

Boletín Epidemiológico - Mayo 2017 -

División Epidemiología -
Dirección General de la Salud -
Ministerio de Salud -

**MINISTRO DE SALUD -
Dr. Jorge Basso -**

**SUBSECRETARIA DE SALUD -
Dra. Cristina Lustemberg -**

DIRECTOR GENERAL DE LA SALUD -
Dr. Jorge Quian -

SUBDIRECTORA GENERAL DE SALUD -
Dra. Raquel Rosa -

DIRECTORA DE DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA -
Dra. Laura Solá -

Grupo de trabajo:

División Epidemiología – Dirección General de la Salud - Ministerio de Salud.

El presente boletín, elaborado por el equipo de la División Epidemiología del Ministerio de Salud, tiene como objetivo aportar información que pueda servir como insumo de trabajo para el equipo de salud, instituciones y público en general, así como para la toma de decisiones sobre temas relevantes referidos a la salud de la población.

En este número se considerarán tres temas de relevancia en nuestro país y en la región, como lo son las enfermedades transmitidas por alimentos, la resistencia antimicrobiana y los Eventos Adversos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización.

Contenido -

Tema I. Enfermedades transmitidas por alimentos

1. Introducción	5 -
2. - Vigilancia.....	5 -
Modalidad de vigilancia	6 -
3. Situación Nacional	7 -
Brotos de ETA reportados en Uruguay en 2016	9 -
4. Salmonelosis	11 -
5. Listeriosis.....	11 -
6. Medidas de prevención y control	13 -
7. Diarrea del viajero.....	14 -
Medidas de prevención.....	15 -
8. Bibliografía	16 -

Tema II. Microorganismos multirresistentes y resistencia a los antimicrobianos: un problema global.

1. Introducción	18 -
2. Microorganismos productores de carbapenemasas.....	20 -
4. Situación en Uruguay.....	21 -
3. Perspectivas y desafíos	24 -
4. Bibliografía	26 -

Tema III. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización.

1. Introducción: importancia de la notificación de los problemas vinculados a la vacunación	27 -
2. Vigilancia de ESAVI en Uruguay	30 -
3. Notificaciones de ESAVI en Uruguay	31 -
3. Bibliografía	35 -

Tema 1. Enfermedades transmitidas por alimentos

1. Introducción

Las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) se producen por la ingesta de agua y/o alimentos contaminados por microorganismos o sustancias. Constituyen un problema grave y creciente para la salud pública por ser causa de morbilidad e impacto económico en las poblaciones.

Su vigilancia es compleja debido a la diversidad de los múltiples actores involucrados (Ministerios, Intendencias, Laboratorios) y a la necesidad de actuación en plazos oportunos. Las causas más frecuentes de las ETA a nivel mundial las constituyen la materia prima contaminada y/o la inadecuada manipulación en la elaboración de los alimentos en sus diferentes etapas: producción agrícola, almacenamiento, distribución, preparación y consumo de los mismos. Clínicamente, las ETA se presentan con un espectro muy amplio, variando desde síntomas leves y autolimitados (náuseas, vómitos y diarrea) hasta cuadros graves que pueden poner en riesgo la vida.

Una gran proporción de estas enfermedades pueden ser prevenibles mediante actividades de educación sanitaria, así como asegurando el acceso a agua potable y redes de saneamiento adecuadas.

2. Vigilancia

Los objetivos de la vigilancia epidemiológica de las ETA incluyen:

- Detectar precozmente brotes, mediante un sistema de alerta que permita una respuesta rápida para impedir la propagación de la enfermedad

- Realizar la identificación etiológica del agente infeccioso involucrado
- Realizar el diagnóstico de la fuente de contaminación

Modalidad de vigilancia

Las ETA constituyen un evento de notificación obligatoria (Decreto 041/012) dentro de las 24 horas de sospecha del caso. Esta vigilancia se lleva a cabo en forma universal siguiendo una estrategia clínica para identificar los casos y laboratorio para la confirmación etiológica.

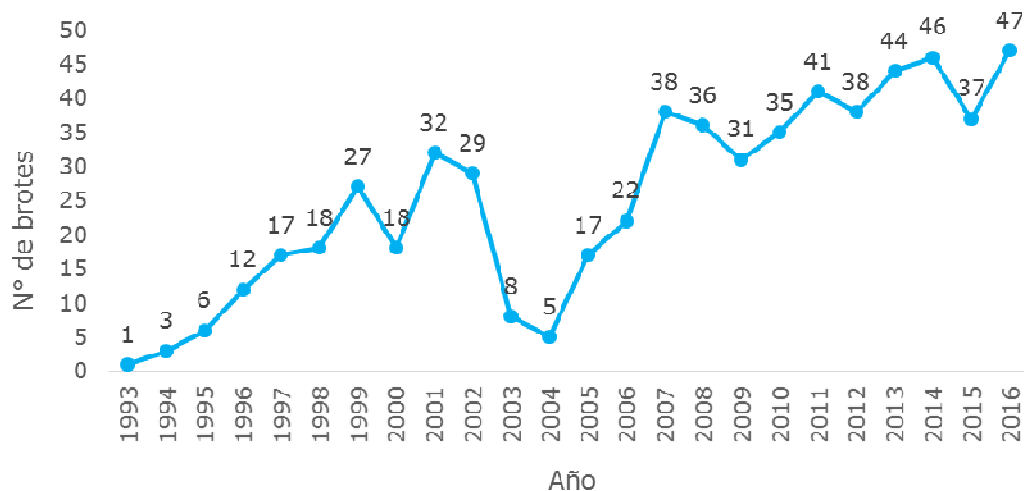
Se trabaja en base a las siguientes definiciones de caso:

- Caso sospechoso: toda persona que presente síntomas digestivos o neurológicos que pueden manifestarse en horas hasta días luego de la exposición y que podrían atribuirse al consumo de alimentos o agua.
- Caso confirmado: todo caso sospechoso confirmado por laboratorio o por nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.
- Caso sospechoso de brote alimentario: cuando dos o más personas presentan una sintomatología similar, después de ingerir alimentos y/o agua del mismo origen. En los casos sospechosos de botulismo, intoxicación parálitica por moluscos, intoxicación por nitritos, intoxicación por plaguicidas a partir del consumo de alimentos, *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), *Listeria monocytogenes*, fiebre tifoidea o cólera, un solo caso es considerado "brote" y la investigación para la búsqueda de más casos debe realizarse de manera urgente.

3. Situación Nacional

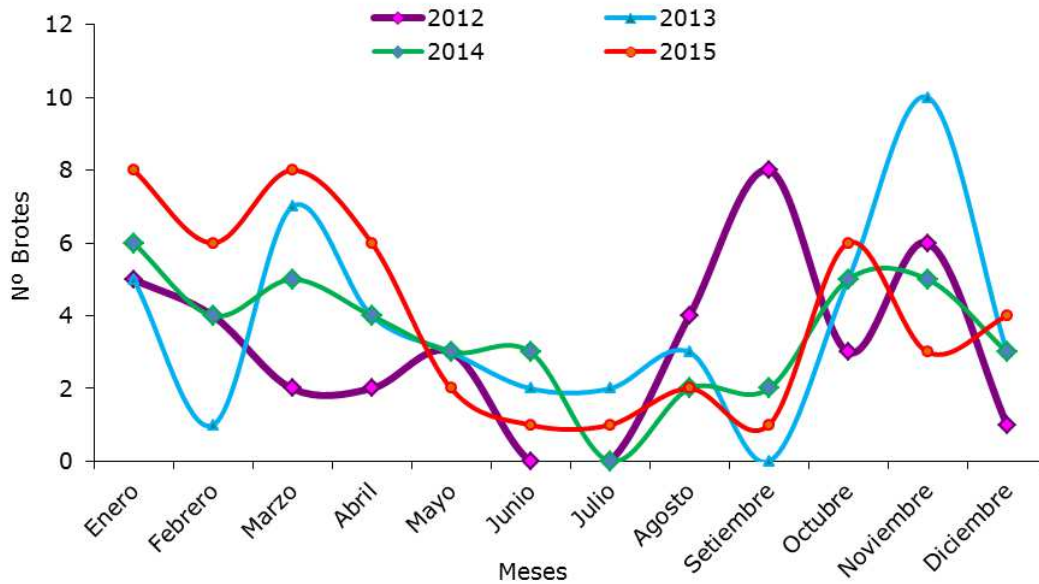
Uruguay dispone de información de registro de brotes de ETA desde el año 1993. La tendencia de la incidencia anual de brotes sigue un comportamiento creciente (gráfico 1) que coincide con lo reportado a nivel mundial. Se observa además un claro comportamiento estacional, registrándose un aumento de los reportes en los meses cálidos como se ilustra en el gráfico 2.

Gráfico 1. Número de brotes de ETA reportados en Uruguay, 1993 – 2016.



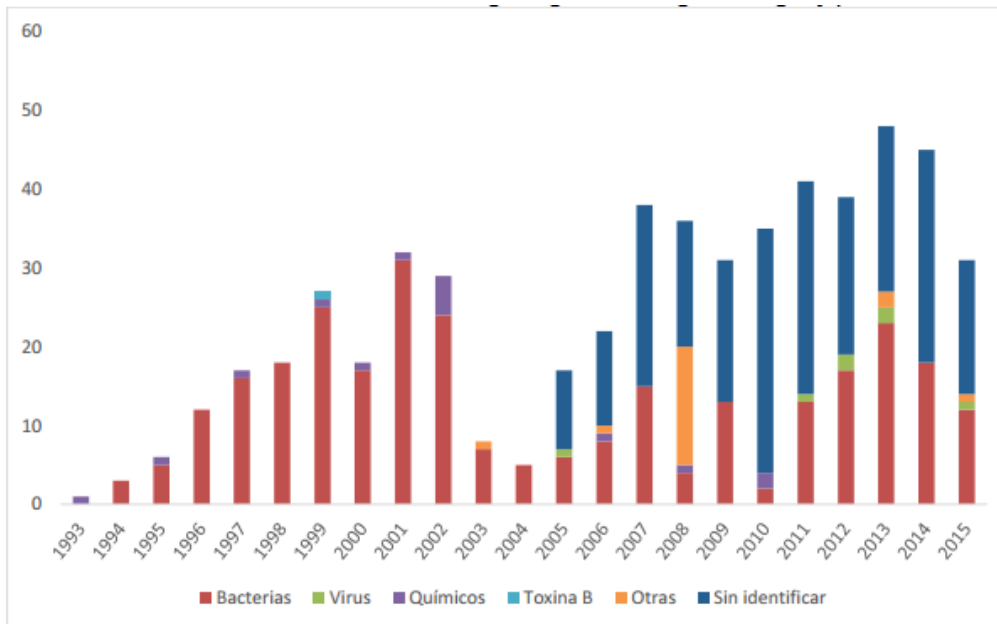
Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Gráfico 2. Número de brotes de enfermedad transmitida por alimentos reportados por mes. Uruguay, 2012-2015.



Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Gráfico 3. Distribución de brotes de enfermedad transmitida por alimentos según agente etiológico. Uruguay, 1993 – 2015.



Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Si bien la vigilancia de las ETA ha permitido mejorar la identificación de brotes; la notificación tardía, el inicio de tratamientos empíricos y la no disponibilidad del alimento involucrado para su análisis, impiden con frecuencia que se identifique el agente responsable (gráfico 3)..

Brotes de ETA reportados en Uruguay en 2016

Durante el año 2016, se reportaron 47 brotes, predominantemente en los meses de calor, con un total de 663 afectados. Del total de brotes, 19 ocurrieron en el departamento de Montevideo (tabla I).

Tabla I. Brotes de enfermedad transmitida por alimentos reportados y número de individuos afectados según departamento de ocurrencia. Uruguay, 2016.

Departamento	Nº de brotes	Nº de afectados
Montevideo	19	252
Canelones	5	103
Salto	4	35
San José	2	47
Tacuarembó	3	18
Maldonado	5	25
Rocha	1	4
Paysandú	1	23
Soriano	7	156
Total	47	663

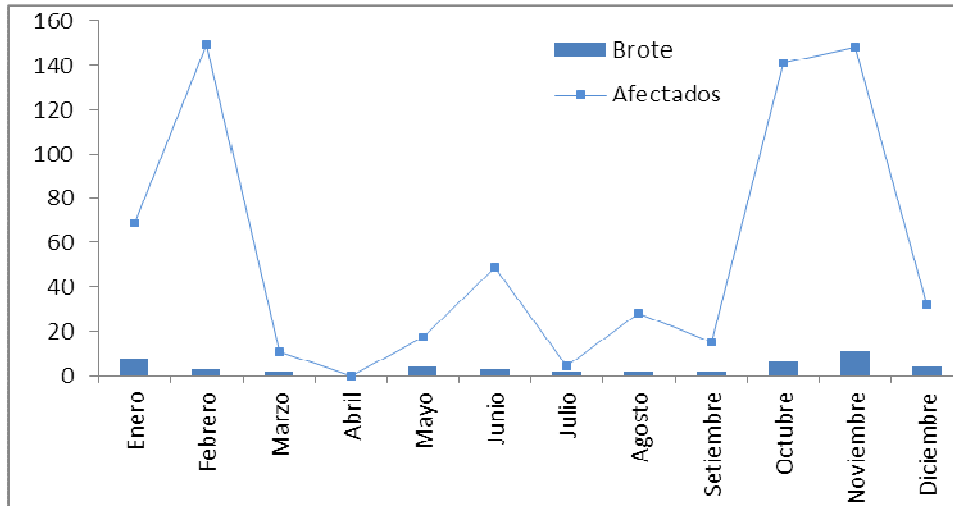
Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

En el año 2016 la investigación epidemiológica permitió identificar como lugar de probable exposición para la ocurrencia del brote a empresas gastronómicas, comedores y el propio domicilio de los afectados.

Con respecto a la estacionalidad, como en años anteriores se observó un aumento de las notificaciones en los meses cálidos (gráfico 4).

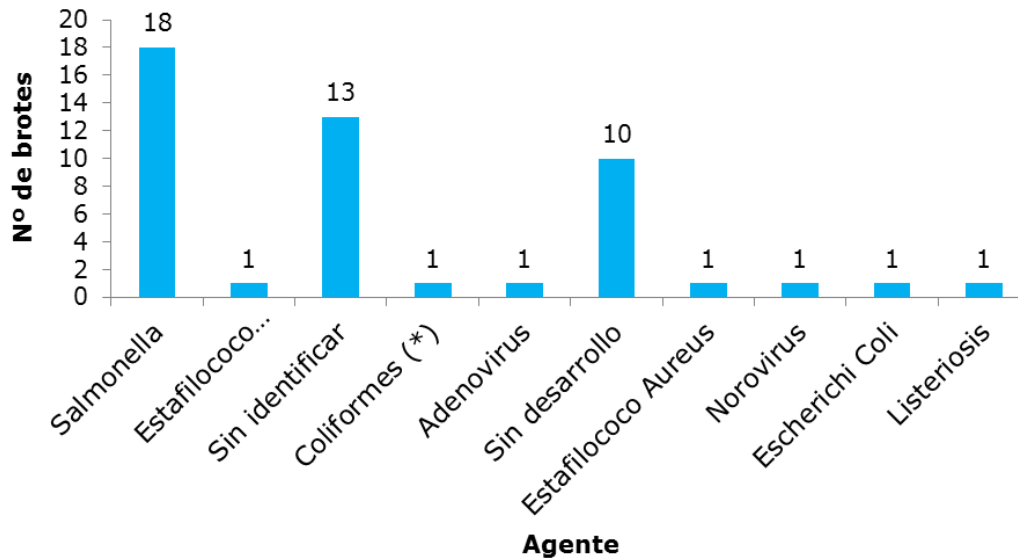
En los casos en que fue posible identificar el agente responsable del brote, el de mayor frecuencia es la *Salmonella sp.* (gráfico 5).

Gráfico 4. Distribución de brotes de enfermedad transmitida por alimentos según mes de ocurrencia y número de afectados. Uruguay, Año 2016.



Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Gráfico 5. Distribución de brotes de enfermedad transmitida por alimentos según agente etiológico. Uruguay. Año 2016.



Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

4. Salmonelosis

La salmonelosis (ocasionada por la bacteria *Salmonella sp*) es una enfermedad transmitida por alimentos de amplia distribución mundial. Su incidencia es mayor en países donde las condiciones de saneamiento y las conductas de higiene son inadecuadas.

Su transmisión ocurre generalmente por la cocción insuficiente de pollo y huevo o de la contaminación cruzada con otros alimentos.

En Uruguay la ocurrencia de brotes es variable anualmente (tabla II),

Tabla II. Número de brotes anuales de enfermedad transmitida por alimentos causados por *Salmonella sp*. Uruguay, 2012 – 2016.

Año	Nº de brotes
2012	9
2013	19
2014	11
2015	7
2016	18

Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

5. Listeriosis

La listeriosis, es una enfermedad producida principalmente por la ingesta de alimentos contaminados por *Listeria monocytogenes*, se trata de una enfermedad relativamente rara. Constituye un serio problema de salud pública por su amplia distribución en el ambiente, su resistencia y crecimiento incluso a muy bajas temperaturas, su largo periodo de incubación que dificulta frecuentemente su identificación, la morbilidad que genera en poblaciones de riesgo (embarazadas, pacientes con enfermedades crónicas y con inmunosupresión) y la letalidad observada en las formas más graves de la enfermedad (15-30%). Se conocen actualmente 13 serotipos de

esta bacteria, siendo los más frecuentemente involucrados 1/2a, 4b, 1/2b y 1/2c.

En Uruguay, la vigilancia de las infecciones invasivas por *Listeria monocytogenes* (LM) se realiza a través de la notificación obligatoria de meningitis. El Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP) recibe las cepas de los aislamientos de LM, ya sea en muestras de líquido cefalorraquídeo en el caso de meningitis o de hemocultivos en otras formas de presentación invasiva.

En Uruguay se registra un promedio de tres casos anuales de listeriosis. Durante el año 2016 se observó un aumento de casos de listeriosis invasiva con las características de un brote, principalmente en habitantes de Montevideo aunque también se identificaron casos en Colonia, Canelones y Soriano en el mes de agosto (tabla III).

Tabla III. Distribución de casos de listeriosis según departamento. Uruguay, 2016.

Departamento	Nº de casos
Montevideo	6
Colonia	2
Soriano	2
Canelones	2
Treinta y tres	1
Total	13

Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Los casos se presentaron en individuos de todas las edades, desde recién nacidos a adultos mayores. Se presentaron 4 casos en niños, dos de los cuales eran recién nacidos (4 y 14 días) y dos casos en adultos mayores (tabla IV). La presentación clínica más frecuente fue la meningitis. De los 13 casos, 9 se presentaron como meningitis o meningoencefalitis y 4 como infección invasiva con hemocultivos positivos. Seis casos (46%) presentaron factores de vulnerabilidad (1 embarazada, 3 pacientes oncológicos, 2 recién nacidos). De ellos,

cuatro fallecieron (1 recién nacido, 1 niño y 2 adultos). La letalidad fue del 33%. No se notificaron óbitos por esta causa.

La investigación epidemiológica no identificó vínculo epidemiológico entre los casos que sugiriera una fuente común.

Del análisis microbiológico de los microorganismos aislados tanto en pacientes (7 cepas) como en alimentos (5 cepas) no surgieron elementos que permitieran identificar un nexo entre los casos, una asociación entre los casos y los alimentos o una fuente común de origen de la infección. De las muestras clínicas estudiadas por el Departamento de Bacteriología de la Facultad de Medicina, se identificaron cinco cepas de serotipo 4b, y una cepa de serotipo 1/2b.

Tabla IV. Distribución de casos de listeriosis según grupo etario. Uruguay, 2016.

Grupo edad	FA
0 a 1 año	2
>1 a 15 años	1
16 a 65 años	7
66 años y más	3
Total	13

Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

6. Medidas de prevención y control

Se debe asegurar la inocuidad de los alimentos para consumo mediante la aplicación Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Las exigencias que incluyen estas BPF dependen de la probabilidad de que ocurran peligros para la salud asociados al consumo de un determinado alimento. Este riesgo se vincula a factores como el origen de las materias primas con la que es fabricado, las condiciones durante su elaboración, el almacenamiento antes y después de su preparación y fundamentalmente cuál es la escala en la que se fabrican (doméstica, para grupos que los consumen en comedores o

industrial). A medida que se aumenta en la escala, la repercusión de cualquier práctica inadecuada será mayor.

En el siguiente enlace se encuentran las recomendaciones para las condiciones durante la preparación de alimentos y para los locales de almacenamiento de alimentos secos, refrigerados y congelados para buques: <http://vuce.gub.uy/wp-content/uploads/2016/11/guia-para-solicitud-sanidad.pdf>.

7. Diarrea del viajero

La diarrea refiere a deposiciones acuosas o líquidas. La diarrea puede presentarse comúnmente por los cambios en la dieta habitual de las personas, que ingieren ingredientes en las diferentes comidas en los lugares de destino a los que no están acostumbrados. No suele acompañarse de otros síntomas, y en esos casos debe tener en cuenta la necesidad de mantener una buena hidratación.

La diarrea del viajero ligera corresponde a la emisión de una o dos deposiciones diarreicas a lo largo de 24 horas sin sintomatología acompañante y se considera moderada, cuando además existen manifestaciones adicionales o cuando se producen 3 o más deposiciones a lo largo de 24 horas sin manifestaciones acompañantes. Se entiende por diarrea del viajero de tipo disentérico cuando además de la diarrea está presente la fiebre y/o existe sangre en las heces.

El principal factor de riesgo se vincula a las instalaciones sanitarias del lugar de destino existiendo diferencias importantes entre las distintas regiones en cuanto al riesgo y la etiología de la diarrea.

La causa más frecuente de diarrea es la bacteriana, que representa del 60 al 85% de los casos, los parásitos representan el 10% y el 5% están producidas por virus.

La sintomatología comienza 12 a 72 horas después de ingerir agua o alimentos contaminados y está dada por náuseas, vómitos, ruidos

hidroaéreos aumentados, cólicos abdominales y diarrea. La mayoría de los casos son autolimitados, aunque puede haber deshidratación, sobre todo en climas cálidos.

El diagnóstico es clínico, no siendo habitual la necesidad de estudios paraclínicos. Sin embargo, debe considerarse una exploración paraclínica si existen determinados factores, como fiebre mayor de 38°, presencia de sangre en las heces, afectación del estado general, deshidratación, edad mayor de 65 años, inmunodepresión o enfermedad de base que pueda agravarse y pacientes con clínica de más de 10 días de evolución.

El tratamiento incluye mantener una buena hidratación. Los antibióticos se reservan para los casos graves o diarrea disenteriforme, siendo los recomendados las quinolonas.

Medidas de prevención

Para prevenir la gastroenterocolitis es importante incorporar buenos hábitos de higiene en todos los ámbitos. A nivel personal, lavarse las manos antes y después de las comidas o después del ir al baño, y de no tener acceso a un lavabo se puede utilizar alcohol en gel.

En cuanto a alimentos, debe tenerse siempre en cuenta la frase durante un viaje de “cocínelo, pélelo o déjelo”.

Evitar el consumo de leche o derivados lácteos sin garantías de pasteurización (helados callejeros, quesos frescos, etc.).

Consumir agua o líquidos embotellados, de preferencia gasificados o bien rechazar agua embotellada que no tenga el precinto intacto. Las bebidas que se sirven calientes como el té o café no tienen mayor riesgo.

Evitar los jugos de fruta de fabricación artesanal, si uno no está seguro de las medidas higiénicas que se tomaron para su elaboración.

Evitar los cubitos de hielo que no hayan sido preparados con agua potable.

Evitar los alimentos crudos o poco cocinados (pescado no cocido tradicionalmente, mayonesa casera, etc.).

Evitar los alimentos cocidos que han permanecido a temperatura ambiente durante varias horas. Consumir solo alimentos que estén bien cocidos y aún calientes.

Evitar consumir alimentos crudos y fruta con la piel dañada. Se pueden consumir vegetales lavados, siempre que uno sepa que el agua con que han sido lavados es segura, o frutas que puedan ser peladas.

Evitar los platos que contengan huevos crudos o poco cocidos.

Evitar comprar alimentos a los vendedores ambulantes.

En los países donde existen toxinas en peces y mariscos obtener información local sobre su consumo, debido a que en ciertas épocas del año no está recomendada la ingesta de los mismos.

Hervir la leche cruda, no pasteurizada antes de consumirla.

Hervir el agua para consumo si no hay seguridad de su potabilidad

Evitar bañarse en aguas para actividades de recreación potencialmente contaminadas.

8. Bibliografía

1. - OMS- Estimaciones de la OMS sobre la carga mundial de enfermedades de transmisión alimentaria- disponible en http://www.who.int/topics/foodborne_diseases/es/
2. - Rossi M. Laura, Paiva Analía, Tornese Mariela, Chianelli Sabrina, Troncoso Alcides. Brotes de infección por histeria monocytogenes: Una revisión de las vías que llevan a su aparición. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2008 Oct [citado 2017 Mar 08] ; 25(5): 328-335.
3. - Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000500002&lng=es.](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000500002&lng=es) [http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000500002.](http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000500002)

4. - MS- Uruguay- Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria (en revisión) Año 2015
5. - Decreto 41/012- Código Nacional de Notificación de Eventos de notificación Obligatoria-
6. - Piédrola Gil. Medicina preventiva y salud pública. 12 edición. Elsevier. 2015.

Tema 2. Microorganismos multi-resistentes y resistencia a los antimicrobianos: un problema global

1. Introducción

En los últimos 70 años los antimicrobianos han tenido un rol preponderante en el avance de la medicina moderna. Los antimicrobianos han sido claves, junto con el desarrollo de vacunas en el tratamiento de enfermedades infecciosas otrora letales y han permitido el éxito de trasplantes de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos, así como de quimioterapias, evitando las complicaciones infecciosas.

Sin embargo, el uso inapropiado e indiscriminado de este recurso ha contribuido a un aumento creciente de las infecciones producidas por microorganismos resistentes, multi-resistentes y pan-resistentes, es decir, resistentes a todos los antimicrobianos disponibles. Actualmente se estima en 700 000 las muertes anuales atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

En 2014, un informe realizado por un grupo de expertos convocados por el Primer Ministro del Reino Unido planteaba un escenario para 2050 en el que la RAM causará 10 millones de muertes, sobrepasando la mortalidad por cáncer¹. Este nuevo escenario ha puesto en alerta a la comunidad médica internacional, que se movilizó para acordar un compromiso global que permita combatir la RAM desde múltiples enfoques e involucrando a vastos sectores de la sociedad, en el entendido de que los esfuerzos realizados hasta el momento no han logrado revertir su progresivo aumento.

En mayo de 2015, la 68^a Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó un Plan de Acción Global contra la Resistencia Antimicrobiana¹. El plan de acción establece cinco objetivos: mejorar

la conciencia y el conocimiento público sobre la resistencia antimicrobiana; reforzar la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de la infección; optimizar el uso de antimicrobianos; y asegurar una financiación duradera. Estos objetivos se enmarcan dentro del concepto “Una Salud” que integra por primera vez la salud humana con la salud animal e insta una colaboración estrecha de la OMS con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).

En cuanto a la vigilancia epidemiológica, además del desarrollo de evidencia que proporcione un panorama global, se propone un nuevo paradigma de vigilancia que permita estimar la carga de enfermedad y medir impacto de intervenciones³.

En 2016, la 71ª Asamblea General de las Naciones Unidas también abordó el problema de RAM, emitiendo una declaración en la que se señala a la RAM como una amenaza que hace peligrar las metas de la Agenda 2030 para el desarrollo sostenible.

La investigación en búsqueda de nuevos antibióticos ha disminuido en relación inversa al aumento de RAM y solamente 3 nuevas familias se han desarrollado en los últimos 25 años. Incentivar la investigación es por eso uno de los objetivos del nuevo plan de acción de OMS. En febrero de 2017, se ha presentado una lista de microorganismos a priorizar en el desarrollo de nuevos fármacos, debido a su resistencia y a su impacto en Salud Pública⁴.

En un primer grupo, considerado crítico, se incluye a *Acinetobacter baumannii*, y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenemes y a las enterobacterias, como *Klebsiella pneumoniae*, resistentes a los betalactámicos por producción de β -lactamasas de espectro extendido o carbapenemasas.

Es por eso que los microorganismos productores de carbapenemasas será el tema abordado en este boletín.

2. Microorganismos productores de carbapenemasas (MPC)

Las bacterias Gram negativas antes nombradas que han adquirido resistencia a los carbapenemes, se aíslan con creciente frecuencia en pacientes hospitalizados de todo el mundo, se asocian a estadías prolongadas en los hospitales y a un aumento de las tasas de mortalidad de 24 a 70%, dependiendo de la población estudiada. Además, pueden sobrevivir por períodos prolongados en el tracto intestinal de esos pacientes o en el medio ambiente hospitalario. Las opciones terapéuticas disponibles hoy en día para estos microorganismos son muy escasas y ya han ocurrido casos de pan-resistencia. Padecer una infección por MPC no solo plantea dificultades terapéuticas y prolongación de la internación, sino que si no se toman medidas estrictas de aislamiento, pueden generarse brotes intrahospitalarios.

Las carbapenemasas son enzimas que inactivan a los carbapenemes, generalmente presentes en elementos genéticos móviles, como plásmidos, lo cual les permite una transferencia entre bacterias de la misma o de diferentes especies.

Existen diferentes enzimas carbapenemasas, entre las que se destacan por su frecuencia e impacto: KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) y NDM (New Delhi metalcarbapenemasa).

Cuadro 1. Lista de microorganismos prioritarios para el desarrollo de nuevos antibióticos. OMS, 2017.

<p>Prioridad 1: CRÍTICA</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a los carbapenémicos2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a los carbapenémicos3. Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos y productoras de BLEB*
<p>Prioridad 2: ELEVADA</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>Enterococcus faecium</i>, resistente a la vancomicina2. <i>Staphylococcus aureus</i>, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina

4. Situación en Uruguay

Hasta 2011, Uruguay permanecía libre de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas y solamente se había identificado algún aislamiento de *P. aeruginosa* con ese mecanismo de resistencia. Sin embargo el Ministerio de Salud, se encontraba en alerta máxima por la situación epidemiológica de Argentina y Brasil, donde se presentaban con creciente frecuencia aislamientos de MPC.

El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias, creado en 2008, a través de la Unidad de Control de Infecciones Hospitalarias de la División Epidemiología tiene como cometido la detección y el seguimiento de las infecciones acontecidas en el ámbito hospitalario a nivel nacional. Cuenta con un sistema informatizado de vigilancia (notificación) de los eventos infecciosos más destacados y representativos de la infección hospitalaria. Concomitantemente, se ha desarrollado un manual que sirve de referencia a los integrantes de los Comités de Infecciones Hospitalarias (CIH) de cada prestador de Salud.

El Departamento de Laboratorios, también parte de la División Epidemiología, es el laboratorio nacional de referencia en microbiología y realiza vigilancia de laboratorio de las enfermedades infecciosas de notificación obligatoria y otras de interés para la salud pública. Recibe aislamientos microbianos de origen comunitario y hospitalario, enviados por laboratorios de microbiología clínica de todo el país, de acuerdo a una lista de prioridades que se actualiza anualmente. En cuanto a la vigilancia de RAM, se realiza una búsqueda activa de acuerdo a flujogramas predefinidos que se han actualizado en función de los insumos disponibles en los laboratorios de microbiología clínica. Con el objetivo de implementar buenas prácticas en los laboratorios y fortalecer la capacidad diagnóstica, se realiza desde 2003, un Control Externo de Desempeño en una red de laboratorios nacionales, que incluye una actualización en los métodos de detección de RAM.

En 2011 se constató el primer caso, probablemente a partir de un paciente proveniente de un área altamente endémica y desde entonces se han detectado varios brotes en hospitales y también casos en los que no se ha podido establecer un nexo epidemiológico. En todos los casos el Ministerio ha mantenido una enérgica política de prevención y control, con el propósito de contener la diseminación y minimizar el impacto. Nuestra situación epidemiológica continúa siendo buena con respecto a la Región, aunque es imposible combatir y vencer la amenaza de RAM si no es desde un enfoque globalizado y multisectorial.

En 2016, el Departamento de Laboratorio de Salud Pública (DSLPP) recibió para su estudio 190 aislamientos con resistencia a los carbapenemes, en 69 (36,3%) se identificó una carbapenemasa por métodos moleculares. Estos aislamientos representan a los laboratorios de todo el país e incluyen infección, colonización y búsqueda activa de portadores. La tabla I nos muestra la relación

entre MPC y el tipo de carbapenemasa identificada. Se produjo un aumento de aislamiento de casos de MPC, en un amplio espectro de bacterias tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* entre otras.

Tabla I. Aislamientos de microorganismos productores de carbapenemasas según tipo de enzima. Uruguay, 2016.

Tipo de enzima	Nº de aislamientos (nº de especies)
KPC	14 (6)
NDM	24 (7)
VIM	28 (3)
Otra	3
Total	69

MPC: microorganismos productores de carbapenemasas. BGN: bacilos gram negativos. Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias – Departamento de Laboratorios de Salud Pública – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

La presentación clínica es variada, pudiéndose presentar como casos aislados, individuales, o como brotes clínicos. El brote es la máxima expresión de este problema, con un alto impacto en la asistencia clínica.

Durante el año 2016 se han notificado al sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias tres brotes (tabla II).

Tabla II. Microorganismos causantes de brotes y número de casos. Uruguay, 2016.

Microorganismo	Nº de casos (Nº de instituciones)
KPN productora de KPC	10 (5)
KPN productora de otra carbapenemasa	4 (1)
PAU productora de carbapenemasa	2 (2)

KPN: *Klebsiella pneumoniae*. PAU: *Pseudomonas aeruginosa*. Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

3. Perspectivas y desafíos

Las infecciones por cualquiera de estos microorganismos tienen un alto impacto en la sociedad, no solo aumentando exponencialmente los costos, sino comprometiendo la calidad de la atención a la salud.

Desde el punto de vista de laboratorio hay un aumento de costos por la necesidad de agregar nuevos procedimientos, por ejemplo, métodos moleculares, y por la búsqueda de portadores y monitoreo de aquellos pacientes que se han identificado como portadores previamente. Desde el punto de vista del control de la infección, también hay un aumento de los costos, por las medidas de aislamiento de los pacientes, con la dificultad diaria que eso conlleva para el paciente y para la institución, ya que requiere de recursos humanos adicionales e infraestructura que no siempre está disponible. Por último, los tratamientos de los MPC requieren más de un antibiótico y aun así no siempre son efectivos.

El abordaje del problema de la RAM implica el compromiso de múltiples actores, tanto de la medicina humana, de la medicina veterinaria, de la industria alimenticia, de los investigadores académicos.

En el mes de febrero de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha realizado una declaración pública sobre la lista de microorganismos en la que se debe actuar por ser de extrema relevancia clínica.

Define una serie de microorganismos resistentes a los carbapenémicos a los que se le debe poner atención inmediata: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterias además productoras de β -lactamasas de espectro extendido

Cada uno de esos microorganismos diana, han sido aislados en nuestro país y en nuestro entorno geográfico en diferentes situaciones clínicas.

El abordaje del problema de la resistencia antimicrobiana implica el compromiso de múltiples actores, tanto de la medicina humana como de la medicina veterinaria y de los sectores productivos de alimentación.

Las medidas necesarias para combatir este problema deben entonces centrarse en estos tres pilares simultáneamente. Así lo ha definido además el llamado de alerta de la asamblea de la Organización Naciones Unidas (ONU).

En lo que respecta a la salud humana, las medidas fundamentales son el desarrollo de cartillas y política de uso de antimicrobianos, vigilancia de las infecciones intrahospitalarias y asociadas al cuidado de la salud, vigilancia epidemiológica microbiana y la existencia de una red de laboratorios de microbiología con un laboratorio de referencia nacional.

En lo que respecta a la prevención y control de infecciones, es necesario fortalecer dos aspectos cruciales de esta cadena, que son la vigilancia de las infecciones y el laboratorio de referencia de diagnóstico microbiológico. El objetivo final es, de acuerdo con la OMS:

- Mejorar el conocimiento de nuestras infecciones para el desarrollo de planes intervencionistas con el fin de mejorar la asistencia.
- Reforzar los planes nacionales de vigilancia para combatir la resistencia bacteriana.
- Avanzar el desarrollo y el uso rápido de métodos diagnósticos para identificar y caracterizar las bacterias resistentes.
- Optimizar la colaboración regional e internacional y las capacidades de prevención, vigilancia, control y desarrollo de resistencia bacteriana

4. Bibliografía

1. - Organización Mundial de la Salud. 67ª Asamblea Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. 24 de mayo de 2014. Disponible en: . <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21452es/>
2. - United States Department of Agriculture. USDA's response to antibiotic resistance. Audit Report 50601-004.31. March 2016. Disponible en: <https://www.usda.gov/sites/default/files/documents/usda-antimicrobial-resistance-action-plan.pdf>
3. - Magiorakos AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268–281
4. - Organización Mundial de la Salud. [Internet]. La OMS publica la lista de bacterias para las que se necesitan nuevos antibióticos. OMS 2017. Citado: 22/03/2017. Enlace: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>

Tema 3. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización.

1. Introducción: importancia de la notificación de los problemas vinculados a la vacunación

Las vacunas son medicamentos biológicos elaborados con el objetivo de prevenir la aparición de enfermedades con alto impacto en la morbimortalidad de la población.

El proceso de desarrollo de las vacunas implica varios años de estudio e incluye aspectos vinculados a seguridad desde las primeras fases. Sin embargo, al igual que con el resto de los medicamentos, es necesario continuar monitoreando su seguridad una vez que son utilizadas en forma masiva.

Las vacunas se encuentran entre los productos biológicos más seguros, más eficaces y con mejor relación costo-beneficio, siendo aptas para ser utilizadas en poblaciones generalmente sanas con un fin preventivo. La vigilancia de su seguridad es prioritaria para detectar rápidamente posibles efectos adversos, analizarlos, y, si es necesario, establecer medidas preventivas o correctivas.

Uruguay cuenta con un Programa Nacional de Vacunación (PNV) en el que se incluyen 13 biológicos que se administran en forma universal, gratuita y obligatoria a la población. Otras vacunas se utilizan según necesidades individuales o de determinados grupos de riesgo, como por ejemplo portadores de enfermedades crónicas, embarazadas, trabajadores de la salud y viajeros.

Las vacunas, del mismo modo que el resto de los medicamentos, no están exentas de producir efectos adversos. La incidencia de efectos

adversos varía en función del tipo de vacuna y el individuo que lo recibe. En el caso de las vacunas de uso masivo como las que integran el PNV, la mayoría de los efectos que presentan son leves y ampliamente conocidos. Entre ellos se destacan reacciones locales en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Estos efectos adversos y sus características (inocuidad, evolución autolimitada, tratamiento requerido de ser necesario) deben ser adecuadamente informados. Son considerados riesgos “mínimos” o “aceptables”, ante el gran beneficio que se obtiene con su uso, tanto en forma individual como poblacional.

No obstante, todo programa de inmunizaciones debe procurar que las vacunas no presenten riesgos importantes o que generen alerta en la población.

Los sistemas de farmacovigilancia juegan un rol principal a la hora de detectar problemas vinculados a vacunas, sobre todo los infrecuentes, los graves o aquellos que generan alarma pública.

Los Eventos Adversos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) se definen como un cuadro clínico desfavorable que ocurre luego de la administración de una vacuna, y que supuestamente puede ser atribuido al biológico administrado o la inmunización que el mismo desencadena.

El reporte de los mismos a la autoridad sanitaria puede ser voluntario o puede realizarse a través de investigaciones de farmacovigilancia activa para su detección y/o análisis.

La notificación de casos de ESAVI hace necesario un análisis secundario para establecer si existe o no una asociación causal con la vacuna administrada.

Es importante asegurar un adecuado sistema de notificación y registro de estos eventos de modo de poder caracterizar este problema, promoviendo la cultura de la notificación entre los profesionales de la salud.

Entre las funciones de los sistemas de farmacovigilancia está la detección y análisis de ESAVI graves y del aumento del número de casos o presentación de casos atípicos de ESAVI, de modo de poder actuar oportuna y eficazmente cuando corresponda.

Se define ESAVI grave como aquel que determina uno o más de los siguientes efectos: hospitalización o aumento en el tiempo de hospitalización, discapacidad total o parcial, amenaza a la vida.

Los ESAVI que son más importantes a notificar son: los graves, los previamente no conocidos, los conocidos con frecuencia inesperada, los que ocurren en un grupo de personas, los que generaron preocupación en la población y los que ocurren con vacunas de reciente comercialización.

Existen varias categorías para establecer la relación de los eventos con la vacunación e inmunización:

- **Evento definitivamente no relacionado con la vacunación o coincidente:** aquel que se hubiera producido de todas maneras si la persona no hubiese recibido la vacuna.

- **Evento relacionado con la vacunación:**

Relacionado con los aspectos operativos del programa.

Aquellos eventos ocasionados por uno o más de los siguientes errores: vacuna y dosis administrada, método de administración incorrecta, inadecuada utilización de agujas o jeringas, problemas en la reconstitución de las vacunas, almacenamiento indebido de las vacunas y jeringas, uso de vacunas y jeringas vencidas.

Relacionado con la vacuna. Pueden relacionarse directamente con el componente activo o con los excipientes o adyuvantes. Se trata de eventos individuales y que se presentan con menor frecuencia.

- Evento no concluyente:

Muchas veces es imposible descartar todas las otras posibles causas que explicarían el evento que presenta el individuo y no hay forma de comprobar que realmente fue la vacuna la que lo produjo (generalmente no hay posibilidades de reexposición).

2. Vigilancia de ESAVI en Uruguay

A nivel nacional, desde el Ministerio de Salud (MSP) se ha desarrollado un sistema de notificación de ESAVI, que es parte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Este trabajo es realizado desde el año 2010 por la Unidad de Inmunizaciones (dependiente de la División Epidemiología) en conjunto con la Unidad de Farmacovigilancia (dependiente del Departamento de Medicamentos de la División Evaluación Sanitaria) y se basa en el análisis de las notificaciones recibidas en forma espontánea y en la gestión del riesgo identificado.

A estas actividades se suma la vigilancia activa y sistemática de todos los casos de parálisis fláccida aguda (PFA) en menores de 15 años, que se realiza desde hace varias décadas. La PFA es una forma de presentación de la poliomielitis, tanto de la infección por el virus salvaje como por el virus vacunal (vacuna polio oral, VPO). Los virus vivos atenuados de la VPO pueden, a través de la replicación prolongada en un individuo con inmunodeficiencia o en una comunidad con baja cobertura de vacunación, readquirir la neurovirulencia y la transmisibilidad característica de los virus salvajes de la poliomielitis, causando casos o brotes de esta enfermedad. Desde el año 2012 en el que en nuestro país se comenzó a utilizar la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) en el esquema completo, el riesgo de este tipo de evento adverso es extremadamente bajo.

Las vías de notificación de los ESAVI pueden ser telefónica o por correo electrónico a la Unidad de Farmacovigilancia o de Inmunizaciones, o a través de la página de internet del MSP. La información recibida manejada en forma confidencial, manteniéndose la privacidad de los pacientes, profesionales sanitarios e instituciones así como toda la información clínica y médica personal.

En el año 2012 se estableció un grupo de expertos que forma parte del Comité Nacional Asesor de Vacunaciones (CNAV) como grupo de consulta para los casos de ESAVI graves o de mayor complejidad analítica. En este contexto es que se han elaborado recomendaciones generales para el manejo de los ESAVI graves que se notifican más frecuentemente. Las mismas están recogidas en el documento “Vacunación en Situaciones Especiales” disponible en la página de internet del Ministerio de Salud (http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Pautas_EsquemasAtrasados_5_AF%281%29.pdf).

Uno de los principales riesgos de la farmacovigilancia pasiva es el de la subnotificación. Este es un problema internacionalmente reconocido de todos los sistemas de farmacovigilancia. Se han identificado varios factores que contribuyen a esta falta de cultura de la notificación entre los profesionales de la salud y/o usuarios.

3. Notificaciones de ESAVI en Uruguay

Desde el año 2010 hasta 2015 se recibieron 383 notificaciones de ESAVI, un promedio de 64 por año. De ellas, 147 fueron catalogadas como graves. Las notificaciones proceden de todos los departamentos del país y son realizadas mayoritariamente por médicos y vacunadores. Las vacunas más frecuentemente implicadas en dicho periodo han sido antigripal, pentavalente, VPO y Sarampión-Rubéola-

Paperas (SRP). Los ESAVI más frecuentemente notificados han sido los típicamente atribuidos a la vacunación como fiebre, reacciones locales o alérgicas. Entre los ESAVI graves que se han catalogado como relacionados con la vacunación se destacan los de la esfera neurológica vinculados al componente pertussis de la vacuna pentavalente.

En 2015 se recibieron 64 notificaciones de ESAVI que se produjeron en 49 individuos, con un promedio de 1.3 ESAVI por persona.

En el año 2015 se distribuyeron 2.176.390 dosis de vacunas incluidas en el Programa Nacional de Vacunaciones, lo que determina una frecuencia de ESAVI de 29.4 ESAVI por millón de dosis de vacuna distribuidas.

La media de edad de los notificados fue 9.5 años, con una mediana de 5 años y un rango que va desde los 2 meses a los 78 años. En 29 individuos no se identificaron comorbilidades. En el resto, la comorbilidad más frecuente fue alergia.

Las 64 notificaciones hicieron referencia a 93 actos vacunales. El total de vacunas implicadas fue 13 y las más frecuentemente implicadas fueron: pentavalente, VPI, antineumocócica 13 valente y vacuna VPH. Como única vacuna implicada las más frecuentes fueron anti VPH y antigripal (Tabla I).

De los ESAVI notificados, 44 fueron catalogados como relacionados con la vacunación, 10 no concluyentes, 7 coincidentes y 3 sin dato (tabla II). No se notificaron errores programáticos.

De los 44 ESAVI relacionados a la vacunación, en 23 existió una única vacuna implicada. En estos casos se destacan las reacciones locales por vacuna VPH y antigripal, fiebre por vacuna VPH y ESAVI neurológicos por vacuna pentavalente y anti VPH (tabla III).

Se notificaron 30 ESAVI graves (47% del total de ESAVI notificados), 22 de los cuales se consideraron relacionados a la

vacunación y fueron catalogados como graves por haber requerido hospitalización.

Tabla I. Número de ESAVI's notificados según vacuna relacionada. Uruguay, 2015.

Vacuna	ESAVI notificados		
	Como única vacuna	Como vacuna asociada	Total
Antigripal	5	4	9
DPT	0	5	5
dT	3	0	3
Fiebre Amarilla	1	0	1
Hepatitis A	1	3	4
VPH	10	0	10
Pentavalente	5	14	19
Rotavirus	2	0	2
SRP	0	7	7
Varicela	0	7	7
VPI	0	14	14
Neumococo 13v	0	11	11
Neumococo 23v	0	1	1
Total	27	66	93

ESAVI: Evento Adverso Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización. DPT: Difteria-Pertussis-Tétanos. dT: Difteria-Tétanos. VPH: Virus del Papiloma Humano. SRP: Sarampión-Rubéola-Paperas. VPI: Vacuna antipoliomielítica inactivada. Fuente: Unidad de Inmunizaciones – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Tabla II. Tipo de ESAVI según relación con la vacuna. Uruguay, 2015. -

ESAVI	Coincidente	No concluyente	Vinculado	SD	Total
Absceso	0	0	1	0	1
ALTE	1	0	0	0	1
Artralgia	1	0	0	0	1
Cefalea	0	0	0	1	1
Celulitis	0	0	6	0	6
Convulsión	0	0	1	0	1
Convulsión con fiebre	1	0	5	0	6
Decaimiento	1	0	0	0	1
Dolor retroauricular	0	1	0	0	1
EAHL	0	1	0	0	1
Estrías sangre en materia	0	0	1	0	1
Falla vacunal	0	1	0	0	1
Fiebre	1	0	9	1	11
Hipotonía	0	1	4	0	5
Lesión genital	0	1	0	0	1
Mialgia	2	0	0	0	2
Neuritis óptica	0	1	0	0	1
Parestesias	0	1	0	0	1
Parotiditis	0	0	1	0	1
PTAI	0	0	1	0	1
reacción alérgica	0	1	3	0	4
Reacción local	0	0	8	1	9
Síncope con convulsión	0	0	1	0	1
Síncope vasovagal	0	0	1	0	1
SDRC	0	1	0	0	1
Síndrome Kounis	0	0	1	0	1
Vómitos	0	1	1	0	2
Total	7	10	44	3	64

ESAVI: evento adverso supuestamente asociado a la vacunación e inmunización. SD: sin dato. ALTE: evento de aparente amenaza a la vida. EAHL: edema agudo hemorrágico del lactante. PTAI: púrpura trombocitopénico autoinmune. SDRC: síndrome doloroso regional complejo. Fuente: Unidad de Inmunizaciones – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

Tabla III. ESAVI vinculados a la vacunación con única vacuna implicada. Uruguay, 2015.

Vacuna	ESAVI relacionado	Nº de casos
VPH	Síncope con convulsión	1
	Síncope	1
	Fiebre	3
	Reacción local	3
Pentavalente	Convulsión febril	1
	Hipotonía hiporrespuesta	3
	Reacción local	1
Antigripal	Reacción local	3
	Fiebre	1
	Síndrome Kounis	1
	Convulsión febril	1
Rotavirus	Estrías sangre materia fecal	1
	Hipotonía	1
dT	Celulitis	1
	Reacción local	1

ESAVI: Evento Adverso Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización. VPH: Virus del Papiloma Humano dT: Difteria-Tétanos. Fuente: Unidad de Inmunizaciones – División Epidemiología – Ministerio de Salud.

3. Bibliografía

1. - OPS/OMS. División de Vacunas e Inmunización. Vacunación Segura: Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington D.C.; 2002. Disponible en: http://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/vacunacion_segura_S.pdf (Consultado 2/3/2017)
2. - World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. 2014. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf (Consultado 2/03/2017)
3. - Organización Mundial de la Salud. Iniciativa global sobre la seguridad de las vacunas. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/news/GVSI_news/es/ (Consultado 2/03/2017)
4. - Lucas L, López M. Introducción a la Farmacovigilancia. Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Abril 2011. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy> (Consultado 2/03/2017)
5. - Fernández S, Speranza N. Farmacovigilancia en vacunas en Uruguay.
6. - Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Setiembre 2014. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy> (Consultado 2/03/2017)