir en cualquier parte del país para contribuir al cumplimiento de dichas normas y disposiciones y velar por su observancia.

ARTICULO 3° — Las autoridades sanitarias de todo el país formularán y ejecutarán en sus respectivas jurisdicciones los programas de vacunación necesarios para la permanente cobertura de la población. Dichos programas se ajustarán a las normas técnicas que deberá establecer la autoridad sanitaria nacional mediante el correspondiente acto administrativo.

El alcance de los programas aludidos debe asegurar las oportuna y suficiente cantidad de vacunas, así como del personal y elementos necesarios para su aplicación, hasta en los más alejados núcleos de población.

La autoridad sanitaria nacional concertará acuerdos con las de aquellas jurisdicciones del país que soliciten su colaboración a efectos de proporcionarles asesoramiento técnico o recursos para el mejor cumplimiento de esta ley.

ARTICULO 4° — Los programas a que se refiere el artículo 3º, deberán corresponder a la documentación específicamente preparada para cada uno de ellos por la autoridad sanitaria de la jurisdicción en que se hayan de llevar a cabo.

Tal documentación contendrá información concreta y suficientemente ilustrativa sobre los puntos que determine la autoridad sanitaria nacional, sin perjuicio de las referencias adicionales que en cada jurisdicción se estime convenientemente consignar.

De la documentación de referencia deberá ser oportunamente informada la autoridad sanitaria nacional a efectos de que exprese las consideraciones de orden técnico que correspondiera formular.

ARTICULO 5° — Sólo podrán utilizarse en cumplimiento de esta ley, aquellas vacunas expresamente aprobadas por la autoridad sanitaria nacional de acuerdo a las correspondientes normas legales en vigencia sobre elaboración, importación y comercialización de drogas y medicamentos de uso humano.

ARTICULO 6° — Las autoridades sanitarias de cada jurisdicción deberán llevar un registro actualizado de las vacunaciones que sean efectuadas en cumplimiento de esta ley. Dichos registros consignarán las referencias que determine la autoridad sanitaria nacional, a las que podrán agregarse aquellas que en cada jurisdicción se estime conveniente.

Los datos de tales registros se comunicarán en períodos regulares que fijará la autoridad sanitaria nacional, la que en base a ellos deberá llevar el registro de todo el país.

ARTICULO 7° — Las autoridades sanitarias de todo el país divulgarán por todos los medios disponibles las referencias necesarias para proporcionar a la población información y asesoramiento suficientes y oportuno sobre las acciones que se propongan llevar a cabo en cumplimiento de esta ley, indicando



clase de vacuna, grupos de población a cubrir, así como lugares y fechas en que se realizarán las vacunaciones.

Dichas autoridades desarrollarán también campañas permanentes de educación sanitaria para proporcionar a la población adecuado conocimiento del riesgo que representa la no prevención de las enfermedades evitables mediante vacunación oportuna, así como sobre el deber social de someterse a ese medio de inmunización.

ARTICULO 8° — Las autoridades sanitarias podrán concertar acuerdos con obras sociales y entidades privadas de bien público sin fines de lucro, a efectos de su participación en programas y campañas de vacunación.

En todos los casos las autoridades sanitarias deberán ejercer estricta supervisión para asegurar el cumplimiento de las normas de esta ley.

ARTICULO 9° — Las vacunas que apliquen y los actos de vacunación que lleven a cabo las dependencias sanitarias oficiales o las entidades a que se refiere el artículo 8°, serán absolutamente gratuitas para la población.

Las vacunas de que dispongan las autoridades sanitarias sus dependencias o las entidades a que se refiere el artículo 8°, no podrán ser transferidas a ningún título a los establecimientos mencionados en el artículo 10,

ARTICULO 10 — Será admisible la vacunación en farmacias y otros establecimientos asistenciales privados legalmente autorizados para ello.

La vacuna responderá en todos los casos a prescripción médica formulada bajo receta en la que se consignará la vacuna indicada y sus dosis, el apellido y nombre del receptor, su edad y domicilio.

La farmacia o establecimiento asistencial que aplique la vacuna, dejará constancia de las referencias que permitan identificar al vacunado, y establecer la clase y origen de la vacuna utilizada.

ARTICULO 11 — Las vacunaciones a que se refiere esta ley son obligatorias para todos los habitantes del país, los que deben someterse a las mismas de acuerdo a lo que determine la autoridad sanitaria nacional con respecto a cada una de ellas.

Los padres, tutores, curadores y guardadores de menores o incapaces son responsables, con respecto a las personas a su cargo, del cumplimiento de lo dispuesto en el párrafo anterior.

ARTICULO 12 — Toda persona vacunada de acuerdo a las disposiciones de esta ley, deberá ser provista, por quien haya aplicado la vacuna, del correspondiente certificado que lo acredite.

Los certificados se confeccionarán en formularios establecidos al efecto por la autoridad sanitaria nacional.

ARTICULO 13 — Toda persona que concurra en la debida oportunidad a la dependencia sanitaria oficial más próxima a su domicilio o lugar de residencia temporaria para someterse a alguna de las vacunaciones obligatorias según esta ley, y no fuera vacunada por razones ajenas a su voluntad, deberá ser provista de una constancia en que se exprese la causa de la no vacunación y se formulen las indicaciones a seguir.

ARTICULO 14 — La autoridad sanitaria nacional establecerá las ocasiones en que será regularmente exigible la presentación de los certificados o de las constancias a que se refieren los artículos 12 y 13.



Sin perjuicio de ello y cuando medien especiales circunstancias epidemiológicas, las autoridades sanitarias de cada jurisdicción podrán establecer temporariamente la exigibilidad adicional de su presentación en otras ocasiones.

De no cumplirse con tales presentaciones los obligados a exigirlos conforme lo determine la reglamentación, deberán comunicarlo en la forma y tiempo que disponga la misma, a la dependencia de la autoridad sanitaria jurisdiccional más próxima para que, en base a los antecedentes de cada caso, determine si corresponde extender un duplicado del certificado o proceder a la vacunación o revacunación.

ARTICULO 15 — En caso de peligro para la población, las autoridades sanitarias competentes podrán declarar en estado de emergencia epidemiológica determinadas zonas del país. En tal circunstancia, los organismos oficiales, las entidades privadas y las personas de existencia visible deberán prestar la colaboración que dichas autoridades soliciten para el mejor cumplimiento de las disposiciones de esta ley.

ARTICULO 16 — Todas las personas procedentes de áreas endémicas o epidémicas de fiebre amarilla, deberán a su ingreso al país acreditar estar vacunadas contra esta enfermedad antes de los diez (10) días de iniciado el viaje. En caso de tratarse de pasajeros argentinos que viajen hacia esas áreas, la vacunación también será obligatoria debiendo mediar igual lapso al dispuesto en el párrafo anterior entre la vacunación y su viaje. La autoridad sanitaria nacional queda facultada para disponer las medidas que estime necesarias en los casos de que las personas procedentes de las áreas mencionadas en el primer párrafo no acrediten mediante el certificado correspondiente haber sido vacunadas contra la fiebre amarilla.

ARTICULO 17 — Los actos u omisiones que impliquen transgresiones a las normas de esta ley y/o de sus disposiciones reglamentarias serán sancionados con multa de cincuenta pesos argentinos (\$a 50) a cinco mil pesos argentinos (\$a 5.000) sin perjuicio de cualquier otra responsabilidad civil o penal en que pudieran incurrir. En el caso del artículo 10, además de la sanción de multa que correspondiere, se procederá a cancelar la autorización concedida para aplicar las vacunas a que se refiere esta ley.

ARTICULO 18 — La falta de vacunación oportuna en que incurran los obligados por el artículo 11 determinará su emplazamiento, en término perentorio para someterse y/o someter a las personas a su cargo, a la vacunación que en cada caso corresponda aplicar, sin perjuicio, en caso de incumplimiento, de ser sometidos los obligados o las personas a su cargo a la vacunación en forma compulsiva.

ARTICULO 19 — Facúltase al Poder Ejecutivo nacional a actualizar por intermedio del Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente, los montos de las sanciones de multas, tomando como base del cálculo la variación semestral registrada al 1 de enero y al 1 de julio de cada año en el índice de precios al por mayor —Nivel General— que elabore el Instituto Nacional de Estadística y Censos, o el organismo que lo reemplazare.

ARTICULO 20 — La autoridad sanitaria nacional y la de cada jurisdicción establecerán y mantendrán actualizado un registro de infractores a las disposiciones de esta ley, a cuyo efecto se intercambiarán la pertinente información.

ARTICULO 21 — El producto de las multas que aplique la autoridad sanitaria nacional ingresará a la cuenta especial "Fondo Nacional de la Salud", dentro de la cual se contabilizará por separado y se aplicará exclusivamente en erogaciones destinadas al mejor cumplimiento de esta ley.

El producto de las multas que apliquen las autoridades sanitarias del resto del país, ingresará de acuerdo con lo que al respecto se disponga en cada jurisdicción propendiendo a los fines de esta ley.

ARTICULO 22 — La falta de pago de las multas hará exigible su cobro por ejecución fiscal, constituyendo suficiente título ejecutivo el testimonio autenticado de la resolución condenatoria firme.



ARTICULO 23 — Las infracciones a esta ley y/o a sus disposiciones reglamentarias serán sancionadas por la autoridad sanitaria competente, previo sumario que asegure el derecho de defensa. Las constancias del acta labrada en forma al tiempo de verificada la infracción y en cuanto no sean enervadas por otros elementos de juicio podrán ser consideradas como plena prueba de la responsabilidad de los imputados.

ARTICULO 24 — Contra las resoluciones de las autoridades sanitarias competentes, podrá interponerse el recurso judicial previsto o que se prevea en cada jurisdicción.

ARTICULO 25 — La presente ley será reglamentada dentro de los noventa (90) días de su promulgación, a cuyo término quedarán derogados el Decreto Ley N° 15.039/44, ratificado por Ley número 12.912, y las leyes números 12.670; 13.218; 14.022; 14.837; 15.010; 19.218 y 19.968.

ARTICULO 26 — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese.

Bignone-Rodríguez Castells-Licciardo-Lennon-Reston

CREACION DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES – ProNACEI

Resolución 776/2010

BUENOS AIRES, 30 de abril de 2010,

VISTO el Expediente N° 2002-23847/09-6 del registro del MINISTERIO DE SALUD y la Ley N° 22.909 y sus normas reglamentarias, y,

CONSIDERANDO:

Que la citada Ley trazó los lineamientos generales sobre vacunación obligatoria en todo el territorio de la República Argentina.

Que el impacto comprobado de los programas de vacunación y su contribución para reducir las consecuencias de las enfermedades prevenibles por vacunas, ha otorgado a la vacunación un lugar central en el programa mundial de crecimiento sostenible y reducción de la pobreza.

Que los programas nacionales de vacunación están haciendo suyos los retos de alcanzar elevados niveles de cobertura en todas las Jurisdicciones, mejorar la prestación de servicios de vacunación y establecer prioridades para la incorporación de nuevas vacunas a los Calendarios Nacionales.

Que el establecimiento de los programas nacionales de inmunización en las Américas a finales de los años setenta y su capacidad de gerenciamiento han permitido que para el año 2000 se logren coberturas de vacunación alrededor del NOVENTA Y CINCO PORCIENTO (95%), con variaciones entre diferentes Estados y aun dentro de un mismo país, permitiendo controlar las enfermedades prevenibles por vacunas, erradicar la poliomielitis y el tétanos neonatal como problema de salud pública, la eliminación del sarampión de las Américas y en camino de alcanzar la meta de erradicación de la rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita.



Que se han llevado a cabo importantes políticas de inmunizaciones a lo largo de la última década y que actualmente continúa el Área de Inmunizaciones de este Ministerio llevando adelante el Calendario Nacional de Vacunación de Vacunas y Campañas Focalizadas, tendientes a fortalecer las políticas de prevención de enfermedades y de muertes en niños, teniendo como principal objetivo el pasaje de la vacunación del niño a la familia, incluyendo los adultos e identificando los grupos de riesgo para favorecer el acceso de esta población a las vacunas especiales.

Que el Decreto 1343/07 establece como objetivos de la SECRETARÍA DE PROMOCION Y PROGRAMAS SANITARIOS, entre otros, el de promover el desarrollo y realización de estudios epidemiológicos y definir las alternativas de solución para las patologías más significativas en el país, respondiendo con celeridad y eficiencia ante cualquier situación de emergencia sanitaria.

Que en este sentido, es necesario crear un Programa de alcance Nacional a fin de fortalecer el área y las estrategias perseguidas en pos de lograr los objetivos antedichos.

Que se considera esencial que el mencionado Programa se encuentre en la órbita de la SECRETARÍA DE PROMOCIÓN Y PROGRAMAS SANITARIOS.

Que a tales efectos, se propone la creación del PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES en el ámbito de la SECRETARÍA DE PROMOCION Y PROGRAMAS SANITARIOS, con el objeto de alcanzar elevados niveles de cobertura en todas las Jurisdicciones, mejorar la prestación de servicios de vacunación y establecer prioridades para la incorporación de nuevas vacunas a los Calendarios Nacionales.

Que, la DIRECCION DE PROGRAMACION Y CONTROL PRESUPUESTARIO ha tomado la intervención de su competencia.

Que, la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente medida se adopta en uso de las atribuciones conferidas por la "Ley de Ministerios T.O. 1992", modificada por la Ley 26.338.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD

RESUELVE:

ARTÍCULO 1º.- Créase en el ámbito de la SECRETARÍA DE PROMOCIÓN Y PROGRAMAS SANITARIOS, el PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES teniendo como objetivo principal disminuir el impacto de enfermedades inmunoprevenibles a través del alcance de elevados niveles de cobertura en todas las Jurisdicciones, mejorar la prestación de servicios de vacunación y establecer prioridades para la incorporación de nuevas vacunas a los Calendarios Nacionales, de acuerdo a las Misiones y Funciones que se indican en el Anexo I que se adjunta y que forma parte integrante de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Designase Coordinadora del PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES a la Dra. Carla VIZZOTTI (DNI Nº 23.327.581).

ARTICULO 3º.- Designase Subcoordinadora del PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES a la Dra. Mariel CAPARELLI (DNI Nº 20,251.275).

ARTICULO 4º.- El gasto que demande el cumplimiento de la presente se imputará a la Partida Específica del Programa 20 del Presupuesto de este Ministerio.

ARTICULO 5º.- Déjase sin efecto cualquier otra Resolución que se oponga a la presente.

2162



ARTICULO 6º.- Regístrese, comuníquese y oportunamente archívese.

RESOLUCIÓN MINISTERIAL Nº 776

EXPTE Nº 1-2002-23847/09-6

A large, stylized handwritten mark or signature, possibly a cursive letter 'D' or a similar symbol, located in the lower right quadrant of the page.

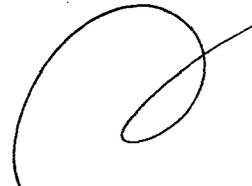
ANEXO I

MISIONES Y FUNCIONES DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES

- Intervenir en programas internacionales en los temas de su competencia.
- Garantizar el funcionamiento de las redes de adquisición, distribución y almacenamiento de todos los insumos destinados al Programa.
- Asegurar la trazabilidad de los circuitos de monitoreo de stock y distribución de insumos tanto a nivel central como jurisdiccional.
- Colaborar con la Dirección de Epidemiología a través de la vigilancia intensificada de las enfermedades inmunoprevenibles con el objeto de fortalecer la calidad y oportunidad de los datos provenientes de la notificación de enfermedades de denuncia obligatoria, según normas y leyes vigentes a fin de monitorear la situación de salud.
- Colaborar con la Dirección de Control de Enfermedades Transmisibles por Vectores en la implementación de acciones de control oportunas y de calidad de las enfermedades inmunoprevenibles transmitidas por vectores.
- Colaborar, promover y programar acciones de prevención, control, eliminación y erradicación de todas las enfermedades inmunoprevenibles en función de los resultados de la información obtenida.
- Promover y programar la vigilancia intensificada de enfermedades en eliminación y erradicación, tales como sarampión, rubéola, síndrome de rubéola congénita y tos convulsa e implementación de las acciones oportunas de control según normas nacionales y compromisos internacionales adquiridos.
- Promover el desarrollo de estudios e investigaciones sobre enfermedades inmunoprevenibles con el objeto de tomar decisiones en salud basadas en la evidencia.
- Producir en forma periódica información relacionada con la situación de las enfermedades inmunoprevenibles y proponer posibles estrategias para su prevención y control.
- Comunicar las conclusiones del procesamiento de los datos, así como las actividades realizadas y sus resultados a través del Boletín Informativo de Inmunizaciones.
- Promover, establecer, actualizar y difundir normas de control de enfermedades inmunoprevenibles.
- Mantener registros actualizados de las coberturas de vacunación y de posibles estrategias para implementar tanto a nivel central como local con el objetivo de elevarlas.
- Mantener actualizadas las normas de ejecución del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.
- Mantener estrecho vínculo con las jurisdicciones con el objeto de apoyar, fortalecer y optimizar la calidad de sus acciones, así como también, detectar debilidades e implementar en forma oportuna recomendaciones para optimizar el funcionamiento del nivel local.
- Mantener actualizado el Calendario Regular de Inmunizaciones, según recomendaciones de la CONAIN, teniendo en cuenta los resultados de los estudios de investigación sobre enfermedades inmunoprevenibles con el objeto de tomar decisiones en salud basadas en la evidencia.
- Articular con todos los programas, direcciones, laboratorios de referencia u otras áreas de este Ministerio y con otros actores fuera del mismo para fortalecer las acciones de prevención y control de enfermedades inmunoprevenibles a todos los niveles.
- Promover y establecer normas y acciones positivas de control de enfermedades zoonóticas y vectoriales con el objeto de disminuir su impacto en la salud humana.-

INCORPORACION VACUNA ANTIGRIPIAL

Ministerio de Salud





SALUD PÚBLICA

Resolución 35/2011

Incorpórase al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, la inmunización con la vacuna antigripal al personal de salud e intégrase la misma al Calendario Nacional de Vacunación.

Bs. As., 13/1/2011

VISTO el expediente Nº 1-2002-22.014/10-4 del registro del MINISTERIO DE SALUD, y

CONSIDERANDO:

Que por Resolución Ministerial Nº 776 del 30 de abril de 2010 se creó el PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES.

Que el virus de la influenza o gripe se transmite por vía respiratoria, mediante gotitas expulsadas a través de la tos, estornudo o el habla, suspendidas en el aire, que entran en contacto con las mucosas de las vías respiratorias altas o conjuntivas.

Que es un virus de fácil diseminación con una duración de la tasa de contagio de hasta siete días.

Que los virus de la influenza son virus de tres tipos antigénicos (A, B y C) que contienen en su superficie glicoproteínas denominadas hemaglutininas (H) y neuraminidasas (N).

Que éstas facilitan la replicación viral y cambian periódicamente su secuencia de aminoácidos, lo que determina las variaciones antigénicas que presenta el virus.

Que es un virus que produce enfermedad fundamentalmente respiratoria, con mayor riesgo de hospitalización, complicación y muerte en individuos que pertenecen a grupos de riesgo.

Que entre las complicaciones más frecuentes se encuentran: neumonitis, neumonía bacteriana secundaria y descompensación de enfermedades crónicas subyacentes (cardiovasculares, pulmonares y metabólicas, fundamentalmente).

Que la influenza pandémica es un tipo de gripe que se repite cada varias décadas y se propaga rápidamente por todo el mundo, caracterizándose habitualmente por causar colapso de los sistemas de salud, gran morbilidad, especialmente entre las personas más jóvenes y los inmunocomprometidos.

Que el nuevo virus de la influenza A H1N1 que causara la pandemia comenzó a circular en la Argentina en mayo de 2009, causó cerca de DIEZ MIL (10,000) casos confirmados y más de QUINIENTOS (500) defunciones.

Que la tasa de transmisión del virus de Influenza A H1N1 (agente causal de la gripe pandémica) en Argentina durante el año 2009, fue mayor que en los años previos.

Que los virus de la influenza habitualmente producen considerable morbilidad, especialmente en embarazadas, niños menores de DOS (2) años, pacientes con enfermedades de base como inmunodeficiencias, pacientes con enfermedades oncohematológicas, cardiopatías, pacientes con enfermedades crónicas y adultos mayores de (SESENTA Y CINCO) 65 años.



Que el personal de salud actúa como reservorio de él y es potencial fuente de contagio para pacientes hospitalizados e inmunosuprimidos.

Que el riesgo de complicaciones por influenza del personal de salud es significativamente mayor que de la población en general.

Que de un total de CINCUENTA Y OCHO MIL NOVECIENTOS DOS (58.902) trabajadores de salud evaluados en Argentina en el 2009, por infección respiratoria grave, la tasa de hospitalización fue de SETENTA cada CIEN MIL (70/100,000), de los cuales la mitad, tuvieron una prueba positiva para H1N1.

Que la tasa de hospitalización en la población general en el mismo período fue de VEINTE cada CIEN MIL (20/100,000), por lo cual el riesgo de hospitalización sería significativamente mayor en el personal de la salud que en la población general.

Que en Argentina fallecieron durante la pandemia del 2009 DIECINUEVE (19) mujeres embarazadas con infección confirmada por Influenza A H1N1 y TREINTA Y DOS (32) niños menores de DOS (2) años.

Que la vacunación es una intervención costo/efectiva, que ha demostrado su impacto en la erradicación de la viruela a nivel mundial, la eliminación del polio virus salvaje de la poliomielitis, la eliminación de la circulación endémica del virus del sarampión en América y en el control de la rubéola.

Que durante 2010 se ha realizado una exitosa campaña de vacunación antigripal en el CIEN POR CIENTO (100%) de las jurisdicciones de nuestro país, con gran compromiso de la comunidad médica y de la comunidad en general, en la que se logró alcanzar un NOVENTA Y CUATRO POR CIENTO (94%) de cobertura de vacunación de la población objetivo.

Que esta intervención ha tenido un gran impacto en la disminución de la circulación viral, la carga de enfermedad, las complicaciones y la mortalidad en la enfermedad tipo influenza (ETI) y neumonía en la población Argentina.

Que actualmente se cuenta con vacunas antigripales de eficacia y seguridad comprobadas.

Que existen laboratorios de especialidades medicinales productores de vacuna antigripal aprobadas por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT).

Que, con el consenso de la COMISION NACIONAL DE INMUNIZACIONES (CONAIN), el PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES, propone incorporar la vacuna antigripal para el personal de salud, embarazadas, puérperas (madres de niños menores de SEIS (6) meses) y niños entre SEIS (6) meses a VEINTICUATRO (24) meses y su integración al Calendario Nacional de Vacunación.

Que la DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD

RESUELVE:

Artículo 1º — Incorpórase al PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES con carácter gratuito y obligatorio, la inmunización con la vacuna antigripal al personal de salud, embarazadas, puérperas (madres de niños menores de SEIS (6) meses) y niños entre SEIS (6) meses a VEINTICUATRO (24) meses.



Art. 2º — Intégrese al CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN, la inmunización con la vacuna antigripal al personal de salud, embarazadas, puérperas (madres de niños menores de SEIS (6) meses) y niños entre SEIS (6) meses a VEINTICUATRO (24) meses.

Art. 3º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Juan L. Manzur.

INCORPORACION VACUNA CONJUGADA CONTRA NEUMOCOCO

Ministerio de Salud

SALUD PÚBLICA

Resolución 502/2011

Incorpórase al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, la inmunización con la vacuna conjugada para neumococo a todos los niños y niñas hasta el año de edad.

Bs. As., 3/5/2011

VISTO el expediente Nº 2002-7535/11-4 del registro del MINISTERIO DE SALUD, y

CONSIDERANDO:

Que las infecciones invasivas por neumococo en pediatría, son una causa importante de morbimortalidad, lo que conlleva altos costos en salud.

Que el *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria que más frecuentemente causa neumonía, sepsis, bacteriemia y meningitis en niños.

Que la mayor incidencia de enfermedad neumocócica en niños se produce entre los SEIS (6) y DIECIOCHO (18) meses de edad.

Que en la Argentina el neumococo es el agente etiológico más frecuente de bacteriemias y meningitis bacteriana, considerando nuestra adecuada cobertura para *Haemophilus influenzae b*, en períodos donde no existe epidemia de meningococo y que también es la primera causa de sepsis de la comunidad fuera del período neonatal.

Que en el estudio de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), de datos del Estudio SIREVA de la ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD aislados en el año 2009 Argentina, se hallaron DOSCIENTOS NOVENTA Y SEIS (296) aislamientos bacterianos, la distribución fue la siguiente: neumococo 14 (21,3%), 1 (17,6%), 5 (9,1%), 3 (5,1%), 7F (4,4%), 19A (4,4%), 6B (4,1%), 9V (4,1%), 18C (3,4%), 19F (3,0%), 23F (2,0%). Que se observó disminución de los serotipos 14 y 5, 6B, e incremento de los serotipos: 1, 3, 19A, lo que ratifica la relevancia de fortalecer y sostener una vigilancia permanente de los neumococos circulantes.

Que de acuerdo a datos de la DIRECCION DE EPIDEMIOLOGIA del MINISTERIO DE SALUD, las enfermedades respiratorias constituyen la tercera causa de mortalidad en los niños menores de CINCO (5) y la mayoría de las muertes por enfermedades respiratorias ocurrieron antes del año de edad.

Que el MINISTERIO DE SALUD realizó durante 2010 un estudio costo – efectividad para evaluar la intervención de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada a Calendario Nacional de