



**Ministerio
de SALUD**

**DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones**

**Informe Sistema Notificación de Efectos adversos supuestamente atribuibles a la
vacunación e inmunización. Año 2014.**

**Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología - Unidad de Farmacovigilancia,
Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria**

Se presenta el informe de actividad sobre las notificaciones de ESAVI recibidos durante el año 2014 (al 31 de diciembre) y el análisis de imputabilidad y severidad realizado. Este informe fue elaborado por integrantes de la Unidad de Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria y la Unidad de Inmunizaciones de la División Epidemiología, del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Las vacunas son medicamentos biológicos diseñados con el fin de prevenir la aparición de enfermedades con alto impacto en la morbimortalidad de la población. Si bien son productos muy seguros, al igual que para otros medicamentos, es importante vigilar la aparición de eventos adversos vinculados a su uso, sobre todo los graves o no esperados. Establecer su relación causal con el uso de vacunas, su severidad, y la implementación de medidas preventivas o correctivas es fundamental para mantener la alta confianza de la población en el Programa Nacional de Vacunaciones (PNV) y promover el uso seguro y confiable de vacunas por fuera del Certificado Esquema de Vacunación (CEV).

Un ESAVI es aquel cuadro clínico desfavorable que ocurre luego de la administración de una vacuna. La aparición de estos eventos no implica que se trate de una verdadera reacción adversa por vacunas, requiere de un adecuado análisis para establecer su imputabilidad.

Es necesario considerar que ni la notificación de casos de ESAVI ni su registro debe considerarse como prueba de que el medicamento o vacuna es la causa del acontecimiento que se describe. Esta información debe interpretarse y analizarse ampliamente para poder establecer si existe o no una asociación causal.

El origen de los casos es la notificación espontánea por parte de los profesionales de la salud, comunicada a la Unidad de Inmunizaciones o la Unidad de Farmacovigilancia, sea vía telefónica, por fax, correo electrónico, a través de la página de internet del MSP o personalmente.

Además, se realiza una vigilancia intensiva y sistemática de todos los casos de parálisis fláccida aguda (PFA) en menores de 15 años. La notificación es obligatoria, forma parte de un programa de vigilancia que se lleva en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el análisis se hace conjuntamente con el Departamento de Vigilancia en Salud (DEVISA). Desde el año 2012 en el que en nuestro país se comenzó a utilizar una vacuna antipoliomielítica inactivada en lugar de la vacuna oral, el riesgo de este tipo de ESAVI es descartable.



**Ministerio
de SALUD**

**DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones**

Durante el año 2013 y en el marco de la implementación del Plan Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino del MSP que incluye el ofrecimiento de la vacuna contra el VPH en forma gratuita a todas las adolescentes de 12 años, se sumó una actividad de farmacovigilancia intensiva cuyo objetivo principal es contribuir al uso seguro de esta vacuna en nuestro país.

La seguridad de las vacunas es un aspecto cada vez más considerado y evaluado a nivel internacional, y de a poco también en nuestro país. Si bien aun no existe una “cultura” de la notificación establecida entre los profesionales de la salud y/o los usuarios, es necesario continuar con la promoción, información y educación sobre este tema.

Desarrollar un adecuado sistema de notificación y registro de eventos adversos por vacunas permite conocer más sobre este problema muy poco frecuente pero aun poco caracterizado en Uruguay.

Este es el quinto informe anual de las notificaciones de ESAVI recibidas al Sistema.

ANALISIS DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE ESAVI

Características generales de las notificaciones recibidas.

En 2014 se recibieron 71 notificaciones de ESAVI que se produjeron en 59 individuos, con un promedio de 1.2 ESAVI por persona.

En el año 2014 se distribuyeron 2088250 dosis de vacunas incluidas en el Programa Nacional de Vacunaciones, lo que determina una frecuencia de ESAVI por vacuna distribuida de 34 ESAVI por millón de dosis de vacuna distribuidas.

La mayoría de las notificaciones provienen del departamento de Montevideo (n=39). El resto se distribuye: 7 de Canelones, 3 en Soriano, y uno de cada uno de los siguientes departamentos: Maldonado, Colonia, San José, Paysandú, Durazno, Salto y Tacuarembó, y 3 sin dato. Las notificaciones fueron realizadas desde vacunatorios, instituciones públicas y privadas, industria farmacéutica y usuarios.

La media fue 8 años (rango 0 mes a 59 años).

Para la mayoría no se notificaron comorbilidades (n=51). En el resto, la comorbilidad más frecuente fue alergia (n=5).

Vacunas reportadas en los ESAVI

Las notificaciones hicieron referencia a 14 vacunas. Las vacunas mas implicadas en ESAVI fueron: pentavalente (n=16), vacuna SRP (n=14), vacuna anti virus del papiloma humano (VPH) (n=13), neumococo 13 valente (n=12), antipoliomielítica (n=11) y vacuna anti varicela (n=10) (Tabla 1).

En 42 de las 71 notificaciones se reportó una sola vacuna como potencialmente implicada (Tabla 1)



**Ministerio
de SALUD**

**DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones**

Tabla 1. Vacunas notificadas en los ESAVI reportados, 2014

Vacuna	N total	En asociación con otras vacunas
Vacuna pentavalente	16	11
Vacuna SRP	14	9
Vacuna antiVPH	13	0
Vacuna antineumococica 13 valente	12	12
Vacuna VPI	11	11
Vacuna anti varicela	10	8
Vacuna antigripal	5	1
Vacuna DPT	3	2
Vacuna rotavirus	3	0
Vacuna hepatitis b	1	0
Vacuna BCG	1	0
Vacuna dpTa	1	0

Tipo e imputabilidad de los ESAVI

Los ESAVI se catalogan como relacionados con la vacunación (relacionados a la vacuna o errores programáticos), no concluyentes o coincidentes.

De los 71 ESAVI notificados, fueron 39 relacionados con la vacunación, 3 errores programáticos, 14 no concluyentes, 14 coincidente y 1 sin datos suficientes para la establecer la imputabilidad.

Los errores programáticos notificados fueron: error en la administración de vacuna BCC sin formación de cicatriz, celulitis de muslo tras la administración de vacuna antineumocócica 13 valente, pentavalente y VPI, y error en administración de vacuna dT.

Los eventos más notificados las reacciones alérgicas y locales, fiebre y síndrome hipotonía hiporrespuesta. Las vacunas más frecuentemente vinculadas a las reacciones alérgicas fueron pentavalente, VPI, SRP y antineumocócica 13 valente; para las reacciones locales las vacunas más frecuentemente implicadas fueron la vacuna antivaricela y SRP; para la fiebre las vacunas mas implicadas fueron antineumococica 13 valente, pentavrente y VPI (Tabla 2). Para la mayoría de estos ESAVI estaban implicadas más de una vacuna sin poder establecer relación causal con ninguna en particular.

Tabla 2. Tipo de ESAVI, imputabilidad y vacunas implicadas, 2014

Tipo de ESAVI	Total (n)	RV (n)	EP (n)	NC (n)	C (n)	Vacunas implicadas en los ESAVI catalogados como RV (n)
---------------	-----------	--------	--------	--------	-------	---



Ministerio de SALUD

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA Unidad Inmunizaciones

Reacción alérgica	9	8	0	1	0	pentavalente (4), VPI (4), antineumocócica 13 valente (3), SRP (3), VPH (1), antigripal (1), varicela (1), DPT (1) y varicela (1)
Reacción local	9	8	0	1	0	varicela (4), SRP (4), DPT (2) dT (1), antineumocócica 23 valente (1), HPV (1) y dpTa (1)
Fiebre	7	6	0	1	0	antineumocócica 13 valente (4), pentavalente (3), VPI (3), antineumocócica 23 valente (2) antigripal, varicela (1) y SRP (1)
Hipotonía hiporespuesta	4	4	0	0	0	pentavalente (4)
Cefalea	3	0	0	1	2	
Vómitos	3	2	0	0	1	rotavirus (2)
Exantema	3	1	0	1	1	pentavalente (1), antineumocócica 13 valente (1), VPI (1)
Parotiditis	3	0	0	0	0	SRP (3)
Varicela	3	0	0	1	2	
Trombocitopenia- PTI	2	1	0	1	0	SRP (1)
Llanto	2	0	0	0	2	
Dolor abdominal	2	0	0	1	1	
Celulitis	2	1	1	0	0	pentavalente (1), VPI (1), antineumocócica 13 valente (1) y antineumocócica 23 valente (1)
Sin síntomas	2	0	2	0	0	BCG (1) y dt (1)
Fasciculaciones	1	0	0	1	0	
Parestesias	1	0	0	1	0	
Síndrome de Guillan Barré	1	0	0	1	0	
Petequias	1	0	0	0	1	
Amnesia disociativa	1	0	0	0	1	
Síndrome vaso vagal	1	0	0	1	0	
Cerebritis-ataxia	1	1	0	0	0	SR(1) y varicela (1)
Neuritis óptica	1	0	0	1	0	
Crisis de pánico	1	0	0	0	1	
Hipotonía	1	1	0	0	0	pentavalente (1), VPI (1), antineumocócica 13 valente (1)
Angioedema	1	1	0	0	0	pentavalente (1), VPI (1), antineumocócica 13 valente (1)



**Ministerio
de SALUD**

**DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones**

Gingivoestomatitis	1	0	0	0	1	
Edema agudo hemorrágico lactante	1	0	0	1	0	
Linfadenopatía	1	1	0	0	0	VPH (1)
Espasmo del sollozo	1					sin datos para completar análisis
Hipoacusia	1	0	0	1	0	
Enterorragia	1	1	0	0	0	rotavirus (1)

RV: relacionado con vacunación; EP: error programático; NC: no concluyente; C: coincidente

Severidad de los ESAVI.

Se considera ESAVI grave aquel que determina hospitalización, discapacidad total o parcial, amenazó la vida o llevó a la muerte.

25 de los 71 ESAVI fueron catalogados como graves (35%), ninguno fue mortal. Del total de ESAVI graves 20 se relacionaban con la vacunación.

Los 20 casos graves vinculados a la vacunación se catalogaron de esta forma porque requirieron internación y se describen a continuación:

- los 4 casos de hipotonía hiporespuesta vinculados a vacuna pentavalente, probablemente al componente pertussis
- 1 de los casos de trombocitopenia (púrpura trombocitopénico autoinmune) vinculado a vacuna SRP
- 2 casos de reacción local y fiebre (uno de los casos vinculados a vacuna antineumocócica 23 valente y otro a la administración conjunta de vacuna SRP, DPT y varicela)
- 2 casos de celulitis, uno catalogado como error programático con la administración de de las vacunas pentavalente, VPI y antineumocócica 13 valente; y otro acompañado de fiebre por vacuna antineumocócica 23 valente
- 2 casos de reacción alérgica y fiebre vinculada en ambos casos a la administración de vacuna pentavalente, VPI y antineumocócica 13 valente
- 2 casos de reacciones locales, vinculados en ambos casos a la administración de vacunas SRP y varicela
- 1 caso de ataxia (cerebritis) vinculado a vacuna SRP
- 1 caso de hipotonía y fiebre vinculado a la administración de vacuna antineumocócica 13 valente, VPI y pentavalente.

Evolución de ESAVI graves, gestión de riesgo, análisis con Comité Asesor/expertos.



**Ministerio
de SALUD**

**DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones**

Todos los casos graves se siguieron vía telefónica, sea con el médico tratante o con el paciente o sus familiares. Se realizaron recomendaciones específicas cuando correspondía.

Se consultó cuando fue necesario a los expertos del Comité Nacional Asesor de Vacunaciones (CNAV).

ANALISIS DE LAS NOTIFICACIONES OBLIGATORIAS DE PFA

Durante 2014 se notificaron 3 casos de PFA en menores de 15 años y en todos se descartó (clínica y paraclínicamente) la probabilidad de corresponder a una poliomielitis asociada a la vacunación.

Actividades de difusión y promoción concretadas en 2014

1. Como se viene realizando desde 2010, se incluye un módulo completo del curso Infovacunas (organizado por el MSP y auspiciado por la OPS) a la Vigilancia de los ESAVI. Este curso es virtual, se accede a través de la página de internet del MSP y está dirigido a todo el personal de la salud, estudiantes, público en general, comunicadores y educadores. Desde 2014 se cuenta con la 3ª edición del mismo.
2. Se participó en varias actividades académicas donde se incluyó como tema de exposición los ESAVI, las formas de notificación, la caracterización de las notificaciones recibidas y las actividades que se desarrollan desde el MSP al respecto:
 - 2da edición. Actualización en vacunas para la práctica clínica. Profundización. Avances. Nuevos casos clínicos. Organizado por la Sociedad Uruguaya de Pediatría. Montevideo, 5 agosto 2014.
 - Participación en Diplomatura de Salud Pública de la Cátedra de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina, Montevideo, 3 de diciembre de 2014.
 - Jornada Internacional de Infectología, organizada por la Sociedad Uruguaya de Pediatría y Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina. Montevideo, 10 a 12 diciembre 2014.
3. Colaboración en corrección del documento "Procedimiento de comunicación ARN-PAI para el manejo de ESAVI. Propuesta Regional" que se está elaborando para protocolizar la vigilancia de ESAVI en la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), OPS/OMS.
4. Durante el año 2014 se concreta el inicio del sistema de farmacovigilancia activa de ESAVI en CHPR, constituido en hospital centinela, como parte del Proyecto Mundial de Colaboración multipaís sobre seguridad de las Vacunas promovido por OPS/OMS. Esta



**Ministerio
de SALUD**

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones

red mundial hospitalaria de vigilancia centinela en seguridad de vacunas tiene como objetivos implementar estudios clínicos epidemiológicos y brindar información independiente y oportuna sobre problemas de seguridad de vacunas. Durante el 25 y 26 de junio de 2014 integrantes de la Unidad de Inmunizaciones y de Farmacovigilancia del MSP participaron en Santiago de Chile un taller patrocinado por la OPS que tuvo como objetivos fortalecer las competencias nacionales para la implementación de estudios epidemiológicos colaborativos para la vigilancia centinela de los ESAVI, estandarizar procedimientos y discutir la instrumentación de la prueba piloto para investigar la asociación entre meningitis aséptica y púrpura trombocitopénica idiopática y la administración de la vacuna contra el sarampión, la rubéola y parotiditis (SRP). Uruguay participará de este estudio piloto.

5. En el marco de trabajo del HP-CHPR como hospital centinela de ESAVI se pretende trabajar también en el análisis del riesgo de convulsiones por vacuna DPT y se diseñó un protocolo para realizar vigilancia activa de todos los ESAVI graves notificados de 2010 a 2014. En estos proyectos participan estudiantes de postgrado de pediatría y docentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina.

6. Se concretó la comunicación de las notificaciones de los eventos (junto con los de medicamentos) al Uppsala Monitoring Centre de la OMS y/o la integración a otras bases de datos internacionales (ejemplo, www.esavi.org de OPS).

Actividades propuestas para el 2015.

- Continuar la mejora del flujo de información y consulta con los expertos de la CNAV para los ESAVI graves o de difícil interpretación y análisis.
- Modificar la hoja de notificación de ESAVI. Incluir la posibilidad de llenado en línea desde la página de internet del MSP.
- Continúa pendiente la realización de un manual de ESAVI y finalizar el protocolo de trabajo del Sistema de Notificación. Se pretende realizar fichas de recolección de datos específicas para algunos eventos para los cuales se cuenta con definiciones operativas de la Brighton Collaboration.
- Realizar más actividades de difusión y promoción de las recomendaciones para vacunación segura entre los profesionales de la salud.
- Finalizar las actividades de farmacovigilancia intensiva que se vienen realizando para la vacuna contra VPH y elaborar informe al respecto.
- implementar los protocolos de farmacovigilancia activa para vacuna DPT y de ESAVI graves previa presentación a los comité de ética de la investigación correspondientes.



**Ministerio
de SALUD**

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones

MINISTERIO DE SALUD
18 de Julio 1892, piso 4, Of. 410,
Montevideo, CP 11200, R.O.U.
Teléfono 1934 4050-1
inmunizaciones@msp.gub.uy