

Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización



Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización

**Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles
a la Vacunación o Inmunización**

Primera edición, junio 2014

Reservados todos los derechos. Se autoriza la reproducción parcial o total de la información contenida en esta publicación, siempre y cuando se cite la fuente. D.R.© Secretaría de Salud

Francisco de P. Miranda 177

Col. Merced Gómez

Del. Álvaro Obregón

01600, México, D.F.

Impreso y hecho en México

Directorio

Secretaría de Salud

Mercedes Juan López

Secretario de Salud

Luis Rubén Durán Fontes

**Subsecretaria de Integración y
Desarrollo del Sector Salud**

Pablo Kuri Morales

**Subsecretario de Prevención
y Promoción de la Salud**

Marcela Velasco González

Subsecretaria de Administración y Finanzas

Gabriel O'Shea Cuevas

Comisionado Nacional de Protección Social en Salud

Mikel Andoni Arriola Peñalosa

**Comisionado Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios**

Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos

**Titular de la Comisión Coordinadora de los
Institutos Nacionales de Salud
y Hospitales de Alta Especialidad**

Rodrigo Reina Liceaga

**Titular de la Unidad Coordinadora de
Vinculación y Participación Social**

Nelly Haydee Aguilera Aburto

Titular de Análisis Económico

Fernando Gutiérrez Domínguez

**Coordinador General de Asuntos Jurídicos
y Derechos Humanos**

Carlos Sandoval Leyva

Director General de Comunicación Social

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia

Ignacio Federico Villaseñor Ruíz

Director General

Verónica Carrión Falcón

Directora del Programa de Atención a la Salud de la Infancia y la Adolescencia

César Misael Gómez Altamirano

Subdirector de Coordinación y Operación del CONAVA

Paulina M. Saldaña Hernández

Supervisor Médico en Área normativa

Eliazer Sánchez Hidalgo

Supervisor Médico en Área Normativa

Teresita Angélica Ramón Rivera

Supervisor Paramédico en Área Normativa

Emilia Cain Harari

Supervisor Médico en Área Normativa

Jenny Maribel Cortés Ibáñez

Jefa del Departamento de Vinculación Operativa Institucional

Jessica Giselle Domínguez Muñoz

Diseño Gráfico

Linda Donaji García Rocha

Apoyo Administrativo en Salud

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Gandi Rayón Ramírez

Dictaminador sanitario A

TEMARIO

Índice

1.	Introducción	7
2.	Justificación	9
3.	Marco legal	11
4.	Seguridad en las vacunas	12
5.	Definición, clasificación y tiempos de notificación de los ESAVI	15
6.	Sistema de Farmacovigilancia para ESAVI	17
7.	Proceso operativo de ESAVI	23
8.	Evaluación de la causalidad a la vacunación	30
9.	Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) por tipo de vacuna	36
9.1	ESAVI por vacuna BCG (contra Tuberculosis)	39
9.2	ESAVI por vacuna Hepatitis B	47
9.3	ESAVI por vacuna contra Influenza estacional	55
9.4	ESAVI por vacuna contra el Meningococo	65
9.5	ESAVI por vacuna acelular contra Difteria, Tos Ferina, Tétanos, Poliomielitis y Haemophilus Influenzae tipo b (Pentavalente acelular)	72
9.6	ESAVI por vacuna contra Rotavirus	80
9.7	ESAVI por vacuna contra infecciones por Virus del Papiloma Humano	88
9.8	ESAVI por vacuna contra Cólera, Fiebre Amarilla, Varicela, Cuadrivalente, Fiebre Tifoidea y Hepatitis A	94
9.9	ESAVI por vacuna contra Tétanos y Difteria	115
9.10	ESAVI por vacuna contra el Neumococo	126
9.11	ESAVI por vacuna contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis (triple viral, SRP) y vacuna contra sarampión y rubeola (doble viral, SR)	134
9.12	ESAVI por vacuna Oral Antipoliomielítica (VOP)	142
10.	Información a Medios Masivos de Comunicación y familiares	147
11.	ESAVI en Semanas Nacionales de Salud	151
12.	Anexos	152
	A Formatos	
	A.1 Formato interinstitucional de notificación de ESAVI (ESAVI 1)	
	A.2 Formato interinstitucional de investigación de ESAVI (ESAVI 2)	
	A.3 Formato único para el envío de muestras al InDRE	
	A.4 Formato de informe de resultados de estudio en el InDRE	

A.5 Formato de informe de resultados de la CCAyAC

A.6 Clave única de identificación de ESAVI

B Información complementaria de ESAVI

B.1 Hoja de trabajo para la evaluación de la causalidad de ESAVI

B.2 Frecuencia y ESAVI por tipo de vacunas

B.3 Características clínicas y tratamiento

B.4 Contraindicaciones y precauciones

B.5 Flujograma de notificación, investigación y retroalimentación-intercambio de información

B.6 Cuadro de responsabilidades de los integrantes del Sistema de Farmacovigilancia de ESAVI

B.7 Funciones de otras instituciones

B.8 Proceso de farmacovigilancia en el ciclo de una vacuna

C Anafilaxia

C.1 Detección y manejo de la anafilaxia

C.2 Flujograma para anafilaxia

1. Introducción

La vacunación ha demostrado ser una de las estrategias de salud pública con mayor costo-efectividad; disminuyendo la presencia de enfermedades prevenibles por vacunación e incluso logrando la erradicación de algunas como la viruela.

Sin embargo, la inmunización no está libre de controversias ya que el mundo ha presenciado algunos de sus peligros y los efectos adversos alterando la percepción y confianza en las mismas.

En consecuencia, el beneficio de ser vacunado debe ser mayor al riesgo de presentar alguna reacción. Por este motivo, se hace cada vez más necesario realizar una vigilancia permanente de las posibles reacciones que se presentan tras administrar las vacunas.

Hoy existen organizaciones nacionales e internacionales que han unido esfuerzos para el desarrollo de un sistema de vigilancia nacional que proporciona información significativa a organismos internacionales que a su vez se encargan de la vigilancia de otros países para proporcionar retroalimentación a cada país.

Debido a la interacción entre organizaciones, México ha decidido cambiar el término de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV) por Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) ya que éste es el término utilizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y todos sus miembros.

Organizaciones internacionales dedicadas a la vigilancia de ESAVI

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas fue creado en 1999 por la OMS con el fin de responder de manera rápida, eficiente, y con rigor científico, a cuestiones relacionadas con la seguridad de las vacunas.

La Red Mundial para la Farmacovigilancia de Vacunas Recién Precalificadas (conocida como

la Red); fue creada como una iniciativa del Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la OMS, con el objetivo de establecer un sistema de farmacovigilancia estandarizada y confiable para la seguridad de las vacunas que recién hayan obtenido licencia y que hayan sido precalificadas e incorporadas en los programas de inmunización de rutina.

Es importante mencionar que así como México colabora con organizaciones internacionales, otros países cuentan con sus propios sistemas de vigilancia que aportan información que nos retroalimentan.

Panorama del seguimiento de ESAVI en México

En México, la farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995 como parte de las Reformas del Sector Salud 1995–2000. La Secretaría de Salud implementó el Programa Permanente de Farmacovigilancia como parte del Programa de Control y Vigilancia de Medicamentos, y para dar cumplimiento a las actividades de farmacovigilancia, para ello institucionaliza la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que opera como coordinadora de Centros de Farmacovigilancia en cada Entidad Federativa. El objetivo del programa fue fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así detectar oportunamente problemas potenciales relacionados con los mismos.

El Programa Permanente de Farmacovigilancia sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de medicamentos y se integró, en 1999, al Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con sede en Uppsala, Suecia.

Además, México cuenta con un sistema de vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV) desde 1991, ubicado en el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y de la Adolescencia (CeNSIA). Éste sistema en un inicio fue llamado “Sistema de Monitoreo de Eventos Adversos Asociados Temporalmente a Vacunación” y en 1999 se cambia el nombre a “Eventos Temporalmente Asociados a la

Vacunación” (ETAV). Se publicó el primer manual de ETAV en el 2002 y se realizaron cuatro cursos regionales. A partir del 2014 cambia el nombre de ETAV a ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación y/o Inmunización) así como la clasificación de los ESAVI con la finalidad de alinear los conceptos a las normas internacionales emitidas por la Organización Mundial de la Salud.

El sistema actual y su importancia

El actual sistema de vigilancia, sustentado en la NOM 036-SSA2-2012 (Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides faboterápicos [sueros] e inmunoglobulinas en el humano), es un sistema de vigilancia pasivo que recibe notificaciones de todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud; incluyendo instituciones públicas y privadas a través del formato de notificación ESAVI 1 y 2 y además se realizan las actividades de campo correspondientes.

Los ESAVI, si bien de baja frecuencia, comienzan a adquirir una mayor importancia, por lo que se debe contar con un sistema de vigilancia para proporcionar altos estándares de seguridad en vacunas; monitorizar el empleo de las mismas y evaluar si el evento se relaciona con la vacuna o bien que la persona presenta alguna condición física que la predisponga a presentar dicho evento (condición inherente al vacunado).

Es importante contar un sistema de vigilancia que funcione eficientemente para obtener datos confiables sobre la seguridad después del uso generalizado de vacunas, estableciendo una vigilancia única, estandarizada y confiable para las vacunas autorizadas en el territorio nacional. Esto con el fin de aumentar nuestra notificación, detectar nuevos, inusuales o raros casos, monitorear el incremento de los ESAVI conocidos, identificar factores de riesgo potenciales, identificar los lotes de vacunas que incrementen el número o tipo de ESAVI, tener seguimiento de nuevas vacunas autorizadas y también para el retiro oportuno de vacunas no seguras. Además se podrá evaluar la seguridad en poblaciones especiales

y grupos de riesgo (por ejemplo mujeres embarazadas y personas que sufran alguna afección crónica).

Por lo anteriormente mencionado es posible proveer información relevante asociada a la seguridad de las vacunas y que se encuentre disponible para consulta de los profesionales de la salud, principalmente cuando se encuentren en momentos de crisis; además de contar con un sistema de retroalimentación para las personas o instituciones que notifican un ESAVI; aunado a contar con información oportuna y confiable de los ESAVI que ocurren en el país para la toma de decisiones.

Los ESAVI se deben de detectar, vigilar y evaluar para prevenir la pérdida de confianza en las vacunas que puede llevar a disminuir la cobertura de éstas y como consecuencia la reaparición de epidemias.

Aunque actualmente el uso de las vacunas es seguro; la aplicación no está exenta de riesgos. Algunas personas experimentan eventos que pueden variar entre leves a graves. Los ESAVI, por lo general, son leves y transitorios y aunque tienen relación temporal con la vacunación, no siempre son causados por la vacuna (coincidentes o por error técnico).

No es posible prever la aparición de un ESAVI, pero conocer y respetar las contraindicaciones para la aplicación de una vacuna disminuye el riesgo. Por esto, es importante que el trabajador de salud tenga conocimientos técnicos suficientes para aplicar las medidas de prevención, que informe a la población sobre los eventos más frecuentes y proporcione el tratamiento correspondiente.

Hay que recordar que el objetivo del programa de vacunación es alcanzar la tasa más elevada de protección contra la enfermedad inmunoprevenible con el mínimo riesgo de reacciones. Por este motivo, es imperativa la participación de todo el personal de salud en la realización de una vigilancia pasiva y permanente para garantizar la seguridad de las vacunas.

2. Justificación

La vacunación es la estrategia en Salud Pública que ha logrado erradicar, eliminar o controlar, enfermedades. Los beneficios que se obtienen con la inmunización superan de forma substancial los riesgos.

El Programa de Vacunación Universal (PVU) no es ajeno al desarrollo acelerado que la industria biofarmacéutica ha presentado en los últimos años, de los avances en el conocimiento acerca de la prevención de las enfermedades infecciosas mediante la administración de vacunas, y la responsabilidad que tiene de otorgar a la población biológicos que han demostrado ser de calidad, seguros y eficaces.

La detección, notificación, el estudio del caso, el seguimiento y el análisis de los ESAVI es un proceso multidisciplinario, tanto para una adecuada clasificación, como para la identificación de complicaciones y secuelas, así como para facilitar el acceso a la atención y tratamiento de las personas afectadas.

Para brindar el máximo beneficio, es necesario reconocer los riesgos y los eventos que son asociados a las vacunas. Las vacunas están orientadas a la prevención de enfermedades, pero por su naturaleza biológica no están exentas de efectos contrarios a su propósito (ESAVI), por ello su fabricación, control y reglamentación exige conocimientos y procedimientos específicos; por lo que el constante flujo de información en la detección, notificación, seguimiento y análisis de los ESAVI favorece que su vigilancia influya en la generación de una protección más eficaz y segura hacia la población, además de que sostiene la confianza en el PVU.

Por ello, se debe contar con una vigilancia orientada a identificar posibles daños en la salud de la población por la vacunación, y motivar a la farmacovigilancia de las vacunas utilizadas a través de la identificación y notificación de los ESAVI.

Si bien, antes de aprobar la inversión en un biológico, se evalúa de forma estricta su eficacia y la relación entre sus beneficios y sus posibles riesgos, puede ocurrir que, al comenzar a aplicarlo en forma masiva, se conozcan nuevos datos que orillen a reevaluar las condiciones en las que fue aprobado, así como estudiar los eventos que se presenten para su prevención y control.

La importancia de detectar (identificar), notificar, estudiar los casos, dar seguimiento y llevar a cabo el análisis de los ESAVI, son variadas: La presencia de un ESAVI puede generar consecuencias negativas para el PVU si no se realiza el análisis de casos y el manejo de la información no es adecuado, como pérdida de la confianza de la población y, del propio personal de salud en las vacunas, se puede llegar a la suspensión de una campaña de vacunación con la consecuente falla en el sistema del PVU, lo cual origina riesgo de reintroducción de enfermedades ya eliminadas, incremento de morbilidad y de mortalidad, a consecuencia de bajas coberturas.

Por otra parte, hacer énfasis de que un adecuado manejo de la crisis generada es muy importante para reducir el impacto negativo de los ESAVI en la confianza de la población y a su vez en las coberturas de vacunación.

Por otra parte, ya que las vacunas son productos biológicos que se administran a personas libres de la enfermedad que se quiere prevenir, en la mayoría de los casos, para lograr fabricarlas se requiere de un proceso estricto de desarrollo e investigación de su seguridad e inmunogenicidad. La evaluación de una vacuna presenta varias etapas preclínicas: la de ciencia básica, luego de ciencia posbásica y por último los ensayos preclínicos en modelos animales. Finalizados éstos, se inician los estudios clínicos, con cuatro fases; la fase IV es la vigilancia posterior a la comercialización, donde se monitoriza la incidencia de la enfermedad objeto de la vacunación y de los efectos secundarios de la vacuna administrada en condiciones reales, a un elevado volumen de población.

Aún cuando los estudios clínicos de la fase IV, son exhaustivos, es poco probable que detecten eventos graves, ya que no son comunes; por esta razón se requiere de la vigilancia de los eventos una vez que el biológico ha sido comercializado, esto ayuda a tener un perfil más real de la seguridad de la vacuna.

La vigilancia después de la comercialización incluye: estar alerta de los eventos adversos, la recopilación de datos sobre la distribución de vacunas, el manejo de la cadena de frío, las conductas de la población hacia la importancia de las inmunizaciones, la vigilancia de enfermedades, y la efectividad de las vacunas.

La investigación de los casos de ESAVI es un proceso complejo y exhaustivo que requiere de información clínica, programática y epidemiológica que permita clasificar los casos.

Ya que el Programa de Vacunación Universal debe garantizar la seguridad de la vacunación, y estar preparado para atender cualquier motivo de preocupación del público, para ello debe disponer de un procedimiento que permita detectar, notificar y realizar el seguimiento de los ESAVI, analizar los datos, adoptar medidas correctivas, comunicar la información pertinente a los involucrados y evaluar los procesos.

Con la vacunación se espera que el beneficio y protección frente al desarrollo de la enfermedad sea muy superior al riesgo de presentar una reacción adversa por su administración; cuando se comercializa una vacuna, ha de ser altamente eficaz y lo más segura posible, o, dicho de otra forma, que su relación beneficio/riesgo sea muy favorable.

Notificar los casos es de suma importancia para acreditar la confianza de la población hacia el PVU y hacia las vacunas, así como para garantizar que las vacunas utilizadas en nuestro país son seguras, también es una responsabilidad profesional de atención de la salud, y se puede mencionar que es un requisito legal ya que se encuentra inmerso en la normatividad mexicana.

El objetivo de este manual es proporcionar la información necesaria para que el personal de salud cuente con todas las herramientas necesarias para la adecuada vigilancia de los ESAVI.

Bibliografía

1. World Health Organization. Adverse Events Following Immunization (AEFI): Causality Assessment, World Health Organization.
2. Organización Panamericana de la Salud. Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Lugar de publicación: Organización Panamericana de la Salud.

3. Marco Legal

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos:

Art. 1º: párrafos 3,5.
Art. 2º: apartado B, incisos III, V, VIII.
Art. 4º: párrafos 3, 4, 8.
Art. 41: apartado C, Segundo párrafo.
Art. 73: fracción XVI, 1a., 2a., 3a.
Art. 122: Base Primera, fracción V, inciso i.

Ley General de Salud:

Art.3º: IX, XV, XVI.
Art.5º.
Art.13: A, I.
Art. 17 bis.:I, II, III.
Art. 27: I, II.
Art. 59.
Art. 61: I, II, III, IV, V.
Art. 61 Bis.
Art. 64:I, III.
Art. 107.
Art. 133: I, II, III, IV.
Art. 134:I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XIX, X, XI, XII, XIII, XIV.
Art.135.
Art. 136: I, II, III, IV.
Art. 137.
Art. 139: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII
Art. 141.
Art. 143.
Art. 144.
Art. 145.
Art. 148.
Art. 151.
Art. 194: I, II, III.
Art. 194 Bis.
Art. 197.
Art. 222.
Art. 222 Bis.
Art. 229: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX. Art. 231.
Art. 343: I, II, III.
Art. 345.
Art. 351.
Art. 353.
Art. 359
Art. 393
Art. 404: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII.
Art. 408: I, II, III, IV.’

Reglamento Interior de la Secretaría de Salud:

Art. 47, fracciones I a XIX.

Ley de Información Estadística y Geografía:

Art. 38, Art. 39, Art. 40, I, II, III, IV, V, VI, Art. 41, Art. 42, Art. 43, Art. 45.

Ley Orgánica de la Administración Pública Federal:

Art. 39, I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV.

Ley Federal de Procedimientos Administrativos:

Art. 4.

Normas Oficiales Mexicanas:

NOM-017-SSA2-2012, Para la Vigilancia Epidemiológica.
NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.

4. Seguridad en las Vacunas

La necesidad de realizar una vigilancia pre y poscomercialización en las vacunas ha surgido como consecuencia de la aparición de episodios médicos tras la aplicación de éstas y que en un principio se han atribuido a la seguridad y calidad de las vacunas.

Cada país debe desarrollar y establecer el control efectivo de la seguridad y calidad de las vacunas tomando en consideración las pautas internacionales, recomendaciones y guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para garantizar la seguridad y calidad de una vacuna, los países deben contar con una Autoridad Reguladora Nacional (ARN). En México la ARN está representada por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) quien trabaja en colaboración permanente con el Programa de Vacunación Universal (PVU) establecido en el país. Esta colaboración obtiene especial relevancia cuando existen casos de ESAVI por falta de calidad en las vacunas

La COFEPRIS es parte fundamental en el proceso de vigilancia de los ESAVI desde la etapa de precomercialización (aprobación de estudios clínicos y evaluación de seguridad), en la solicitud de registro sanitario (Comité de Moléculas nuevas), así como en la etapa de poscomercialización con en el análisis de datos provenientes de los ESAVI, también como receptor de información referente a dichos ESAVI y su inmediato intercambio con las instancias correspondientes. En la etapa de poscomercialización, tras la investigación de causalidad del ESAVI y mediante el análisis posterior de datos, la ARN deberá adoptar medidas acordes con su función, tales como modificaciones en la Información de seguridad de referencia (IPP= Información para prescribir), insertos, recomendaciones de uso, restricción en ciertos grupos poblacionales, y si fuera necesario el retiro del producto del mercado; todo esto basado en la evaluación de los riesgos.

Garantizar la calidad y la seguridad de las vacunas desde las etapas de desarrollo, fases preclínica y clínica, producción de la vacuna, control de calidad, distribución y uso de la vacuna es un reto en materia de seguridad de la inmunización.

La regulación de las vacunas implica, la realización de pruebas complejas, procedimientos destinados a garantizar su calidad y seguridad (como son las características de la materia prima, los bancos de células, los sistemas de lote de siembra, el cumplimiento de los principios contemplados en las buenas prácticas de manufactura), la liberación lote a lote por la ARN, la demostración de la consistencia de producción y la mejora de la vigilancia, pre y poscomercialización de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación (ESAVI) tras el uso de estas vacunas.

Todo programa de inmunización debe velar porque los riesgos que pudieran presentar las vacunas no superen los beneficios, y los responsables del programa deben estar preparados para atender cualquier motivo de preocupación en la población. Para ello debe de existir una planeación cuidadosa de las actividades de vacunación referentes a:

- Producción segura
- Transporte y almacenamiento seguro
- Administración segura
- Disposición final segura
- Monitoreo de ESAVI

El laboratorio productor es el responsable inicial de la calidad de la vacuna. Su fabricación, control y reglamentación exigen conocimientos y procedimientos especiales y exhaustivos.

Las vacunas siguen un proceso riguroso de desarrollo e investigación de su seguridad e inmunogenicidad. Estas se elaboran en base a las normas más estrictas de eficacia, seguridad y calidad de la tecnología actual. La evaluación de la seguridad y eficacia de las vacunas deben provenir de resultados de desarrollo científico basados en ensayos clínicos controlados con bases técnicas y éticas.

Las fases en que se desarrollan e investigan las vacunas incluyen:

- Estudios preclínicos (animales)
- Estudios clínicos (Fase I a IV)

El objetivo de la Fase Preclínica, una vez realizada, es decidir si está fundamentado llevar a cabo estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados.

Fase 1: se refiere a la primera vez que una vacuna se utiliza en seres humanos. Está orientada a la evaluación de la seguridad de la vacuna. En esta fase el número de pacientes expuestos es variable y va de 10 a 50 sujetos de investigación.

Fase 2: comprende el inicio de las investigaciones en una población objetivo. Está orientada a evaluar la seguridad y determinar la dosis profiláctica ideal de la vacuna, en esta fase hay un rango de 50 a 500 pacientes expuestos a la vacuna.

Fase 3: corresponde a la etapa de estudios comparativos que tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad del producto a gran escala. En esta fase son miles los pacientes a los que se les administra la vacuna.

Durante la solicitud de autorización de la vacuna, la ARN lleva a cabo la evaluación documental de los resultados recabados en las fases preclínicas y clínicas para poder otorgar el registro o negarlo.

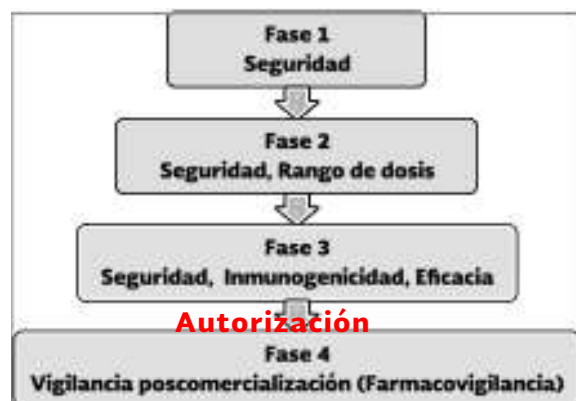


Diagrama 4.1. Ciclo de una vacuna

En la Fase 4 o poscomercialización se procede a la monitorización de la incidencia de la enfermedad objeto de la vacunación y de los efectos adversos (ESAVI) de la vacuna administrada en condiciones reales, a un elevado volumen de población (millones de dosis administradas). Además se investigan los niveles de anticuerpos específicos en la población y las coberturas de vacunación en los grupos de edad. Por tanto, la farmacovigilancia de las vacunas contempla todas las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y comunicación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), con el fin de prevenir los posibles riesgos.

En la fase IV se debe de establecer sistemas de vigilancia epidemiológica que permitan tener una mayor sensibilidad en el reporte del ESAVI y con un objetivo claro de mejorar el número y calidad de la información reportada. Esta vigilancia nos ayuda a tener una perspectiva más real de la seguridad, calidad y efectividad de la vacuna y conocer los posibles riesgos a pesar de que sean de baja frecuencia.

Es necesario que la eficacia, calidad y seguridad de las vacunas se mantenga desde un inicio hasta que son administradas. Para poder mantener esa calidad y eficacia, es necesario tener establecidas buenas prácticas de transporte, almacenamiento, manejo y aplicación de las vacunas así como la capacitación continua del personal involucrado., ya que de lo contrario, los errores programáticos pueden verse aumentados.

El diagrama 4.1, muestra el panorama general de la seguridad en una etapa del ciclo de vida de una vacuna, como se describió en los párrafos anteriores.

La participación de todos los actores del programa de vigilancia, es de suma importancia para caracterizar los riesgos asociados a la vacuna y/o vacunación desde fases tempranas hasta la aplicación masiva en la población. Las funciones y responsabilidades de todos los integrantes de la vigilancia de los ESAVI se describirán en un capítulo posterior

en este manual, pero, de manera resumida, todos estos integrantes deben estar preparados para detectar, notificar, investigar, dar seguimiento, analizar y retroalimentar los ESAVI. Todas estas acciones están fundamentadas en las Normas Oficiales Mexicanas, NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano; NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica; NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

Ver el proceso de farmacovigilancia en el ciclo de una vacuna en el Anexo B.8.

Bibliografía

1. Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. Nuevos retos para asegurar la calidad de las vacunas. Boletín de la OMS, 2000, 3, 78 (2): 155–162.
2. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf
3. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization.

5. Definición, Clasificación y Tiempos de Notificación de los ESAVI

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) antes llamados Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV), se definen como: manifestación(es) clínica(s) o evento médico¹ que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.

La clasificación por tipo de ESAVI es: Graves y No Graves.

ESAVI graves: cualquier manifestación clínica importante que cumple con uno o más de los siguientes criterios:

- Causan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento que se presentan.
- Hacen necesario la hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Ej. Choque anafiláctico, parálisis flácida aguda, encefalitis, hemorragia intracraneana.

ESAVI no grave: todos los eventos que no cumplen con los criterios de un evento grave. Ej. Reacción local que se trata de forma ambulatoria, niño con fiebre que acude a urgencias, se le administra antipirético y medios físicos y se da de alta de este servicio a las pocas horas.

¹ Evento médico: suceso médico que no necesariamente dan manifestaciones clínicas, como por ejemplo megadosis o multidosis de vacunas (error programático), administración de la vacuna en sitio de aplicación distinto a lo establecido o vía de administración errónea.

Tiempos de notificación

ESAVI Grave: notificar dentro de las primeras 24 horas de que se tenga conocimiento, a través del formato ESAVI 1 y ESAVI 2 (anexo A.1 y A.2).

ESAVI No Grave: notificar a través del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de forma semanal y a través del ESAVI 1 (anexo A.1) dentro de los primeros 7 días hábiles posterior a la aparición del caso.

En el caso de que se presenten tres o más casos semejantes del mismo lote de la vacuna y en el mismo lugar, se debe de reportar en menos de 24 horas.

Para conocer la ruta de notificación puede ver el capítulo de Proceso Operativo de ESAVI.

Tras la evaluación de la causalidad respecto a la vacunación (ver capítulo correspondiente), los ESAVI se pueden clasificar en:

- A. Asociación causal consistente con la vacunación.
 - A.1 Evento relacionado con la vacuna (de acuerdo con la literatura publicada).
 - A.2 Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna.
 - A.3 Evento relacionado con un error programático.
- B. Indeterminado:
 - Factores de clasificación dan como resultado tendencias contradictorias respecto a la consistencia e inconsistencia con la asociación causal con la inmunización.
- C. Asociación causal inconsistente con la vacunación.
 - Coincidente. Condición(es) subyacente(s) o emergente(s), o condición(es) causada(s) por la exposición a algo que no sea la vacuna.
- D. Asociación causal con las condiciones inherentes al vacunado.
- E. Inclasificable.

Cada uno de estos apartados es definido en el siguiente capítulo.

Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la Vigilancia Epidemiológica. (Diario Oficial de la Federación, 19 de febrero del 2013).
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (Diario Oficial de la Federación, 7 de enero del 2013).
3. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. (Diario Oficial de la Federación, 28 de septiembre del 2012).
4. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), User manual for the revised WHO classification. Switzerland, World Health Organization; 2013.
5. Patrick Zubber. Evaluación de la causalidad de ESAVI. En: Taller en Vacunación Segura. Colombia: World Health Organization; 2013.

6. Sistema de Farmacovigilancia para ESAVI

En la Farmacovigilancia, las vacunas están catalogadas en el rubro de medicamentos, pero existen diferencias sustanciales entre ellos, por lo cual no puede tener el mismo sistema de vigilancia. Por ejemplo, las vacunas son administradas a gente sana para la prevención de enfermedades, mientras que los medicamentos son prescritos para el tratamiento y control de enfermedades en pacientes enfermos. Por ello, el riesgo que se percibe al consumir medicamentos es más tolerado que por el uso de las vacunas. Además, las vacunas son utilizadas no solo para beneficio individual, sino también para un beneficio a la población, ya que evitan el contagio de una enfermedad transmisible. Debido a esto, el sistema de vigilancia, la investigación y evaluación de causalidad no puede hacerse de la misma manera. Para llevar a cabo la Farmacovigilancia de los ESAVI es necesario establecer en el país los niveles operativos y las funciones y responsabilidades de cada uno de ellos.

En nuestro país el sistema de vigilancia de ESAVI se encuentra estructurado de la siguiente manera:

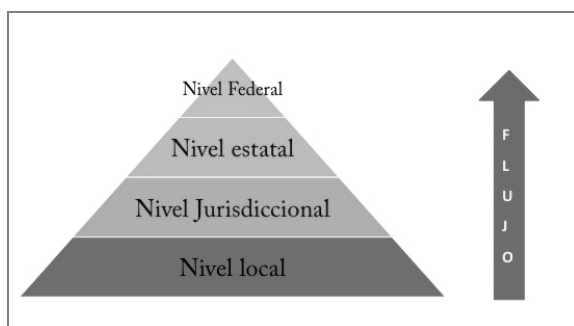


Diagrama 6.1. Estructura del sistema de vigilancia de ESAVI

Nivel Local

En este nivel se encuentran todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud en donde se encuentran involucradas unidades de salud de 1º, 2º y 3er nivel y medicina privada, que proveen servicios de

inmunización. Dentro de sus funciones se encuentra:

Detección del ESAVI:

Dentro de este nivel la responsabilidad de la detección corresponde a:

- Médicos, enfermeras y personal de salud:
 - Que presten servicios de vacunación.
 - De centros de salud, hospitales u otras unidades de salud que atienden a pacientes que lleguen con un ESAVI.
 - De guarderías y escuelas donde se realicen labores de vacunación.
- Padres que detecten en sus hijos algún ESAVI, previa información por parte del personal de salud.

En caso de que se requiera tratamiento para la persona que presente un ESAVI, este debe de ser referido a su unidad de atención más cercana.

Colaboración en llenado de formato:

colaborar con el epidemiólogo jurisdiccional en el llenado de los formatos ESAVI 1 y ESAVI 2 (Anexos A.1 y A.2) mediante la aportación de información necesaria.

Clasificación por tipo: el nivel local está obligado a clasificar el ESAVI en grave y no grave, de acuerdo a los criterios establecidos en este manual ya que de esto, dependerá el tiempo de notificación.

Notificación: notificar el ESAVI al nivel inmediato superior (epidemiólogo jurisdiccional) es decir, al nivel jurisdiccional. La notificación de los **ESAVI Graves** debe de ser de manera inmediata, para que en un plazo no mayor a 24 horas el reporte llegue a nivel federal, a través de los formatos ESAVI 1 y 2 (Anexo A.1 y A.2).

En caso de **ESAVI No Graves** en un plazo máximo de siete días hasta el nivel federal, a través del formato de notificación ESAVI 1 (Anexo A.1).

Búsqueda de información e investigación: quien detecte el caso, debe buscar información complementaria cuando se requiera investigación y de esta forma colabora con niveles superiores.

Acciones correctivas: principalmente cuando se detecte un ESAVI por error técnico, la acción correctiva es la llevar la capacitación continua del personal involucrado.

Registro: es recomendable llevar un control de los ESAVI ocurridos y notificados en este nivel a través de un registro de los casos. Puede estar limitado a variables básicas como número de ESAVI ocurridos, vacunas involucradas, datos del paciente, etc.

Nivel Jurisdiccional

Las responsabilidades en este nivel le corresponden al epidemiólogo jurisdiccional y comprenden lo siguiente:

Recepción y revisión: de los formatos de notificación para corroborar que la información contenida esté completa y en caso de no contar con los requisitos se tendrá que solicitar al nivel local.

Validar el SUIVE.

Clasificación: si el ESAVI no tiene una clasificación por tipo y se cuenta con la información para hacerlo, clasificar. En caso de no contener la información necesaria solicitarla a nivel local.

Notificación: Notificar el ESAVI al nivel inmediato superior (epidemiólogo estatal) es decir, al nivel estatal, esto de acuerdo a los tiempos y a la clasificación del ESAVI.

Investigación: apoyar con los otros niveles en el estudio de los casos necesarios cuando así se requiera. Para mayor información ver capítulo "Proceso Operativo de ESAVI", apartado "Investigación".

Acciones correctivas: cuando se detecta un ESAVI por error técnico, comunicar al responsable del PVU estatal, para que éste realice la capacitación requerida en el nivel local.

Registro: es recomendable que llevar un control de los ESAVI ocurridos y notificados en este nivel a través de un registro de los casos. Puede estar limitado a variables básicas como número de ESAVI ocurridos, vacunas involucradas, datos del paciente, etc.

Retroalimentación: recibir por parte del epidemiólogo estatal, todos los casos reportados con la clasificación final y estos, y difundir al nivel local (todos los que correspondan al SNS que hayan notificado).

Nivel Estatal

En este nivel participan: el epidemiólogo estatal, el responsable del PVU y el responsable del Centro Estatal de Farmacovigilancia, asignados previamente.

Este es el nivel que reporta directamente al nivel federal.

Dentro de sus responsabilidades están:

Epidemiología estatal

Recepción, validación: revisar y validar que los datos de notificación sean correctos en los formatos ESAVI 1 y 2. En caso de no tener la información necesaria para completar el formato de notificación, solicitar los datos faltantes al nivel local.

Clasificación: revisar la clasificación asignada por niveles inferiores y reclasificar si fuera necesario.

Notificación: el epidemiólogo estatal será el único quien notifique al nivel federal los casos de ESAVI de forma simultánea al CeNSIA y a la DGE; de acuerdo a los tiempos establecidos en este manual.

Reportar al Responsable del Programa de Vacunación Estatal todos los casos que requieren ser investigados, ya que este último es quien coordina la investigación.

Investigación del caso: apoyar junto con el responsable del PVU y los niveles inferiores en la investigación de los casos cuando así se requiera. Para mayor información ver capítulo "Proceso Operativo de ESAVI", apartado "Investigación".

Acciones correctivas: cuando se detecten ESAVI por error técnico, corroborar con el responsable del PVU que ya fue notificado.

Monitoreo, supervisión y capacitación: mantener el monitoreo de la calidad de la información de los formatos de ESAVI 1 y 2 así como de la red negativa semanal y en caso de identificar omisiones, informar al responsable estatal del PVU para que coordine las capacitaciones conducentes así como la supervisión.

Registro y análisis de datos registrar los ESAVI recibidos con los datos necesarios, así mismo se deben construir estadísticas básicas mediante análisis de frecuencias y tendencias. Esto permitirá la notificación ordenada de los datos hacia el nivel federal. (Ver flujograma de notificación de ESAVI Anexo B.5).

Retroalimentación: recibir por parte de CeNSIA, todos los casos reportados, con la clasificación final y difundir la información a todos sus niveles quienes notificaron casos de ESAVI.

Responsable del Programa de Vacunación

Recepción y revisión: revisar que los datos de notificación de casos Graves, provenientes del epidemiólogo estatal estén completos. En caso de no tener la información necesaria para completar el formato de notificación, solicitar los datos faltantes al nivel local.

Evaluación a la causalidad: Para **ESAVI graves** la causalidad a la vacunación puede darse de forma preliminar, considerando la información que se tiene hasta ese momento.

Investigación del caso: llevar a cabo la investigación como responsable de ésta; epidemiología estatal colabora cuando sea necesario.

Envío de información: enviar inmediatamente a CeNSIA en cuanto el responsable del PVU obtenga la información y los resultados de la investigación.

Acciones correctivas: llevar a cabo la capacitación necesaria cuando así se determine en casos de ESAVI por error técnico; coordinar con epidemiología estatal la necesidad de capacitación de estas capacitaciones.

Monitoreo, supervisión y capacitación: desarrollar actividades para que niveles inferiores puedan cumplir con sus responsabilidades descritas anteriormente. En caso necesario se contará con el apoyo del nivel federal.

Centro Estatal de Farmacovigilancia

Recepción y revisión: recibir algunas notificaciones del Sistema Nacional de Salud, en caso de no tener la información necesaria para completar el formato de notificación, solicitar los datos faltantes al notificador del nivel local.

Notificación: reportar todos los casos que recibe, graves y no graves al epidemiólogo estatal con copia al Centro Nacional de Farmacovigilancia para su conocimiento, de acuerdo a los tiempos establecidos en este manual.

Informe de notificaciones: envía al CNFV un informe periódico sobre los casos reportados al epidemiólogo estatal.

Nivel Federal

Este es el nivel administrativo más alto, los involucrados son Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), Dirección General de Epidemiología (DGE) y Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

CeNSIA

CeNSIA es el encargado de integrar el sistema de vigilancia de los ESAVI y para ello, se coordina con diferentes instituciones tales

como Dirección General de Epidemiología (DGE), el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE), el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC).

Recepción y revisión: recibir y revisar las notificaciones de ESAVI graves y no graves, además de información recabada y enviada por el epidemiólogo estatal y el responsable del PVU.

Investigación: coordinar la investigación con el nivel estatal, es decir, con el responsable del PVU y con participación del epidemiólogo estatal cuando así se requiera. En caso de ser necesario solicitar más información.

Evaluación a la causalidad: para casos no graves CeNSIA modificar la clasificación preliminar obtenida en los niveles anteriores si fuera necesario

Organización y reunión de Comité Nacional de Expertos de ESAVI: organizar y convocar al Comité, con el objetivo de analizar los casos que se investigaron.

Acciones correctivas y recomendaciones: dar a conocer a los niveles correspondientes las acciones correctivas y recomendaciones que puede emitir el Comité Nacional de Expertos de ESAVI.

Para aquellos casos en que no esté involucrado este Comité, CeNSIA puede emitir estas acciones, en caso necesario.

Análisis de datos: analizar la información recibida y se considerarán variables como vacuna(s), edad, entidades federativas, entre otras.

Intercambio de información: compartir al mismo nivel con DGE y CNFV todos los casos recibidos.

Retroalimentación: compartir los casos reportados y su clasificación final al nivel estatal correspondiente. Estos a su vez difundirán la información a todos los niveles; incluir en esta retroalimentación recomendaciones y las acciones correctivas

emitidas por el Comité Nacional de Expertos de ESAVI o bien por el mismo CeNSIA.

Monitoreo, supervisión y capacitación: desarrollar actividades para que niveles inferiores puedan cumplir con sus responsabilidades descritas anteriormente.

DGE

Recepción: recibir notificaciones del nivel estatal con el fin de generar estadísticas nacionales.

Red Negativa (reporte zero): Concentrar (de las entidades federativas) y comunicar de manera periódica a CeNSIA información de la Red Negativa. La red negativa es un mecanismo para mantener un sistema de vigilancia epidemiológica activo y alerta al trabajador de salud para la detección de casos de ESAVI. La red de notificación negativa semanal tiene como objetivo asegurar la notificación de las unidades de salud, existan o no casos. Las unidades notificantes deben informar la presencia o ausencia de casos, es decir no se trata de un espacio en blanco en la notificación semanal del sistema de notificación convencional, sino la ratificación por escrito de la ausencia de casos sospechosos. Obviar la notificación dentro del plazo previsto no significa ausencia de casos, por el contrario, indica que el sistema de información es deficiente.

Cada jurisdicción sanitaria concentrará la información y la reenviará al área de epidemiología estatal. Las entidades federativas concentrarán la información enviada por las jurisdicciones y las enviarán a la Dirección General de Epidemiología que a su vez la hará del conocimiento del CeNSIA. La información de dicha red negativa de ESAVI será enviada a través de los formatos y mecanismos establecidos.

Participación en el Comité Nacional de Expertos de ESAVI: La DGE es miembro permanente del Comité.

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)

Es el organismo oficial de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional el Programa Permanente de Farmacovigilancia, además de emitir las políticas y lineamientos en Farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud del país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; así como evaluar y comunicar los resultados del programa al Centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud, The Uppsala Monitoring Centre (Centro de Monitoreo Uppsala). Junto con otras instancias realiza el monitoreo de los ESAVI como parte de las actividades de una vacunación segura, para lo cual realiza las siguientes funciones:

Recepción: recibir notificaciones de ESAVI provenientes de las Unidades de Farmacovigilancia de la Industria Químico Farmacéutica, así como profesionales de la salud o población en general, con la finalidad de integrar y sistematizar dicha información en una base de datos única.

Recibir, por parte de los Centros Estatales de Farmacovigilancia, informes periódicos de notificaciones que se reportaron a Epidemiología Estatal.

Notificación: Notificar de manera inmediata los ESAVI graves recibidos y aquellos en los que se requiera efectuar la investigación clínico – epidemiológica al CeNSIA. Enviar los ESAVI no graves al CeNSIA, de forma periódica.

Evaluación de causalidad: Realizar la evaluación de la causalidad de todos los ESAVI recibidos que no requieran investigación. (Ver capítulo Evaluación de la causalidad a la vacunación).

Retroalimentación de casos: recibir retroalimentación periódica por parte del CeNSIA de todos los casos reportados en el país.

Envío de información OMS: Enviar todos los casos de ESAVI reportados en México (una vez que se ha hecho el intercambio de información entre las instancias responsables) a la Base de Datos Global de la OMS, a través del centro colaborador “Uppsala Monitoring Centre”.

Retroalimentación a Centros Estatales: Llevar a cabo la retroalimentación de los ESAVIS reportados a los Centros Estatales correspondientes.

Establecer el tipo de Farmacovigilancia: Establecer, con base a la evaluación de riesgos, el tipo de Farmacovigilancia que se deberá realizar en el país para cada una de las vacunas (en el caso de vacunas de recién introducción, el CNFV coordina los estudios observacionales solicitados por el propio CNFV a través de la Comisión de Autorización Sanitaria).

Vinculación intrainstitucional: Realizar la vinculación con las Comisiones correspondiente en COFEPRIS en asuntos de seguridad de las vacunas. De acuerdo a sus competencias en materia estas pueden ser: Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura, Comisión de Operación Sanitaria (CCAYAC) y Comisión de Operación Sanitaria (COS).

Participación en el Comité Nacional de Expertos de ESAVI: El CNFV es miembro permanente en el Comité Nacional de Expertos de ESAVI.

Identificación, cuantificación, evaluación y de riesgos: Se realiza tanto para las vacunas comercializadas en el país como para aquella que se encuentran en investigación clínica (evaluación de seguridad de vacunas en estudios clínicos).

Generación de señales: A partir del análisis de datos generados en la notificación espontánea, evaluación de seguridad en estudios clínicos de vacunas y Farmacovigilancia activa poscomercialización (estudios observacionales), generar señales que permitan elaborar hipótesis sobre un riesgo encontrado en el uso de las vacunas.

Gestión de riesgos: Una vez determinado el riesgo a través de la generación de señales, determinar las medidas necesarias en materia de seguridad de las vacunas y enviarlas a las áreas e instancias respectivas para que se gestionen las medidas propuestas con el objetivo de asegurar que las vacunas comercializadas en el país sigan manteniendo el balance beneficio-riesgo a favor de la salud de la población.

Comunicación de Riesgos: Llevar a cabo la comunicación de los riesgos a todas las áreas involucradas, a través de comunicados, notas informativas, cartas a los médicos, etc.

Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la Vigilancia Epidemiológica. (Diario Oficial de la Federación, 19 de febrero del 2013).
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (Diario Oficial de la Federación, 7 de enero del 2013).
3. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. (Diario Oficial de la Federación, 28 de septiembre del 2012).
4. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), User manual for the revised WHO classification. Switzerland, World Health Organization; 2013.

7. Proceso Operativo de ESAVI

Todo programa de inmunización tiene como propósito proveer protección específica contra algunas infecciones, a través de la vacunación en ciertos grupos de edad en la población. El sistema de vigilancia de ESAVI debe de garantizar la seguridad de las

vacunas, y las personas que estén involucradas con la aplicación de estas, están obligadas a la detección, notificación y seguimiento del ESAVI.

Por tal motivo este capítulo se centra en describir el proceso operativo de un ESAVI.



Diagrama 7.1. Proceso operativo del ESAVI

Detección

Se deben de detectar todos los ESAVI de acuerdo a su tipo: grave y no grave, clusters, los asociados a las vacunas de recién introducción y errores técnicos.

Responsables en la detección de un ESAVI:

- Médicos, enfermeras y personal de salud
 - Que presten servicios de vacunación.
 - De centros de salud, hospitales u otras unidades de salud que atienden a pacientes que presenten un ESAVI.
 - De guarderías y escuelas donde se realicen labores de vacunación.
- Padres que detecten en sus hijos algún ESAVI, previa información por el personal de salud.

Todo trabajador de salud involucrado en el Programa de Vacunación Universal (PVU) debe de proporcionar información a los padres de los niños y a los adultos vacunados sobre el tipo de vacuna que van a recibir, la vía de administración y los ESAVI que podrían ocurrir. Además deben de sugerir algunas medidas paliativas para algunos ESAVI y deben de dar la instrucción de acudir a su unidad de salud más cercana en caso necesario.

Esto permitirá que los padres y otros miembros de la comunidad estén preparados y sepan qué esperar después de la vacunación y poder detectar los ESAVI, particularmente los casos graves.

Clasificación

Posterior a la detección del ESAVI, el personal de salud deberá clasificarlo de acuerdo al tipo, es decir, grave y no grave. Esto es de vital importancia, ya que dependiendo de esta clasificación, será el tiempo en que se tendrá que notificar. Ver capítulo clasificación de ESAVI.

Notificación

Las instituciones y servicios de salud públicos y privados que integran el Sistema Nacional de Salud, están obligados a notificar ESAVI a las instancias correspondientes. Ver capítulo Sistema de Farmacovigilancia de ESAVI.

¿Qué notificar?

Se deben de reportar todos los ESAVI graves y no graves, clusters, los asociados a las vacunas de recién introducción, errores técnicos y eventos que causen preocupación.

¿Cuándo notificar?

Los **ESAVI graves** deberán ser notificados de manera inmediata a las instancias correspondientes para que dentro de las primeras 24 horas se tenga conocimiento hasta el nivel federal.

Los **No Graves** se notificarán a través del SUIVE y con el formato de notificación ESAVI 1 dentro de los primeros siete días de que se tenga conocimiento.

En el caso de que se presenten **tres o más casos semejantes** del mismo lote de la vacuna y en el mismo lugar (cluster), deberán reportarse en un periodo no mayor a 24 horas.

¿A quién notificar?

A la autoridad inmediata superior según la estructura institucional correspondiente. Revisar capítulo Sistema de Farmacovigilancia de ESAVI. Ver flujograma (anexo B.5). En caso de que la notificación no se haga por la vía principal, también puede llevarse a cabo a través del Programa Permanente de

Farmacovigilancia el cual dirige el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). Ver línea punteada del flujograma (anexo B.5).

La notificación se efectuará por la vía más expedita: correo electrónico, correo convencional, vía telefónica, verbal directa o fax.

¿Cómo notificar?

Se deberá notificar el ESAVI **no grave** a través del formato de notificación ESAVI 1 (anexo A.1) y en caso de ESAVI **Graves** se llenará, además, el formato de investigación **ESAVI 2** (anexo A.2).

Investigación

La investigación de caso es la principal acción que se debe de realizar ante un ESAVI grave, clusters y los asociados a las vacunas de recién introducción. Ésta debe de ser iniciada por el responsable del PVU estatal y apoyará el epidemiólogo estatal en coordinación con los niveles inferiores correspondientes.

En algunos casos la investigación puede requerir la participación del CeNSIA, de COFEPRIS (CNFV y CCAyAC) e InDRE.

Los objetivos de la investigación de los ESAVI:

- Identificar la causa y los factores de riesgo.
- Confirmar o establecer un diagnóstico que aclare el evento.
- Documentar el resultado.
- Identificar los datos de la vacuna administrada y determinar el tiempo entre la administración de la vacuna y la aparición de signos y síntomas.
- Examinar el proceso operativo del Programa de Vacunación Universal.
- Determinar si el evento fue único o existen otros relacionados con la misma vacuna en la misma o en diferentes unidades de salud.
- Determinar si eventos similares están ocurriendo en individuos que no están recibiendo la vacuna.

¿Cuáles ESAVI se deben investigar?

- Graves
- Clusters
- Los asociados a las vacunas de recién introducción

¿Quién está encargado de la investigación?

El nivel estatal es el encargado de realizar la investigación, específicamente el responsable de PVU estatal y tendrá el apoyo del epidemiólogo estatal en coordinación con niveles inferiores.

¿Cuándo comenzar con la investigación?

Se comenzará la investigación de forma inmediata o en un plazo no mayor a 24 hrs. El tiempo de la investigación dependerá del caso y de la información que esté disponible.

¿Cómo realizar la investigación?

Los ESAVI deben de ser investigados de forma rápida y completa.

Los datos para la investigación de caso deben de ser recopilados de los pacientes, del personal de salud, de los miembros de la comunidad, de los padres y/o familiares. Para vaciar esta información se debe de utilizar el formato de investigación ESAVI 2 (Anexo A.2) el cual está estructurado para recabar información respecto a: enfermera vacunadora, madre del paciente, médico tratante y aspectos de la red de frío.

Los pasos a seguir son los siguientes:



Diagrama 7.2. Pasos en la investigación

Confirmación

- Revisión del formato de notificación ESAVI 1 y el formato de investigación ESAVI 2.
- En caso de información faltante, obtenerla.
- Identificar otros casos que deban ser incluidos en la investigación

Recolección de datos del paciente y del evento:

- Historia clínica completa:
 - Reacciones similares o alergias.
 - Revisión de la Cartilla Nacional de Vacunación.
 - Antecedentes en familiares de eventos similares.

- Interrogatorio, padecimiento actual y exploración física completa.
- Resultados de laboratorio, gabinete y estudios histopatológicos.
- Diagnósticos finales.
- Notas de seguimiento del caso.
- En caso de defunción, recabar resultados de autopsia.

Recolección de datos de la(s) vacuna(s) administrada(s) y de los servicios de inmunización

- Nombre de la vacuna(s)
- Laboratorio productor
- Lote tanto de la(s) vacuna(s) como del(os) diluyente(s)
- Fecha de caducidad
- Vía de administración
- Condiciones de almacenamiento y transporte de vacunas (red de frío)
- Procedimientos de vacunación

Formular hipótesis

- Formular hipótesis sobre la relación causal a la vacunación

Probar hipótesis

- Realizar el análisis de toda la información recolectada.
- En casos necesarios se contará con el apoyo de los laboratorios (CCAyAC e InDRE).

Concluir la investigación

- Establecer la relación de causalidad final a la vacunación en el Comité Nacional de Expertos de ESAVI a través de la herramienta de evaluación de causalidad. Este comité es la única figura responsable de emitir el dictamen final de aquellos casos que requieren investigación.
- Completar el formato de investigación ESAVI 2 estableciendo la clasificación final
- Tomar acciones correctivas y emitir recomendaciones

Colaboración de los laboratorios para la investigación

México cuenta con dos laboratorios de referencia nacional (CCAyAC e InDRE) para el estudio de la muestra(s) de la vacuna(s) involucrada y muestras biológicas del paciente, respectivamente.

En México la instancia que tiene la atribución de evaluar la calidad de los productos biológicos comercializados en el país, sean de producción nacional o extranjera, es la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC). Las pruebas de laboratorio para la vacuna pueden confirmar si los ESAVI están relacionados a la calidad del producto; sin embargo estos estudios sólo deben de ser solicitados cuando se tiene una clara sospecha de una desviación en la calidad de la vacuna. No deben de ser solicitados de forma rutinaria ni antes de generar una hipótesis del caso.

Los servicios analíticos que presta la CCAyAC tienen como objetivos principales: realizar el control de calidad externo, apoyar el monitoreo de la red de frío y evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los productos que intervienen en el ESAVI.

Para mayor información, consultar el anexo Funciones otras instituciones apartado CCAyAC.

Por otro lado, el InDRE recibe muestras para la identificación de la etiología viral, bacteriana e inmunológica de los ESAVI.

Para mayor información consultar el anexo Funciones otras instituciones apartado InDRE.

Investigación de Clusters

Un cluster es definido como tres o más casos semejantes del mismo lote de la vacuna y en el mismo lugar.

Estos clusters deben de ser reportados en menos de 24 horas y se debe de comenzar la investigación de cada uno de los casos, para esto se deben de llenar los formatos ESAVI 1 y 2 (anexo A.1 y A.2).

A continuación, se propone el siguiente diagrama para identificar las causas del ESAVI en un cluster, realizar una evaluación preliminar del cluster. Posteriormente se tendrá que realizar el estudio individual de los casos y si es necesario, tendrá que ser dictaminado ante el Comité Nacional de Expertos de ESAVI.

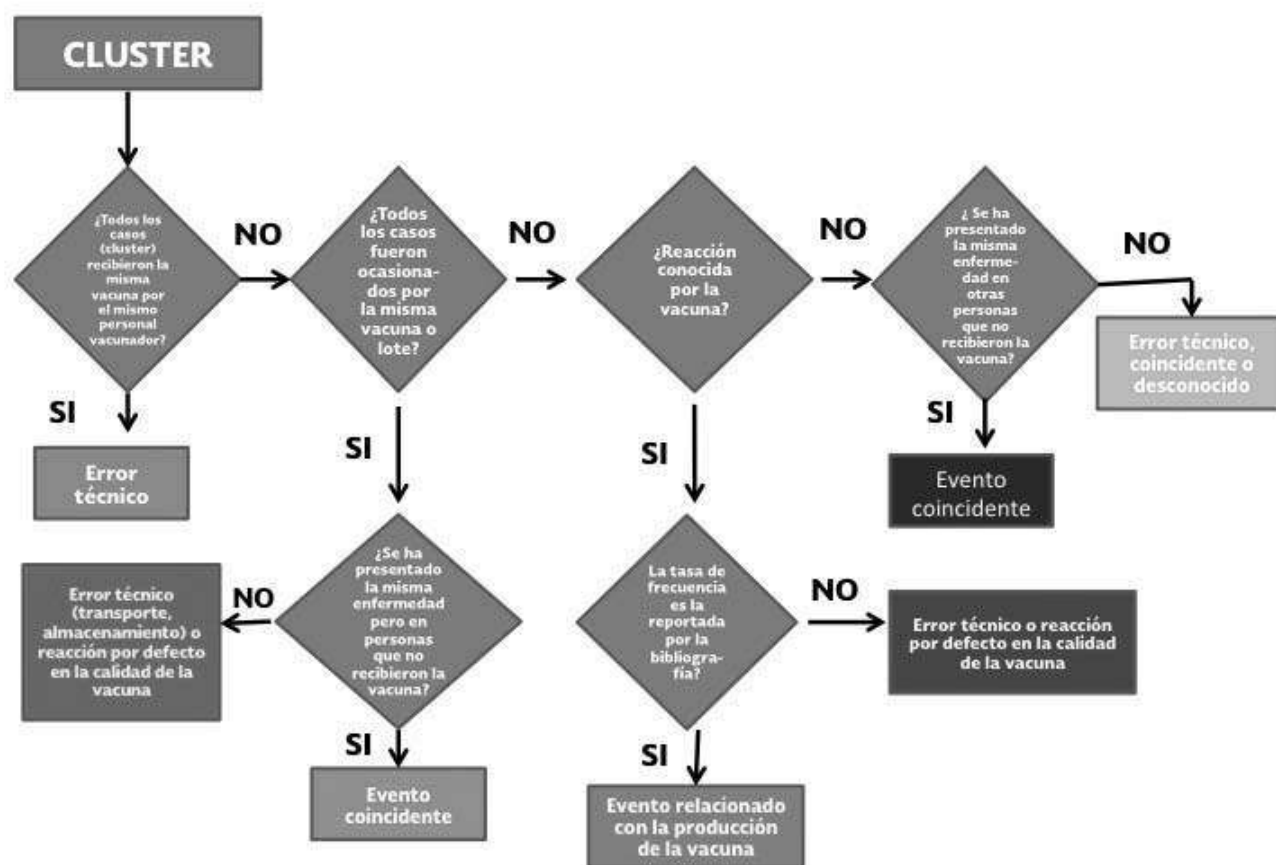


Diagrama 7.3. Pasos en la Identificación de causas de un cluster de ESAVI

Evaluación a la Causalidad

La evaluación de causalidad es el paso concluyente a la investigación. Puede definirse como la revisión sistemática de la información de un ESAVI la cual tiene como propósito ayudar a determinar el nivel de certeza de la asociación ESAVI-vacunación. La clasificación final de causalidad es la siguiente:

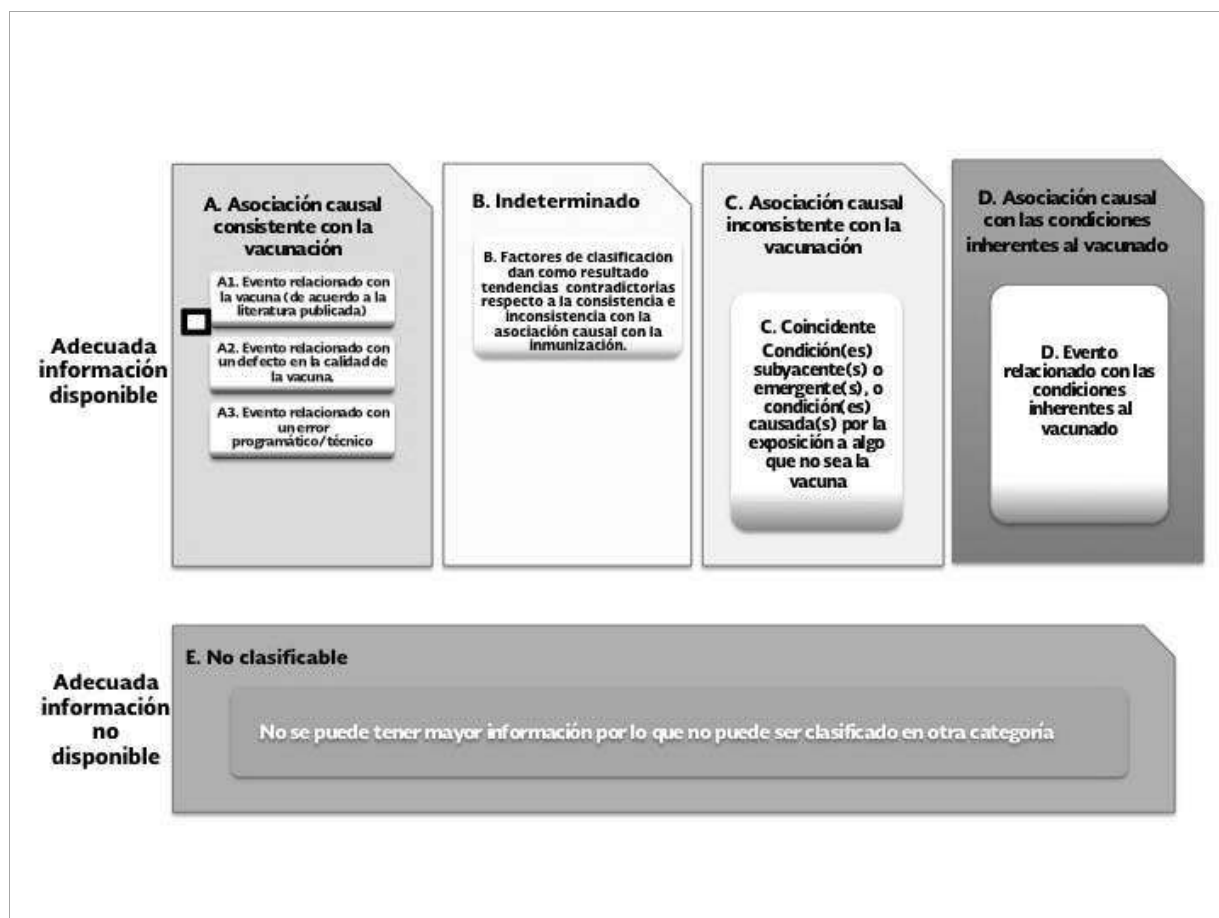


Diagrama 7.4. Clasificación final de causalidad

Para mayor información revisar el capítulo: Evaluación de la Causalidad a la Vacunación.

Seguimiento

Se debe de realizar el seguimiento a los pacientes que se encuentran hospitalizados, que presentaron secuelas, pacientes a quienes les fueron aplicadas dosis incorrectas de vacunas.

Intercambio de información a nivel federal e internacional

Así mismo se realiza el intercambio de información con la Dirección General de Epidemiología (DGE) y con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (COFEPRIS), este último notifica al centro de monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), que es una fundación independiente y centro para el servicio internacional y la investigación científica.

Retroalimentación

La retroalimentación seguirá el flujo contrario al establecido para la notificación del ESAVI.

En caso de ESAVI que requirieron investigación, se emitirá un oficio por parte del CeNSIA donde se especifica el dictamen final emitido por el Comité Nacional de Expertos de ESAVI dirigido al responsable del PVU, quien estará encargado de compartirlo con el epidemiólogo estatal y este a su vez con los niveles inferiores correspondientes.

En caso de ESAVI No Graves la retroalimentación se hará de forma periódica a través de reportes emitidos por CeNSIA al nivel estatal, tanto para el epidemiólogo estatal como para el responsable del PVU. El epidemiólogo estatal será el encargado de difundir la información a los niveles inferiores correspondientes.

Además de esta retroalimentación el CeNSIA compartirá las estadísticas nacionales de ESAVI recibidos anualmente en reuniones con el PVU.

A lo largo de todo el proceso operativo de ESAVI, los participantes mantendrán la confidencialidad sobre la información del caso, del producto involucrado y del fabricante.

Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la Vigilancia Epidemiológica. (Diario Oficial de la Federación, 19 de febrero del 2013).
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (Diario Oficial de la Federación, 7 de enero del 2013).
3. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. (Diario Oficial de la Federación, 28 de septiembre del 2012).
4. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), User manual for the revised WHO classification. Switzerland, World Health Organization; 2013.

8. Evaluación de la Causalidad a la Vacunación

La causalidad² se define como la relación entre dos eventos (la causa y el efecto), donde el segundo evento (efecto) es una consecuencia del primero (causa).

La evaluación de la causalidad es la revisión sistemática de la información de un ESAVI y tiene como propósito determinar el nivel de certeza de una asociación.

Existen muchos factores que intervienen en la evaluación de causalidad de un ESAVI, por ejemplo, las vacunas a menudo son administradas a niños en edades en que muchas enfermedades propias de la edad se hacen evidentes; las vacunas que son administradas en adultos también pueden coincidir con un factor de riesgo totalmente distinto al propio del evento. El hecho de que un ESAVI ocurra en un plazo razonable (temporalidad) tras administrar la vacuna, no es un indicio automático de que la vacuna causó o contribuyó al suceso. Por tanto, es necesario contemplar todos los riesgos a los que está expuesto el vacunado.

La calidad en la evaluación de causalidad también es dependiente de los siguientes factores:

- La eficacia del sistema de notificación: calidad de la notificación y del seguimiento en la investigación.
- Disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo toda la investigación y seguimiento de los casos.
- Calidad en el proceso de evaluación de causalidad, que incluye el acceso a la información científica y técnica apropiada, así como el personal capacitado y actualizado.

² Una causa directa es un factor que, de estar ausente, el efecto no ocurriría (causa necesaria). Algunas veces, existen múltiples factores que pueden precipitar o funcionar como factores complementarios para que ocurra el efecto (evento).

De acuerdo a las funciones establecidas en el capítulo Sistema de Farmacovigilancia de ESAVI, es al nivel estatal a quien le corresponde realizar esta evaluación con la información recabada hasta el momento.

Al presentarse un ESAVI, inmediatamente se da por hecho que hay una relación con la vacuna administrada. La evaluación de causalidad a la vacunación permite evitar concluir automática y equivocadamente que *“el evento ocurrió después de la vacunación, por lo tanto ocurrió debido a la vacunación”*.

La evaluación de causalidad se llevará a cabo para todos los ESAVI reportados, graves y no graves. Cuando se lleva a cabo la investigación de un cluster (tres o más casos semejantes del mismo lote de la vacuna y en el mismo lugar), cada caso debe investigarse de manera independiente y posteriormente hacer la integración de la información de todos los casos.

La OMS ha establecido lineamientos para evaluación de causalidad de medicamentos y vacunas. En clasificaciones de años anteriores, no se diferenciaba un proceso distinto para el caso de vacunas y la evaluación de causalidad era respecto a la vacuna o medicamento.

La determinación de causalidad se basa en un trabajo “The Environment and disease: association or causation?” establecido en el año de 1995 por Austin Bradford Hill. En este trabajo se establecen criterios para la evaluación de causalidad los cuales permiten delinear las condiciones mínimas necesarias para establecer una relación causal entre dos elementos. Los criterios de Bradford son los siguientes:

Relación temporal: la exposición a la vacuna debe preceder al ESAVI. Si se cree que el factor “A” es causa de un evento, por lo tanto el factor “A” debe siempre preceder la ocurrencia del evento. Este es el único criterio absolutamente esencial para la relación de causalidad.

Plausibilidad Biológica: la asociación debe ser compatible con las teorías existentes y el conocimiento relacionado al mecanismo de acción de la vacuna.

Fuerza de asociación: la asociación debe ser estadísticamente significativa para demostrar que el evento no ocurrió como una simple casualidad. Cuanto más fuerte es la asociación, es más probable que haya una relación causal.

Consistencia de la asociación: la asociación es consistente cuando los resultados se replican en estudios con diferentes contextos, entre distintas poblaciones y utilizando distintos métodos.

Especificidad: La vacuna es la única fuente causante del evento y puede ser demostrado.

Pruebas concluyentes de que la vacuna causó el evento: pruebas clínicas o de laboratorio que confirman que la vacuna causó el evento. Este criterio es más frecuente en vacunas vivas atenuadas.

Explicaciones alternativas: en la evaluación de causalidad se deben considerar todas aquellas explicaciones etiológicas alternativas razonables.

Evidencia previa de que la vacuna en cuestión, puede causar un evento similar: el concepto de “readministración” es comúnmente utilizado en la evaluación de causalidad de los medicamentos, aunque también ha sido de gran ayuda en ciertas consideraciones en las vacunas (por ejemplo, el Síndrome de Guillian-Barré puede presentarse en 3 ocasiones distintas al administrar la vacuna contra tétanos a un mismo individuo a pocas semanas de aplicarla).

Relación dosis-respuesta: la evidencia de que el aumento en la exposición aumenta el riesgo de que se presente el evento, apoya la sugerencia de una relación causal. Sin embargo, hay que considerar que en el caso de vacunas, la dosis y la frecuencia permanecen fijas.

En la actualidad, la OMS cuenta con una herramienta para la evaluación de causalidad específica para ESAVI. En dicha herramienta, la evaluación de causalidad permite determinar el nivel de certeza de la asociación existente entre las 2 variables, el ESAVI y la

“vacunación” (entendiéndose que comienza desde la producción de la vacuna hasta la aplicación de esta). Anteriormente la evaluación de causalidad se determinaba solo respecto a la vacuna y sus componentes. Actualmente ha sido modificada en algunos aspectos con el objetivo de mejorar la comprensión de la clasificación de causalidad y para adaptarla a las necesidades de información sobre ESAVI en México.

A continuación se enlistan los pasos que integran la evaluación de la causalidad.



Diagrama 8.1. Pasos en la evaluación de causalidad

Paso 1. Elegibilidad

El objetivo de este paso es determinar los criterios mínimos de los ESAVI para la evaluación de causalidad. En este paso se debe, confirmar si la vacuna fue aplicada antes de que ocurriera el ESAVI, obtener toda la información referente a las vacunas aplicadas, establecer un diagnóstico válido utilizando definiciones de caso estandarizadas de la literatura médica, guías nacionales o pueden adoptarse las definiciones de caso de “Brighton Collaboration”. Gran parte de esta información ya se cuenta en los registros recabados en la investigación, como son el formato de notificación e investigación, historia clínica, entre otros.

A continuación, se detallan los pasos de elegibilidad:

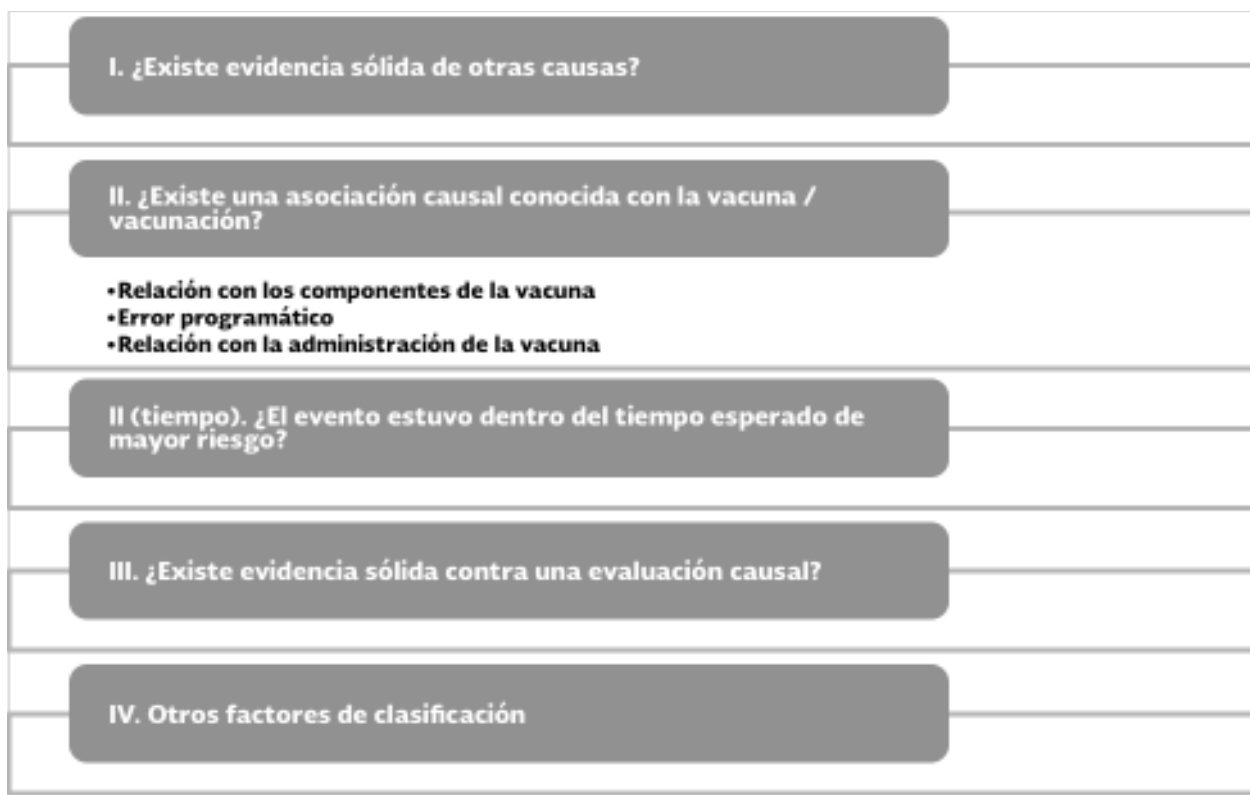


Diagrama 8.3. Síntesis de la lista de verificación
Ver anexo B.1, paso 2 (lista de verificación).

Paso 3. Algoritmo

Posibilita una tendencia sobre la causalidad con la información de la lista de verificación recabada en el paso 2. Tiene por objetivo permitir al personal evaluador centrar de manera lógica las observaciones de los pasos anteriores para llegar a una conclusión apropiada, mediante una guía al experto evaluador en el proceso lógico deductivo de la relación causal. Como resultado, el enfoque del algoritmo posibilita el determinar si el ESAVI podría ser consistente o inconsistente con la vacunación, con las condiciones inherentes del vacunado, indeterminado o inclasificable. Al revisar el algoritmo (ver anexo B.1, paso 3) podemos observar que sigue una secuencia lógica y las conclusiones pueden ser: causal consistente con la vacunación, causal inconsistente con la vacunación, indeterminado, causal con las condiciones inherentes con el vacunado e inclasificable.

Cabe resaltar que la línea punteada marca una ruta obligatoria a seguirse en el algoritmo antes de llegar a la clasificación final.

Paso 4. Clasificación

Este paso nos permite dar una interpretación más precisa sobre el algoritmo y concluir con el resultado final de la relación causal.

Categorizar la asociación del ESAVI con la vacunación de acuerdo a la siguiente clasificación.

A. Asociación causal consistente con la vacunación

A.1 Evento relacionado con la vacuna.

Estos eventos están basados en la respuesta inmune que genera el vacunado a través de la interacción entre los antígenos de la vacuna, adyuvante (si está presente), células presentadoras de antígeno linfocitos y citosinas. Estas interacciones pueden dar como resultado reacciones adversas leves y

comunes como son: fiebre, dolor, inflamación y enrojecimiento en la extremidad.

La respuesta inflamatoria está limitada para que estas reacciones sean de corta duración, pero en muy pocas ocasiones la respuesta inmunitaria a los componentes de la vacuna puede resultar en un reacción adversa grave y de mayor duración (y aún más raro esta respuesta puede causar una reacción alérgica potencialmente mortal).

Es importante mencionar que en esta subclasificación las reacciones presentadas también pueden darnos un indicio de una predisposición en los pacientes a otros eventos que no se producirían en la mayoría de los vacunados. Un ejemplo de ello es la fiebre, que en la mayoría de los vacunados es común, de corta duración y no hay reacciones asociadas a ella; sin embargo, en niños vacunados con un trastorno convulsivo subyacente o en lactantes con una tendencia a sufrir convulsiones febriles, la fiebre que se presenta como un ESAVI que puede desencadenar una crisis, en estas situaciones, las convulsiones fueron resultado tanto de las propiedades de la vacuna que causó la fiebre y a factores subyacentes del vacunado. Generalmente estos son eventos esperados de acuerdo a la literatura publicada (información de referencia del producto).

A.2 Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna. Los problemas de calidad del producto pueden originar un ESAVI. Ejemplo: reacciones locales por la cantidad de adyuvante presente en la vacuna, partículas suspendidas, contaminación microbiana, etc.

A.3 Evento relacionado con un error en la inmunización (errores programáticos/técnicos). Eventos que son causados por error en el transporte, almacenamiento, manejo, prescripción o administración de una vacuna. Ejemplos: infección en el sitio de aplicación por un vial multidosis contaminado (contaminación no debida a calidad), sobredosisificación o megadosis de vacunas, aplicación de medicamentos en lugar de vacunas, ignorar contraindicaciones, aplicación de vacunas fuera de los rangos normados para la edad, aplicar misma vacuna en una persona que ya

experimentó una reacción grave anteriormente con la misma vacuna. La naturaleza de estos eventos permite que éstos sean prevenibles a través de la capacitación continua y seguimiento de las guías existentes en los puntos donde pudieran originarse estos eventos.

B. Indeterminado

Factores de clasificación que dan como resultado tendencias contradictorias respecto a la consistencia e inconsistencia con la asociación causal con la vacunación. En este caso la relación temporal es consistente pero no existe evidencia definitiva de que la vacunación sea la única causa del evento. Si posteriormente se cuenta con mayor información, la clasificación puede moverse a las categorías: consistente con la vacunación, inconsistente con la vacunación o relacionado con las condiciones inherentes del vacunado.

C. Asociación causal inconsistente con la vacunación

Coincidente. Condición(es) subyacente(s) o emergente(s), o condición(es) causada(s) por factores externos distintos a la vacunación. Ejemplo: Un niño presenta cianosis y flacidez general tras la administración de aplicación simultánea de vacunas, muere y la autopsia revela tetralogía de Fallot y estenosis pulmonar.

D. Asociación causal con las condiciones inherentes al vacunado.

Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado. Ejemplo: síncope, ansiedad por la vacunación, reacciones vasovagales, hiperventilación, etc.

E. Inclasificable

No hay información suficiente y adecuada para clasificar en los puntos A, B, C o D. La diferencia con un evento “Indeterminado” es que en un “Inclasificable” ya no puede obtenerse mayor información para clasificarlo de manera definitiva.

Revisar anexo B.1, paso 4 (clasificación). y marcar con (✓) las casillas correspondientes.

Por último y de acuerdo a la pregunta planteada en el paso 1, debemos concluir con lo siguiente:

Con la evidencia disponible, podemos concluir que la clasificación de causalidad con respecto a la vacunación es _____ porque: _____.

Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la Vigilancia Epidemiológica. (Diario Oficial de la Federación, 19 de febrero del 2013).
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (Diario Oficial de la Federación, 7 de enero del 2013).
3. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. (Diario Oficial de la Federación, 28 de septiembre del 2012).
4. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), User manual for the revised WHO classification. Switzerland, World Health Organization; 2013.
5. Patrick Zubber. Evaluación de la causalidad de ESAVI. En: Taller en Vacunación Segura. Colombia: World Health Organization; 2013.
6. Bradford Hill A. The Environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med 1965; 58, 295-300.

9. Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) por tipo de Vacuna

Introducción

La vacunación es un procedimiento que conlleva algunos riesgos y grandes beneficios inherentes y probados. Son conocidos los eventos más comunes asociados a la administración de biológicos, sin embargo, cada individuo puede reaccionar de manera diferente; por lo que se debe de informar plenamente sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación.

La expresión de un ESAVI no es un diagnóstico clínico, el vocablo se refiere a cualquier evento clínico que se presenta luego de la vacunación, es un término operativo empleado para la investigación de un evento clínico e identificar su origen, determinando si tiene relación con la vacuna recibida. En este sentido se puede hablar de que cuadros posteriores a la vacunación como la presencia de eritema, edema, dolor, cefalea o situaciones más complejas como síndrome de muerte infantil, Síndrome de Guillain-Barré o anafilaxia y se deben denominar: eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

Por otra parte, la presencia de un ESAVI tiene una relación temporal entre la vacunación y la presentación del cuadro clínico, sin embargo no necesariamente involucra una relación causal entre la vacunación y el evento clínico.

Existen elementos relacionados a la vacunación que están involucrados en la incidencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización estos son: relacionados con la propia vacuna, con los insumos, con la técnica de aplicación o con la vía de administración.

Elementos relacionados con la vacuna: Algunos componentes específicos de las vacunas, por ejemplo ciertos conservadores o adyuvantes, se relacionan con mayor número de eventos locales. La incidencia de algunos

eventos también se asocia al tipo de cepa que se emplea o a la dosis de la vacuna que se administra.

La técnica y los procedimientos de conservación de la vacuna también están implicados, esto en relación a la red de frío tanto en transporte como almacenamiento, también pueden contribuir a la incidencia de eventos, por ejemplo, el mantener la vacuna a temperatura más bajas de lo estipulado por el empleo de paquetes refrigerantes con gel, no controlar y registrar la temperatura de los biológicos, podrían ocasionar mayores eventos locales en el sujeto vacunado.

Elementos relacionados con insumos:

Emplear los insumos inadecuados, por error, para la aplicación de biológico, puede contribuir a la aparición de eventos. Por ejemplo, utilizar una aguja de mayor calibre al que corresponde, puede provocar incremento en la aparición de eventos locales; utilizar sustancias irritantes en la piel para realizar la asepsia, equivocarse al aplicar un medicamento en lugar de una vacuna, reutilizar agujas para la administración de vacuna, usar jeringas caducas o que no se asegure su esterilidad, emplear vacuna o diluyente contaminado, emplear vacunas con liofilizado más allá del tiempo indicado de uso.

Elementos relacionados con la técnica de aplicación:

Aquí se engloban los procedimientos empleados para la reconstitución de la vacuna, la forma de realizar la asepsia, cómo se prepara la vacuna antes de la aplicación, la profundidad de la aplicación, entre otros. Algunos eventos se asocian a los errores en la aplicación de la vacuna, por lo que la capacitación en las técnicas es fundamental para evitarlos. Las vacunas que contienen adyuvantes (por ej.: las vacunas DPT, Td, contra Hepatitis B, absorbidas en aluminio) deben inyectarse en la profundidad de la masa muscular. Estas vacunas no deben administrarse por vía subcutánea ni intradérmica ya que pueden producir irritación, inflamación, formación de granulomas y necrosis en el sitio de inyección. Por este motivo las agujas empleadas para inyecciones intramusculares (IM) deben tener el largo suficiente para llegar a la masa muscular.

Elementos relacionados con la vía de administración:

Como parte de la técnica de aplicación se encuentra la vía de administración. La elección del sitio adecuado y la administración apropiada para la edad y las características del sujeto, ayudan a evitar eventos; por ejemplo ninguna vacuna se aplica por vía intravenosa ni en la región glútea. La mayoría de las vacunas se aplican de forma inyectada, algunas por vía oral, en este sentido es fundamental que se capacite al personal vacunador en reconocer físicamente las diferentes vacunas que se emplean y sus vías de administración.

Otros factores asociados a la aparición de eventos, son: las características del individuo vacunado, por ejemplo, en el caso de las personas que padecen inmunodeficiencias no diagnosticadas antes de la aplicación de vacunas vivas atenuadas; o las personas en quienes se les administra medicamentos que

producen inmunosupresión, lo que puede provocar eventos. La aplicación de hielo, fomentos, u otras sustancias o el hecho de dar masaje en el sitio de aplicación de la vacuna, también contribuyen a la aparición de eventos. La adecuada información y comunicación ayuda a evitar este tipo de errores.

Por otro lado se encuentran los factores inherentes al personal que aplica la vacuna, por cuestiones de carga de trabajo, psicológicas o biológicas (enfermedad) se originan errores; la oportuna gerencia y capacitación del personal contribuyen a evitarlos.

La siguiente tabla resume aquellas reacciones relacionadas con errores comunes en la inmunización.

Tabla 9.1. Reacciones relacionadas a errores comunes en la inmunización

Error en la inmunización		Reacción relacionada
Error en el manejo de la vacuna	Exposición de la vacuna a altas o bajas temperaturas da como resultado un transporte, almacenamiento y manejo inapropiado (y de los diluyentes en su caso)	Reacciones locales o sistémicas debidas a cambios en la naturaleza física de la vacuna, tales como aglutinación de excipientes a base de aluminio en vacunas sensibles a congelación
	Uso de la vacuna después de la fecha de caducidad	Falla en la protección específica como resultado de la pérdida de potencia
Error en la prescripción de la vacuna o no adherencia en las recomendaciones de uso	Falla a la adherencia en las contraindicaciones	Anafilaxia, infecciones diseminadas con vacunas vivas atenuadas, poliomielitis paralítica asociada a la vacunación
	Falla a la adherencia en la indicación o prescripción de la vacuna (dosis o esquema)	Reacciones sistémicas y/o locales, neurológicas, musculares, vasculares o lesiones óseas debidas a una incorrecta zona de inyección, equipo utilizado o técnica.
Error en la administración	Uso de un diluyente incorrecto o aplicación de un producto que no sea la vacuna prevista	Falla en la vacunación debido a diluyentes incorrectos. Reacciones debidas a las propiedades inherentes de todo aquello que se administra distinto a la vacuna y diluyentes previstos.
	Técnica estéril incorrecta o procedimiento inadecuado con viales multidosis	Infección en el sitio de aplicación y más allá de este sitio.

Como se ha mencionado, los eventos adversos están relacionados con el tipo de cepa del que está hecha la vacuna, los aditivos que contenga, la dosis, la edad y la técnica de aplicación de la vacuna.

Consideraciones:

- La presencia de eventos clínicos graves relacionados causalmente a las vacunas, es rara.
- La aplicación de vacunas son en mayor número de dosis a los niños menores de cinco años, ya que tienen mayor riesgo de morir por distintas enfermedades prevenibles por vacunación. Por lo que el conocimiento y la investigación de los ESAVI es de suma importancia.

Para determinar si un evento relacionado con una vacuna es común o muy raro, se toma en cuenta la frecuencia del ESAVI.

En la clasificación de los Criterios CIOSM (en inglés, acrónimo de Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, entidad en la esfera de la Organización Mundial de la Salud) de la clasificación de las RAM (Reacciones Adversas Medicamentosas), se describe una escala que clasifica la frecuencia con la que se producen los eventos relacionados con un medicamento, la frecuencia tiene relación con el número de dosis administradas, el número de sujetos inmunizados o las dosis de vacuna distribuida, y se desglosa a continuación:

Tabla 9.2. Clasificación de eventos de acuerdo a la frecuencia de aparición

Criterios CIOSM de clasificación de las RAM	
Frecuencia	Significado
Muy frecuente o muy común	Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso por cada 10 pacientes (1/10) que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente o común	Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1 caso por cada 100 pacientes (1/100) pero menor que 1/10. Se expresa $\geq 1/100$ ($\geq 1\%$) y $< 1/10$ ($< 10\%$)
Infrecuente (poco frecuente) o poco común	Se producen con una frecuencia mayor o igual a un caso por cada mil pacientes (1/1,000) pero menor de 1/100. Se expresa $\geq 1/1,000$ ($\geq 0.1\%$) y $< 1/100$ ($< 1\%$)
Rara	Se producen con una frecuencia mayor o igual a un caso por cada diez mil pacientes (1/10,000) pero menor que 1/1,000. Se expresa $\geq 1/10,000$ ($\geq 0.01\%$) y $< 1/1,000$ ($< 0.1\%$)
Muy rara	Se producen con una frecuencia menor de un caso por cada diez mil pacientes (1/10,000). Se expresa $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$)

La anterior clasificación es empleada también para determinar la frecuencia de eventos en biológicos.

A continuación se analizan las características de ocurrencia de eventos adversos después de la inmunización por tipo de biológico.

9.1 ESAVI por vacuna BCG (contra Tuberculosis)

Vacunas disponibles

La vacuna BCG es una preparación de bacterias vivas atenuadas derivadas de un cultivo de Bacilos de Calmette y Guérin (*Mycobacterium bovis*). Previene las formas graves de tuberculosis, diseminada (miliar) y la meníngea. Se aplica por vía intradérmica estricta en región deltoidea del brazo derecho al nacimiento. Las vacunas que están autorizadas en México son las siguientes:

Tabla 9.1.1. Cepas contra BCG autorizadas en México

Cepa vacunal	Concentración de Antígenos/0.1mL	Fabricante	Excipientes
Danese 1331	$\geq 2 \times 10^5$ UFC/0.1 mL $\leq 8 \times 10^5$ UFC/0.1 mL	Dinamarca	Las vacunas actuales son liofilizadas y contienen: Glutamato de sodio en polvo, como agente estabilizador. El disolvente que se compone de: sulfato de magnesio heptahidratado, fosfato dipotásico, ácido cítrico monohidratado, monohidrato de L-asparagina, citrato de amonio férrico, glicerol 85% y agua estéril.
Tokio 172	$\geq 2 \times 10^5$ UFC/0.1 mL $\leq 3 \times 10^6$ UFC/0.1 mL	Japón	
Moscow	$\geq 1 \times 10^5$ UFC/0.1 mL $\leq 33 \times 10^5$ UFC/0.1 mL	India	

Otras cepas que se emplean en el mundo son la Glaxo 1077, Semilla Mérieux, la cepa Francesa 1173P2 y la cepa Montreal. La cepa original BCG de *Mycobacterium bovis* se deriva de múltiples pasajes de la de tipo salvaje *M. bovis*.

Debido a la dificultad en la técnica de aplicación de la vacuna, se requiere que el personal vacunador reciba una capacitación adecuada.

A nivel mundial cerca de 100 millones de recién nacidos son vacunados cada año; el uso

extendido de la vacuna ha reportado pocos ESAVI. Para poder distinguir si un evento grave es asociado a la vacuna (como la enfermedad generalizada por BCG) de otras formas de enfermedad micobacteriana, el diagnóstico puede depender del cultivo del BCG de *M. bovis*.

El tiempo en el cual se pueden presentar eventos asociados a la vacunación con BCG, es decir, la temporalidad, es hasta de 12 meses posteriores a la administración del biológico.

Uno de los factores importantes que se ha relacionado en la incidencia de eventos adversos locales después de la vacunación con BCG es el tipo de cepa, se conoce que el perfil de reactogenicidad es distinto dependiendo del tipo: las cepas Pasteur 1173 P2 y danesa 1331 han demostrado provocar más eventos adversos que las cepas Glaxo 1077, Tokio 172-1, o Moreau RDJ.

La concentración de partículas vivas en las vacunas varía entre 50,000 a 3 millones por dosis, de acuerdo con las cepas.

También las reacciones son dependientes de la edad y de la dosis, entre más joven es el paciente y cuanto mayor sea la dosis, mayor es la probabilidad de que se produzca un evento.

ESAVI:

Aproximadamente del 90 al 95% de las personas vacunadas con la BCG presentan una lesión local específica que evoluciona lentamente pasando por diferentes estadios: nódulo eritematoso, pústula (absceso), costra y úlcera para finalmente quedar en el sitio de inoculación una cicatriz, todo el proceso suele resolverse entre 10 a 12 semanas.

1. Evolución habitual. La evolución habitual, desde el momento de la aplicación, en un paciente vacunado con BCG, es la siguiente:

- Al aplicar la vacuna aparece una pápula edematosa que permanece de 15 a 30 minutos. El observar la pápula refleja una correcta inyección intradérmica.
- En 2 a 3 semanas aparece una mácula (mancha roja) que se puede endurecer al cabo de la tercera y cuarta semanas.
- Entre la cuarta y sexta semanas aparece un nódulo eritematoso en el sitio de aplicación, que puede aumentar en 1 a 2 semanas más.
- Puede desarrollarse un absceso y formarse una pequeña úlcera que deja escapar serosidad. Dicha lesión debe ser lavada con agua y jabón durante el baño, no requiere la aplicación de soluciones antisépticas ni de manipulación.

- Entre la sexta y 12ª semanas aparece la costra que posteriormente se desprenderá dejando una cicatriz queloide, generalmente menor a 10 mm de diámetro, pero que dependerá de la piel de cada niño y perdura toda la vida. Esta cicatriz está ausente en 10-20% de los vacunados, sin que se correlacione con la falta de protección, por lo que no es una indicación de revacunación. Sin embargo, hay niños que no presentan una cicatriz después de una reacción local inicial (a esto se le llama “reacción abortiva”), y deben distinguirse de los que no tienen reacción local en absoluto.

Cuando el nódulo aparece antes del décimo día después de la vacunación o el tamaño de la úlcera es mayor, se debe considerar y descartar que se trate de una primoinfección, es decir, descartar enfermedad tuberculosa, en individuos que reciben la vacuna tardíamente también es importante el seguimiento de las características de la lesión para detectar e investigar oportunamente cualquier evolución anormal.

1) Linfadenitis. Es el agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales ipsilaterales al sitio de aplicación de la vacuna BCG. En su curso natural, la linfadenitis por BCG puede tener regresión espontánea o puede haber agrandamiento progresivo y convertirse en supurativa.

Existen dos formas de linfadenitis por vacuna de BCG: a) la linfadenitis simple o no supurativa, que por lo general se soluciona espontáneamente en semanas; y b) la linfadenitis supurativa por BCG, la cual se distingue por presencia de inflamación fluctuante, edema y eritema en la piel subyacente.

El término de linfadenitis por BCG se utiliza para los casos en que los ganglios linfáticos se han agrandado lo suficiente como para ser fácilmente palpables y provoquen preocupación a los padres.

Después de la inyección intradérmica, el BCG se multiplica rápidamente en el sitio de la inoculación y es transportado a

través de los vasos linfáticos a los ganglios regionales; puede haber diseminación hematológica del BCG, lo que resulta en la creación de pequeños focos en diferentes órganos.

La linfadenitis por BCG puede desarrollarse dos semanas después de la vacunación, sin embargo, la mayor parte de los casos aparecen dentro de seis meses, y casi todos los casos ocurren dentro de los 24 meses después de la vacunación. Los ganglios axilares ipsilaterales están involucrados en más del 95% de los casos, los ganglios supraclaviculares o cervicales en ocasiones puede ser afectados de forma aislada o en asociación con otros ganglios axilares agrandados. En la mayoría de los casos sólo uno o dos ganglios linfáticos son palpables, pero puede ocurrir que varios ganglios lo sean.

La diferencia con la adenitis piógena es que en la linfadenitis por BCG no hay fiebre, dolor, y otros síntomas constitucionales.

La linfadenitis por BCG se produce con una frecuencia que varía mucho dependiendo de la vacuna y del sujeto vacunado, los factores que influyen relacionados a la vacuna son:

- La virulencia residual de la cepa de BCG. Algunas cepas son más reactogénicas que otras, como se mencionó en líneas previas.
- La viabilidad (la proporción de bacilos vivos y muertos) del producto final.
- La dosis de la vacuna.

Los factores relacionados con el sujeto vacunado son:

- La edad de vacunación. La vacuna BCG administrada durante el período neonatal se asocia con mayor riesgo de linfadenitis. Sin embargo en estudios con mayor número de muestras se observa que la incidencia de eventos adversos (en general) es menor en los niños menores de 12 meses de edad, con una diferencia marcada en niños de 29 a 92 días.

- La respuesta inmunológica a la vacunas. Estados de inmunodeficiencia graves como la inmunodeficiencia combinada grave y el SIDA se asocian con una mayor incidencia de eventos locales así como de infección sistémica diseminada por BCG, después de la vacunación. Existe riesgo de complicaciones relacionadas con BCG incluso en pacientes asintomáticos con infección por el VIH, pero las reacciones son generalmente leves y el riesgo no compensa los beneficios de la vacuna BCG en los niños con alto riesgo de tuberculosis.
- Las características de la población receptora. Éstas también pueden ser determinantes importantes del riesgo. Esto podría explicar las diferencias en la incidencia de linfadenitis por BCG en diferentes países. La habilidad de la persona que aplica la vacuna por vía intradérmica, se ha encontrado que es un determinante significativo del riesgo.

Tabla 9.1.2. Diagnóstico de linfadenitis supurativa por BCG

Diagnóstico de linfadenitis por BCG

- Agrandamiento de ganglios linfáticos axilares de forma aislada (o supraclaviculares/cervicales).
- Historia de la vacunación BCG en el mismo lado que los ganglios linfáticos.
- Falta de sensibilidad, incremento de la temperatura o de inflamación.
- Ausencia de fiebre y otros síntomas constitucionales.
- La radiografía de tórax, la reacción de Mantoux, y los análisis hematológicos no son útiles. La punción por aspiración con aguja corrobora el diagnóstico clínico en los casos dudosos.

1.1 Linfadenitis simple o no supurativa.

Ocurre entre el 1 y 6 % de los vacunados, desde 2 semanas hasta 6 meses después de la vacunación. Las localizaciones pueden ser axilar o cervical. Hay crecimiento de los nódulos linfáticos regionales de más de un centímetro de diámetro, no hay supuración ni eritema.

La recuperación de la linfadenitis simple o no supurativa suele ser espontánea y de acuerdo con los estudios realizados la curación de la lesión no se modifica con el tratamiento.

La supuración se puede desarrollar en 30% a 80% de los casos de linfadenitis por BCG.

1.2 Linfadenitis supurativa local, regional y abscesos.

Se presenta en 387 casos por millón de personas vacunadas (25 a 387 casos por un millón de dosis, existen revisiones que mencionan tasas que oscilan de 100 a 1000 por un millón de dosis; representa de 0.03% al 0.05% de los vacunados). La frecuencia de abscesos se ha observado en algunos estudios ser de 25/1000 y otros la marcan por debajo de 1/1000, puede oscilar el diámetro entre 11 y 20 mm en el 95% de los casos.

La linfadenitis supurativa aparece dentro de los siguientes cinco a seis meses posteriores a la vacunación y persiste por varias semanas. Ocurre cuando la inoculación de BCG se hace de forma subcutánea, o la dosis es mayor que la indicada.

Los ganglios linfáticos afectados se pueden ampliar y desarrollar progresivamente supuración, con aparición de fluctuaciones en la inflamación con eritema y edema en la piel. Una vez que la supuración ocurre, hay descarga espontánea y la formación de senos⁴. La curación se produce con el tiempo a través de la cicatrización y cierre del seno, el proceso toma varios meses.

Deben ser valoradas por el especialista, la linfadenitis regional que se presenta en los primeros 2 meses, la presencia de adenopatías mayores de 3cm de diámetro y las lesiones que persisten más de 6 meses o están fistulizadas.

El tratamiento de la linfadenitis por BCG es controvertido. Las formas no supurativas se resuelven solas y no tienen efectos negativos, la forma supurativa se asocia con una evolución larga y desagradable. Se han utilizado antibióticos como la eritromicina oral y drogas antituberculosas como la isoniazida y la rifampicina; sin embargo, ensayos controlados sugieren que estos fármacos no reducen el riesgo de supuración ni acortan la duración del padecimiento. Dado que la linfadenitis no supurativa es una condición benigna y las drogas no alteran su curso, pero pueden tener efectos adversos, todo lo que se requiere es dar seguimiento expectante, no necesita tratamiento alguno ya que se resuelve espontáneamente.

Una vez que se ha producido la supuración, el objetivo del tratamiento debe ser favorecer la resolución, así como prevenir la descarga espontánea y la formación del seno.

En la linfadenitis supurativa por BCG se presenta perforación espontánea con la formación de los senos, lo cual puede persistir durante varios meses, se recomienda la aspiración con aguja para prevenir esta complicación y acortar la duración. La aspiración es efectiva pero pueden ser necesarias aspiraciones repetidas en algunos pacientes. Algunos autores recomiendan la inyección de isoniazida de forma local después de la aspiración con aguja, inclusive si hay ganglios linfáticos adheridos o fistulizados, se pueden drenar y aplicar tratamiento local antituberculoso.

La escisión quirúrgica definitivamente no es recomendable para los casos de linfadenitis por BCG no supurativa, está recomendada en los casos de linfadenitis supurativa que ha fallado a la aspiración por aguja, o en ganglios multiloculados, que se encuentren fijos o cuando los ganglios linfáticos supurados han formado senos. Agregar fármacos antituberculosos después de la escisión quirúrgica no ofrece beneficio y no se recomienda.

⁴ Seno: conducto o cavidad hueca, espacio o cavidad hueca.

No obstante, se menciona que en pacientes inmunocomprometidos en los que existe el riesgo de enfermedad diseminada, se requiere quimioprofilaxis con antifímicos, considerando siempre las interacciones con otros fármacos que tome el paciente.

Tabla 9.1.3. Tratamiento de la linfadenitis supurativa por BCG

Tratamiento de la linfadenitis por BCG
Médico • No utilizar antibióticos, como la eritromicina. • Los medicamentos antituberculosos orales también son inefectivos. • Riesgo de reacciones adversas a los medicamentos.
Aspiración con aguja • Recomendado para linfadenitis supurativa por BCG. • Evita la descarga y complicaciones asociadas. • Acorta el tiempo de curación. • Es segura.
La escisión quirúrgica • Riesgo de la anestesia general para niños. • Útil en casos donde falla la aspiración con aguja, cuando los ganglios linfáticos son multiloculados o fijos unos a otros (apelmazados), y cuando los senos drenen.

El término de BCGitis ya no se emplea.

Los eventos graves posteriores a la inmunización con BCG son poco frecuentes, en la mayoría de los casos los datos no son suficientes para determinar una asociación causal.

2) Diseminación del BCG (“BCGosis” diseminada): en muy raras ocasiones puede presentarse una infección diseminada por BCG en <5 por cada millón de vacunados y puede ser fatal en aproximadamente 1 de cada 1 millón de vacunaciones; 0.19 a 2.0 casos por millón de dosis aplicadas. En pacientes con inmunodeficiencia primaria las tasas de incidencia han oscilado de 0.06 a 1.56 casos por millón de

vacunados y las tasas de mortalidad se han mantenido alrededor del 60%. Se puede presentar un mes o doce meses posteriores a la vacunación.

El primer caso de infección generalizada se reportó en 1953, treinta años después de que la vacuna BCG se aplicó al hombre; entre 1954 y 1980 se publicaron 34 casos en la literatura internacional. Los casos mortales casi siempre involucran a niños con inmunodeficiencias primarias, con defectos en la inmunidad celular, se han reportado casos en niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, con enfermedad granulomatosa crónica, con síndrome de Di George y con deficiencia homocigótica completa o parcial del receptor de interferón gamma. Sin el tratamiento adecuado, estos casos son mortales, por lo que deben ser enviados con un especialista para su evaluación y tratamiento.

Para definir enfermedad se emplean los siguientes criterios:

- 1) El Bacilo de Calmette y Guérin se logra cultivar e identificar por lo menos con métodos bioquímicos.
- 2) Diseminación evidenciada por:

2.1 Cultivo de médula ósea o de sangre positivo.

2.2 Evidencia de infección en dos o más sitios anatómicos más allá del sitio de aplicación de la vacuna. La evidencia de la infección incluye un cultivo positivo o demostración histopatológica de bacilos ácido-alcohol resistentes. Los sitios incluyen: ganglio linfático o ganglios cercanos al ganglio linfático axilar ipsilateral; uno o más abscesos cutáneos más allá de la región de la vacunación; osteomielitis en uno o más sitios; afectación del cerebro o del LCR; muestra de biopsia de pulmón, esputo, pleura y/o líquido pleural, o aspirado gástrico, hígado, bazo; intestino y/o de heces, y de riñón y/o en la orina. Múltiples aislamientos del mismo órgano o sistema se cuenta

como un solo sitio. Por ejemplo, la infección de múltiples ganglios linfáticos distantes constituye un sitio. El aislamiento de BCG tanto del esputo como del líquido pleural constituye un sitio.

- 3) Un síndrome sistémico compatible con enfermedad micobacteriana. Las manifestaciones típicas incluyen fiebre, pérdida de peso, anemia y muerte.

Los datos clínicos que hacen diagnóstico definitivo de infección diseminada por BCG en personas con inmunodeficiencia primaria son:

- 3.1 Síntomas sistémicos como fiebre o estado febril, pérdida de peso o retraso en el crecimiento y dos áreas afectadas lejanas al sitio de vacunación de BCG.

El tratamiento incluye el uso de drogas antituberculosas como Rifampicina e Isoniacida, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

Una de las situaciones que se presentan es el caso de los niños infectados con VIH; la detección y el control serológico adecuado con el tratamiento temprano de madres infectadas y la determinación de la carga viral en el recién nacido, puede evitar complicaciones en el lactante.

La recomendación actual para la vacunación rutinaria con vacuna BCG contra la tuberculosis en niños con infección comprobada por VIH, con o sin síntomas, es que la vacuna no debe aplicarse para este grupo, debido a la alta frecuencia de complicaciones por BCG en lactantes infectados por VIH.

Los síntomas de inmunodeficiencia por VIH en los infectados al nacimiento raramente se manifiestan en los primeros meses de edad. Aproximadamente un 30% de niños hijos de madres VIH (+) se infectan con el VIH, y cuando la embarazada realiza un tratamiento específico controlado el porcentaje puede descender a un 8%.

- 3) **La osteítis/osteomielitis** por BCG: son consecuencias raras y graves, se observan en 0.01 casos por millón de dosis aplicadas. puede ocurrir años después de aplicada la vacuna. Afecta la epífisis de huesos largos, en estos casos está indicado el tratamiento antituberculoso. En Escandinavia y Europa oriental se ha asociado con los cambios en la cepa de la vacuna BCG.

- 4) **Otras** complicaciones muy raras comprenden lesiones granulomatosas y tuberculoides, exantemas generalizados, meningitis tuberculosa, histiocitomas e infiltrados neumónicos por BCG; estos últimos se relacionan con la aspiración accidental del producto. También se han descrito eventos locales más graves como la reacción lupoides limitada y el lupus tuberculoso real, con 1/200,000 dosis. Otras muy raras son las reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas.

Se tiene reporte del desarrollo de tenosinovitis en un adulto después de un piquete accidental durante la aplicación de BCG, el caso requirió hospitalización, biopsia sinovial y la reparación del tendón, el cultivo sinovial fue BCG-positivo y el sujeto desarrolló parestesias persistentes a pesar del tratamiento con fármacos antituberculosos.

Tabla 9.1.3. Clasificación de las complicaciones por vacuna BCG

Clasificación de las complicaciones después de la vacunación con BCG	
Enfermedad regional	Úlcera persistente, absceso, fístula o linfadenopatía limitada a la región de la inoculación.
Enfermedad extra regional localizada	Infección de un solo sitio anatómico, tal como osteítis o absceso cutáneo, fuera de la región de inoculación.
Enfermedad diseminada	Definida previamente
Otros síndromes por BCG	Síndromes posteriores a la vacunación en los que la bacteria no es identificada, como la formación queloide y la uveítis. Estos síndromes pueden tener una base inmune.

Bibliografía

1. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990; 68: 93–108.
2. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvert E. A bibliography of the complications of BCG vaccination: a comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982. *Adv Tub Res*, 1984; 21: 194–245.
3. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvert E. BCG Complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tub Res*, 1984; 21: 107–193.
4. Smith KM, Orme IM, Starke J Tuberculosis vaccines. En: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (Eds.9. Vaccines. WB Saunders Co. 5a ed. China, 2008: 857–885.
5. Marsh BJ, von Reyn CF, Edwards J et al. The risk and benefits of childhood bacilli Calmette Guérin immunization among adults with AIDS. *AIDS*, 1997; 11: 669–72.
6. Loevinsohn B., Garealla E.T. “BCG ulcers and their effect on mother’s willingness to allow their children receive other antigens”. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990: 84:430.
7. Talbot. EA, et al () Disseminated Bacille Calmette-Guérin Disease After Vaccination: Case Report and Review. *Clinical Infectious Diseases*, 1997; 24: 1139–46.
8. FitzGerald JM. Management of Adverse Reactions to Bacille Calmette-Guérin Vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 2000; 31 (Suppl 3): S75–6.
9. Goraya J S, Virdi VS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J*, 2002; 78: 327–329.
10. Bernatowska EA, et al. Emerging Infectious Diseases, 2007; 13 (5): 799–801
11. Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lécuyer A, Jacquet A, Guérin N, et al. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI® vaccination: A 12-month cohort follow-up study. *Vaccine*, 2009; 27 (50): 6967–6973.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Fact Dheets. Tuberculosis (TB). BCG Vaccine. (Fecha de entrada 27 enero 2014). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/fact-sheets/prevention/BCG.htm>

13. World Health Organization. Information sheet. Observed rate of Vaccine Reactions. Bacille Calmette-Guérin (BCG) Vaccine. April 2012. (Fecha de entrada 27 enero 2014). URL disponible en:
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf
14. World Health Organization. Bulletin of the World Health Organization. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. (Fecha de entrada 27 enero 2014). URL disponible en:
<http://www.who.int/bulletin/volumes/87/7/08-055657/en/>
15. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. (Fecha de entrada 27 enero 2014). URL disponible en:
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/bcg/hiv_infected/Jan_2010/en/index.html
16. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. (Fecha de entrada 27 enero 2014). URL disponible en:
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/bcg/immunocompromised/Dec_2006/en/
17. Bhushan K. Current State of Knowledge. Normal and Abnormal BCG Reactions. NTI News Letter, 15: 65. URL disponible en:
<http://ntiindia.kar.nic.in/cdphclevel/ielearn%5Ccategory%5CScientific%20Articles%5CNLNOKU78.pdf>

9.2 ESAVI por vacuna Hepatitis B

Vacunas disponibles

Para el control y prevención de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) existe la inmunización con la vacuna contra hepatitis B; sin embargo, es importante mantener las medidas de seguridad en el manejo de fluidos corporales, sangre y hemoderivados.

Existen varios tipos de vacuna contra hepatitis B de alta inmunogenicidad, seguridad y eficacia:

- Primera generación las vacunas derivadas de plasma de seres humanos con infección crónica. Actualmente las vacunas derivadas de plasma ya no se comercializan.
- Segunda generación son derivadas de levaduras mediante recombinación genética (se emplea el ácido desoxirribonucleico recombinante ADNr).
- Tercera generación son vacunas derivadas de células de mamíferos (ADNr) mediante recombinación genética. Actualmente las vacunas derivadas de plasma ya no se comercializan.

Las vacunas disponibles en México son elaboradas mediante ingeniería genética; el antígeno es obtenido a través de la inserción de un plásmido que contiene el gen del antígeno de superficie de la Hepatitis B en células de levadura (mediante cultivo de células de *Saccharomyces cerevisiae*, de *Hansenula polymorpha* o de *Pichia pastoris*, según el laboratorio productor) el gen es considerado como el principal antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (VHB), codifican sólo para una de las tres proteínas de superficie, incluye sólo el epítipo S del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHB). El AgsHB expresado en las células de levadura se cosecha y purifica por diversos pasos fisicoquímicos. La vacuna recombinante contiene más de 95% de la proteína del

AgsHB (5 a 40 mcg/mL); las proteínas derivadas de la levadura pueden constituir hasta el 5% del producto final, sin embargo el ADN de la levadura no es detectado en la vacuna.

El esquema en México consiste de tres dosis de 10 µg cada una, al nacimiento, a los 2 y 6 meses de edad, mediante inyección intramuscular en los menores de 18 meses de edad en el tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo izquierdo; para los adolescentes de 11 años de edad que no han sido vacunados, se administran dos dosis de 20 µg cada una con intervalo de 4 semanas entre dosis, en la región deltoidea del brazo derecho.

Tabla 9.2.1. Vacunas de DNA recombinante con el AgsHB disponibles en México

Vacunas de DNA recombinante con el AgsHB, disponibles en México		
Vacuna/Fabricante	Composición	Conservador
Engerix B®/GlaxoSmithKline Biologicals SA	Antígeno de superficie de Hepatitis B (AgsHB) producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Presentaciones: -10 mcg en 0.5 mL -20 mcg/1 mL	Las presentaciones multidosis contienen 2-fenoxietanol.
Euvax-B ®/LG Chemical Ltd	Antígeno de superficie de Hepatitis B producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Presentaciones de 10 mcg en 0.5 mL, de 20 mcg/1mL, o 200 mcg en 10 mL	Las presentaciones multidosis contienen Timerosal 0.01 p/%
PROBIVAC-B®/Probiomed, SA de CV	Jeringa prellenada o frasco ampula con 10 dosis. Antígeno de superficie de Hepatitis B producido mediante tecnología de ADN recombinante. Presentaciones: -10 mcg en 0.5 mL, -20 mcg/1 mL -200 mcg en 10 mL	Hidróxido de aluminio <1.24 mg/dosis Tiomersal <57.2 mcg/mL
Heberbiovac HB®/Heberbiotec S.A.	Antígeno de superficie de Hepatitis B producido mediante tecnología de ADN recombinante. Presentaciones de 10 mcg y de 20 mcg	Las presentaciones multidosis contienen Timerosal 0.01 p/%v, en presentación de 10 mcg de AgsHB y 0.05 p/%v, en presentación de 20mcg de AgsHB
Hepavax-Gene ®/Green Cross Vaccine Corporation	Antígeno de superficie de Hepatitis B (AgsHB) producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Presentaciones de 10 mcg en 0.5 mL o de 20 mcg/1 mL	Todas las formulaciones de vacuna contienen timerosal 0.01 w/v%. La preparación ha sido tratada con formaldehído antes de la adsorción en aluminio.

Vacunas de DNA recombinante con el AgsHB, disponibles en México

Hepativax ®/LG Sciences Ltd.	Antígeno de superficie de Hepatitis B (AgsHB) producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Presentaciones de 10 mcg en 0.5 mL o de 20 mcg/1 mL	SD*
H-B-VAX II®/MSD	Antígeno de superficie de Hepatitis B (AgsHB) producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Presentaciones de 5 mcg/0.5 mL, 10 mcg/1 mL o 40 mcg/1 mL.	Las formulaciones de 5 mcg/0.5 mL y de 10 mcg/1 mL pueden contener conservador como timerosal (compuesto de mercurio) al 1:20,000 o 50 mcg/mL
Vacuna Recombinante contra hepatitis B®/Serum Institute of India Ltd.	Antígeno de superficie de Hepatitis B (AgsHB) producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Hansenula polymorpha</i> . Presentaciones de 0.5 mL con 10 mcg de antígeno de superficie purificado de la Hepatitis B, adsorbido en hidróxido de aluminio 0.25mg a 0.40 mg	Tiomersal 0.025 mg
Shanvac-B®/Shantha Biotechnics PVT Limited	Antígeno de superficie de Hepatitis B (AgsHB) producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de levadura <i>Pichia pastoris</i> . Presentaciones de 0.5 mL con 10 mcg, adsorbido en hidróxido de aluminio 0.25 mg y de 1 mL/20 mcg adsorbido en Hidróxido de aluminio 0.50 mg	Timerosal 0.025 mg en presentaciones de 0.5 mL/10 mcg y 0.05 mg en presentaciones de 1 mL/20 mcg

*Sin Datos.

Las vacunas son adsorbidas en gel de hidróxido de aluminio como adyuvante, equivalente a Al³⁺. 0.5 mg por cada mililitro de vacuna. Pueden contener alguno(s) de los siguientes: cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidratado, fosfato diácido de sodio, polisorbato 20, agua inyectable, fosfato de potasio monobásico, fosfato sódico dibásico, bórax, formaldehído, tiocianato de potasio.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

Las vacunas no contienen material infecto contagioso, por lo que no pueden causar la infección de hepatitis B.

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacuna contra hepatitis B es durante los 30 días posteriores a la vacunación.

ESAVI:

1) El evento más frecuente observado es el dolor. Este se ha reportado en un 13% a 29% de los adultos y de 3% a 9% de los niños. Otros síntomas locales que pueden

suceder son eritema e induración. Los niños tienen menos ESAVI que los adultos (<10 contra 30%, respectivamente).

- 2) Entre los síntomas sistémicos pueden ocurrir fatiga, cefalea e irritabilidad los cuales se han reportado en adultos en un 11 a 17%, y en niños hasta el 20%. También puede haber náusea, malestar general, vómito, diarrea y dolor abdominal, mareo, escalofríos, mialgias, artralgias, erupción y prurito. Sin embargo son muy raros y se resuelven de forma espontánea.
- 3) La fiebre ≥ 37.7 °C ha sido reportada en el 1% de los adultos y en el 0.4 a 6.4% de los niños.

- 4) Los eventos adversos graves son poco frecuentes con las vacunas contra la Hepatitis B, no obstante, en la mayoría de los casos los datos son insuficientes para determinar una asociación causal.
- 5) Reacciones de hipersensibilidad. Puede ocurrir anafilaxia o choque anafiláctico después de la administración de vacuna contra la Hepatitis B, con un intervalo de 0 a hora, e incluso 7 días después de la vacunación, sin embargo esto es muy raro. La incidencia estimada de anafilaxia en los niños y adolescentes que recibieron vacuna contra la hepatitis B es un caso por cada 600,000 dosis aplicadas, se reportan tasas de 1-2 casos por un millón de dosis. Se manifiesta con falla circulatoria con alteración del estado de la conciencia, hipotensión arterial, pérdida del estado de conciencia, debilidad o ausencia de pulsos periféricos, alteraciones de la tonicidad muscular, parálisis parcial o completa, extremidades frías secundarias a la disminución de la circulación periférica, cara rojiza, apnea con o sin bronco o laringoespasma, que conduce a la dificultad respiratoria y a veces paro cardíaco, ocurre inmediatamente después de la inmunización. Puede haber manifestaciones dermatológicas como prurito, angioedema, urticaria generalizada o eritema. El personal médico y de enfermería debe estar capacitado para reconocer y atender un choque anafiláctico. La velocidad del tratamiento es fundamental. En el capítulo sobre anafilaxia se especifica el tratamiento.
- 6) Con la vacuna obtenida en plasma se había asociado la aparición de síndrome de Guillain-Barré, con reportes de hasta aproximadamente un caso por cada 600,000 dosis de vacunas distribuidas, sin embargo esta vacuna ya no se emplea en México.
- 7) No se ha demostrado ninguna asociación entre la vacuna y enfermedades reportadas en raras ocasiones como son la esclerosis múltiple en los adultos, el síndrome de fatiga crónica, trastornos neurológicos (por ejemplo, leucoencefalitis, neuritis óptica y mielitis transversa), la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1, y enfermedad autoinmune. Tampoco hay evidencia que se haya

demostrado de asociación causal entre estas condiciones u otras enfermedades crónicas y la vacuna contra la hepatitis B. No hay una asociación estadísticamente significativa entre la alopecia y la vacuna contra la hepatitis B. No existen pruebas de una asociación causal entre la vacunación contra la hepatitis B administrada al nacimiento, y el síndrome de muerte súbita infantil (SMSI) o de otras causas de muerte durante el primer año de vida.

En el siguiente cuadro se resume la frecuencia de eventos:

Tabla 9.2.2. ESAVI por vacuna Engerix™-B

ESAVI Vacuna Engerix™-B		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Lugar de aplicación	Enrojecimiento, dolor, hinchazón en el lugar de inyección
Raras	Generales	Fatiga, fiebre, malestar, síntomas parecidos a gripe,
Muy raras		Anafilaxis, reacciones alérgicas, incluye reacciones anafilactóideas y reacciones similares a la enfermedad del suero.
Muy raras	Cardiovasculares	Síncope, hipotensión
Raras	Sistema nervioso central y periférico	Mareos, cefalea, parestesias
Muy raras		**Parálisis, neuropatía, neuritis (incluyendo Síndrome de Guillain – Barré, neuritis óptica y esclerosis múltiple), encefalitis, encefalopatía, meningitis y convulsiones.
Raras	Gastrointestinal	Nauseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Muy raras	Trastornos hematológicos	Trombocitopenia
Raras	Hepatobiliar	**Resultados anormales en las pruebas de función hepática
Raras	Musculo-esquelético	Artralgia, mialgia
Muy raras		**Artritis
Muy raras	Respiratorio	Síntomas similares a broncoespasmo
Raras	Piel y subcutáneo	Exantema, prurito, urticaria
Muy raras		**Angioedema, eritema multiforme
Muy raras	Trastornos vasculares	**Vasculitis
Muy raras	Sistema reticuloendotelial y leucocitario	**Linfadenopatía

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México). **No se ha establecido relación causal con la vacuna.

ESAVI por vacunas combinadas contra hepatitis B

En México se encuentran autorizadas las **vacunas combinadas, una de ellas es la preparación del el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB)** obtenido por recombinación genética, junto con el polisacárido capsular de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada con una proteína de membrana externa del meningococo; y que mediante un proceso químico complejo se obtiene un producto que confiere protección contra enfermedades invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b y contra hepatitis B:

Tabla 9.2.3. Vacuna combinada contra Hepatitis B disponible en México

Vacuna combinada contra Hepatitis b disponible en México		
Vacuna/Fabricante	Composición	Conservador
COMBAX®/Merck & Co., Inc.	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b polisacárido capsular [fosfato de polirribosilribitol (PRP)] unida a un complejo de proteína de membrana externa (CPME) de <i>Neisseria meningitidis</i> y el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) a partir de recombinación genética en cultivos de levaduras de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	No contiene conservantes.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

ESAVI por vacuna combinada con la preparación del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB):

1. Los signos y síntomas que se pueden presentar hasta cinco días posteriores a la vacunación, son considerados pasajeros, como inflamación en el sitio de la inyección, dolor, eritema, hinchazón con induración, mayor sensibilidad; también se presentan somnolencia, llanto e irritabilidad. Se ha reportado la presencia de fiebre mayor a 38°C; anorexia, diarrea y vómito; también de rinorrea, rinitis, congestión respiratoria, infección del tracto respiratorio superior y tos. La presentación de los síntomas es variada, la frecuencia global de estas reacciones es 1%, aunque su frecuencia después de una dosis determinada puede ser menor de 1%.
2. Posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en casos raros, como la anafilaxia, angioedema, urticaria y el eritema multiforme; también síntomas hematológicos como la trombocitopenia y en el sistema nervioso como las crisis convulsivas febriles.

Otra de las vacunas combinadas que confieren protección **contra hepatitis B se presenta mediante una combinación con el virus de la hepatitis A**, es una vacuna que se emplea en niños y adultos, la presentación varía según sea el caso:

Tabla 9.2.4. Vacuna combinada de Hepatitis B con Hepatitis A disponible en México

Vacuna combinada contra Hepatitis B disponible en México		
Fabricante	Composición	Antibiótico
Twinrix®/Smithkline Beecham	Frasco ampula o jeringa prellenada de 1ml que contiene: -Virus de la hepatitis A* (HA) inactivado y purificado, cepa HM175: 720 U Elisa. -Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B* purificado (AgHB): 20 mcg. Adsorbidos por separado en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio.	Sulfato de neomicina (antibiótico aminoglucósido incluido en el medio de crecimiento de células, no más de 20 ng. Aminoácidos. Cloruro de sodio. Tampón de fosfato, polisorbato 20 y agua para inyección.

*El virus HA se propaga en las células diploides humanas MRC5. El AgHB se produce en cultivos en un medio selectivo de células de levadura tratadas por ingeniería genética.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

ESAVI por vacuna combinada con el virus de la hepatitis A:

1. Los eventos más frecuentes son los localizados en el lugar de inyección ($\geq 10\%$), entre ellos el dolor en el sitio de aplicación (35% a 41%) y el enrojecimiento (del 8% al 11%). Estos eventos son autolimitados, con duración menor a 48 horas. Los eventos más frecuentes tanto en niños de 1 a 15 años de edad, y en adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad son el dolor, el enrojecimiento y el edema en el sitio de la inyección.
2. Los eventos adversos sistémicos que se presentan más comunes son la cefalea (13% a 22%) y la fatiga (11% a 14%). Se han reportado también anorexia, insomnio, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, síncope, vértigo, dolor abdominal, vómitos, eritema, petequias, sudoración, urticaria, artralgia, mialgia. Todos los anteriores con una prevalencia menor al 1% de las inyecciones.
3. Las jeringas pueden contener látex de caucho natural, lo que puede causar reacciones de hipersensibilidad tipo alergia en personas sensibles al látex.

4. No existen datos del uso de la vacuna durante el embarazo y la lactancia, sin embargo ya que se trata de vacunas inactivadas, no se espera que el feto sufra daños.

En el siguiente cuadro se resumen los ESAVI en los menores de 1 año hasta 15 años de edad:

Tabla 9.2.5. ESAVI por vacuna Twinrix™-B

ESAVI Vacuna Twinrix™-B		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Muy frecuente	Lugar de aplicación	Dolor, enrojecimiento y edema
Frecuente	Generales	Fiebre
Muy frecuente		Fatiga, cefalea, irritabilidad/nerviosismo
Frecuente	Sistema nervioso central y periférico	Somnolencia
Frecuente	Gastrointestinal	Síntomas gastrointestinales
Muy frecuente		Pérdida del apetito
**Muy Raro	**Otros	Síntomas de tipo gripal (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, artralgia), fatiga Reacciones alérgicas(reacciones anafilácticas y anafilactoides y del tipo enfermedad del suero) Síncope, hipotensión Mareo, parestesia Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal Alteración de las pruebas de función hepática Convulsiones Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica Erupción, prurito, urticaria, eritema exudativo multiforme Linfadenopatía

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y **posterior a la comercialización; no necesariamente corresponden al escenario en México). **Sin relación causal, sólo en asociación temporal con la vacuna

Bibliografía

1. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition Second Printing, May, 2012.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. MMWR 2013; 62 (RR-10): 1-16.
3. Vacunas contra Hepatitis B que se encuentran disponibles con autorización por la COFEPRIS (Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios).
4. MMWR. Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and

Precautions Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1996; 45 (RR-12).

5. Engerix-B, suspensión inyectable. Información para prescribir amplia/IDS versión 4.4/19y-MX/Actualización: 10 Marzo 2006. Versión: IDS 4.4 24-Jul-2006.
6. Twinrix®, suspensión inyectable. Información para prescribir amplia/IDS version 1.0mx/Actualización: 28/noviembre/2002.

9.3 ESAVI por vacuna contra Influenza estacional

Vacunas disponibles

La vacuna contra la Influenza protege contra las infecciones ocasionadas por el virus de la influenza.

El virus de la influenza se trasmite por vía aérea y existen tres tipos de virus: A, B y C.

La influenza A e influenza B son responsables de la mayoría de las enfermedades clínicas. La enfermedad se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia y fatiga extrema. Otros síntomas comunes incluyen tos seca, dolor de garganta y congestión nasal. Las complicaciones que se pueden presentar son bronquitis, neumonía bacteriana secundaria y en los niños otitis media. En casos graves se complican con meningitis, encefalitis o meningoencefalitis.

La mayor incidencia del virus se registra durante el periodo de octubre hasta mayo que es cuando los virus se encuentran en circulación entre la población; cada temporada de influenza es diferente y la infección por el virus de la influenza puede afectar a las personas de diferentes maneras, provoca desde enfermedad leve a grave e incluso la muerte; especialmente entre las personas mayores de 65 años y menores de 2 años de edad y aquellos con condiciones médicas que confieren un alto riesgo de complicaciones por la influenza.

Se ha establecido un sistema internacional de nomenclatura para el virus de la influenza que establece el siguiente orden para nombrar al virus: en primer lugar se debe mencionar el tipo de virus (A, B o C), la especie hospedera (generalmente tratándose de infecciones en humanos se omite la especie), el sitio geográfico del aislamiento, el número de cepa, el año de aislamiento y, por último, las variaciones de los antígenos HA (hemaglutinina, comúnmente mencionada como H) y NA (neuraminidasa, comúnmente mencionada como N). Para el caso específico del antígeno HA existen 16 subgrupos (H1-

H16), en tanto que para el antígeno NA hay nueve subgrupos (N1-N9). Por ejemplo, el subtipo H5N1 detectado en pollos en Hong Kong, en 1997, se nombra como: influenza A/pollo/Hong Kong/220/97 (H5N1) virus.

La vacuna contra influenza en México está indicada a partir de los 6 meses de edad y una segunda dosis a los 7 meses de edad, posteriormente los refuerzos son cada año hasta los 59 meses de edad. También se administra una dosis anual a los adultos con factores de riesgo, a las embarazadas y adultos mayores de 60 años de edad.

Se aplica mediante inyección intramuscular en el muslo izquierdo en los menores de 18 meses, y en los mayores de 18 meses en la región deltoidea izquierda.

Las vacunas contra influenza se elaboran con las cepas de virus en circulación, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS.

Las vacunas actuales contienen tres o cuatro cepas del virus de la influenza. Dependiendo del fabricante, las vacunas pueden ser inactivadas o atenuadas. El principio activo de las vacunas son las proteínas hemaglutininas (HA), aisladas de la superficie del virus de la influenza.

Los virus se cultivan en huevos de gallina embrionados, son inactivados mediante procesos químicos y luego son purificados. Las vacunas pueden ser:

- De virus fraccionados, inactivados o de "virus alterado", son vacunas que contienen componentes del virus; los virus completos son preparados mediante tratamiento con disolventes orgánicos o detergentes.
- De "antígeno de superficie, inactivadas" son vacunas que contienen hemaglutinina (H) altamente purificada y antígenos de neuraminidasa (N) del virus, preparados a partir de partículas de virus alterados.
- Vacuna de "antígeno de superficie, inactivada, virosoma" contienen hemaglutinina altamente purificada y neuraminidasa preparados a partir de

partículas de virus alterados reconstituidos en virosomas con fosfolípidos.

La nomenclatura que se emplea para las cepas que contienen las vacunas es la misma que se utiliza para nombrar a los virus de la influenza.

Cada temporada invernal los tipos de virus y las variaciones de los antígenos HA y NA que contienen las vacunas trivalentes podrán ser:

- Virus tipo A (H1N1).
- Un virus A (H3N2).
- Una cepa análoga a B.
- La vacuna tetravalente incluye, además de los anteriores:
- Un virus similar a B/Brisbane/60/2008.

Las vacunas trivalentes contra la influenza, son:

- Vacunas trivalentes en dosis estándar fabricadas con virus cultivados en huevos. Se emplean en personas mayores de 6 meses de edad. Existen diferentes marcas de este tipo de vacuna, y cada una está aprobada para usar en personas de diferentes edades.
- Una vacuna trivalente con virus de cultivo celular, en dosis estándar, que se usa en personas mayores de 18 años de edad.
- Una vacuna trivalente que no contiene huevo, en dosis estándar, empleada en personas de 18 a 49 años de edad.
- Una vacuna trivalente en dosis alta, que se emplea en personas mayores de 65 años de edad.
- Una vacuna trivalente que se inyecta vía intradérmica, se usa en personas de 18 a 64 años de edad.

La vacuna tetravalente tiene dos presentaciones:

- Una vacuna tetravalente en dosis estándar.
- Una vacuna tetravalente contra la influenza en dosis estándar, en atomizador nasal, que se usa en personas sanas, entre 2 y 49 años de edad.

En el siguiente cuadro se resumen algunas de las vacunas contra influenza:

Tabla 9.3.1. Vacunas conocidas contra Influenza

Vacunas contra Influenza			
Vacuna/ Fabricante	Presentación/vía de administración	Mercurio (µgHg/0.5 mL)	Ovo-Albúmina (µg/0.5 mL)
Vacuna inactivada contra influenza, trivalente (VII3)			
Fluarix®/ GlaxoSmithKline	Jeringa precarcada con dosis de 0.5 mL. Intramuscular	0	≤0.05
Fluzone®/ Sanofi Pasteur	Jeringa prellenada con dosis de 0.25 mL. Intramuscular	0	ND
	Jeringa prellenada con dosis de 0.5 mL. Intramuscular	0	ND
	Frasco de 5 mL con multidoses. Intramuscular	25.0	ND
Fluzone Intradermal®/ Sanofi Pasteur	Sistema de microinyección prellenado con dosis de 0.1 mL Intradérmica	0	ND
Flucelvax®/ Novartis Vaccines and Diagnostics ¥	Jeringa prellenada con dosis de 0.5 mL.	0	ND*
Vacunas inactivada contra influenza trivalente (VII3), dosis alta			
Fluzone High-Dose®/ Sanofi Pasteur	Jeringa prellenada. Una dosis de 0.5 mL contiene 60 µg de cada antígeno de la vacuna (un total de 180 mg). Intramuscular	0	-
Vacuna inactivada contra influenza, cuadrivalente (VII4), dosis estándar			
Fluarix Quadrivalent ®/ GlaxoSmithKline	Jeringa prellenada de 0.5 mL Intramuscular	0	≤0.05
Fluzone Quadrivalent®/ Sanofi Pasteur	Jeringa prellenada de 0.25 mL Jeringa prellenada de 0.5 mL Intramusculares	0	-
Vacuna recombinante contra influenza, trivalente (VRI3)			
FluBlok®/Protein Sciences §	Vial con una dosis de 0.5 mL	0	0
Vacuna viva atenuada contra la influenza, tetravalente (VVAI4)			
FluMist Quadrivalent®/ MedImmune	Pulverizador precargado con dosis única de 0.2 mL. Intranasal	0	<0.24

ND no determinado

*La proteína total de huevo por dosis de 0.5 mL de Flucelvax se estima en menos de 50 femtogramos (5x10⁻¹⁴ gramos) de proteína total de huevo (de las cuales una fracción es ovoalbúmina).

¥Vacuna contra la influenza estacional elaborada con células cultivadas de animales, en lugar de huevos de gallina fertilizados.

§Vacuna inyectable contra la influenza estacional fabricada mediante técnicas recombinadas sin utilizar huevos en toda la producción.

Fuente: referencia 1.

La vacuna que se emplea actualmente en el Programa de Vacunación Universal en México es trivalente (protege contra los tipos de virus de la influenza: A (H3N2), A (H1N1) y un tipo similar al B), es inactivada, fraccionada y de aplicación intramuscular. Ha incrementado en los últimos años a nivel internacional la circulación del linaje de Influenza B no

contenido en la vacuna trivalente. En México se está documentando la circulación de las cepas del virus de influenza B, para determinar el impacto en reducción de carga de enfermedad, hospitalizaciones y muertes. Por lo que en un futuro próximo se podría incluir esta vacuna en el esquema.

Las vacunas disponibles en México se resumen en el siguiente cuadro:

Tabla 9.3.2. Vacunas contra Influenza disponibles en México

Vacunas contra influenza disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Fluzone®/ Sanofi Pasteur Inc.	Vacuna Antiinfluenza Trivalente A y B*. -Virus tipo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09; -Virus A(H3N2) antigénicamente similar al virus prototipo A/Victoria/361/2011 propagado en cultivo celular; -Cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012.	Solución tamponada de cloruro de sodio isotónica. Formaldehído Etolxilato octilfenol Gelatina -Jeringa prellenada con 0.25 mL o 0.5 mL (para uso pediátrico y adulto, respectivamente): sin conservador. -Frasco ampula multidosis con 5 mL de vacuna: cada dosis de 0.5 mL con timerosal (25 mg). Estabilizador 0.05%
Vaxigrip®/ Sanofi Pasteur S.A.	Vacuna de virus de la influenza inactivados y fraccionados, dosis de 0.5 mL: -Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09: (NYMC X-179A); 15 µg de HA** -Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2): (NYMC X-223A) derivada de A/Texas/50/2012; 15 µg de HA** -B/Massachusetts/02/ 2012	Solución tamponada: cloruro de sodio, fosfato disódico dihidratado, fosfato monopotásico, cloruro de potasio y agua para inyectables. Puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina, y trazas de neomicina. Formaldehído y octoxinol-9, utilizados durante el proceso de fabricación.
Fluarix®/ GlaxoSmithKline Biologicals	Vacuna inactivada (virión fragmentado). Virus de la influenza fraccionados e inactivados, cada 0.5 mL contiene 15 µg de HA** de cada cepa, en presentaciones de 0.25 mL contienen 7.5 µg de HA: -Cepa tipo A/California/7/2009 (H1N1) pdm09: (NIB-74xp) variante A/Christchurch/16/2010 (NIB-74xp). -Cepa tipo A/Victoria/361/2011 (H3N2): variante A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) -Cepa tipo B/Massachusetts/02/ 2012: (NYMC BX-51B)	Cloruro de sodio, hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado, dihidrógenofosfato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio hexahidrato, succinato ácido de alfa-tocoferil, polisorbato 80, octoxinol 10 y agua para preparaciones inyectables.
¶Inflexal V®/ Rehhagstrasse 79	Dosis de 0.5 mL, contiene 15 µg de HA** de cada cepa: -Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm 09: (NYMC X-181) -Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2): (NYMC X-223) derivado de A/Texas/50/2012 -Cepa derivada de B/Massachusetts/2/ 2012: (NYMC BX-5 1B)	Cloruro sódico, fosfato sódico dibásico dihidratado, fosfato potásico monobásico, lecitina y agua para inyección.
Influvac®/Solvay Biologicals B.V.	Virus de la influenza (antígenos de superficie), inactivados, cada dosis de 0.5 mL contiene:	Puede contener: ovoalbúmina o proteínas de pollo, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio,

Vacunas contra influenza disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
	-Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1) pdm09: (NYMC X-181), 15 µg de HA** -Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2): (NYMC X-223A) derivado de A/Texas/50/2012), 15 µg de HA** Cepa derivada de B/Massachusetts/2/2012: (NYMC BX-51B); 15 µg de HA**	polisorbato 80, gentamicina. Cloruro de potasio, fosfato monobásico de potasio, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato y agua para inyectables
Fluad® /Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L.	Cada 0.5 mL contiene: -Cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09; 15 µg de HA** -Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2); 15µg de HA** -Cepa similar a B/Massachusetts/2/2012; 15 µg de HA**	Cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de potasio dihidrógeno, fosfato disódico dihidrato, hexahidrato de cloruro de magnesio, cloruro de calcio dihidrato, escualeno, polisorbato 80, trioleato de sorbitán, citrato de sodio, ácido cítrico y agua para inyección. También puede contener trazas de: neomicina, kanamicina, proteínas de huevo, formaldehído, o bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), bario (residual),
Fluvirin®/ Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	Vacuna trivalente, de virus inactivados, cada 0.5 mL contiene 15 µg de cada antígeno (HA): -Cepa A/Christchurch/16/2010, NIB-74 (H1N1) (virus similar a la cepa A/California/7/2009); -Cepa A/Texas/50/2012, NYMC X-223 (H3N2) (virus similar a la cepa A/Victoria/361 / 2011), -B/Massachusetts/2/ 2012	La presentación multidosis contiene 25 µg de Hg (mercurio) por cada dosis de 0.5 mL La presentación unidosis en jeringa prellenada de 0.5 mL contiene <1 µg de Hg
Agrippal® S1/ Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L.	Dosis de 0.5 mL, contiene 15 µg de HA** de cada cepa: -A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 (Cepa análoga A/California/7/2009, NYMC, X-181). -A/Victoria/361/2011(H3N2) (cepa análoga A/Victoria/361/2011, IVR-165) -B/Wisconsin/1/2010 (Cepa análoga a B/Hubei-Wujiagang/158/2009, NYMC, BX-39).	Cloruro de sodio 4.0 mg; Cloruro de potasio 0.1 mg; dihidrógeno fosfato de potasio 0.1 mg; Fosfato de sodio, dibásico 0.66 mg; Cloruro de magnesio 0.05 mg; cloruro de calcio 0.06 mg y agua para inyección.

Virus inactivados con formaldehído, concentrados y purificados en una solución de sacarosa, se rompe el virus químicamente con éter polietilenglicol para producir un "antígeno fraccionado" (subvirión). La unidad viral (subvirión) se somete a una segunda purificación mediante procedimientos químicos y puestos en suspensión en una solución isotónica de cloruro de sodio amortiguada con fosfato de sodio.

**Hemaglutinina

¶Para hacer la vacuna, los virus de la influenza se cultivan en huevos de gallina fertilizados, tras lo cual se inactivan (con β-propiolactona) y se purifican las hemaglutininas. Finalmente éstas son combinadas con lípidos naturales para formar unas partículas denominadas virosomas. Los virosomas actúan al mismo tiempo como transportador y adyuvante en la vacuna.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México. De la vacuna IDFLU de Sanofi Pasteur S.A., la información no se encontró completa.

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacuna contra influenza es durante los 42 días posteriores a la vacunación.

La vacuna inactivada contra influenza, trivalente (VII3), no es infecciosa y por lo tanto no provoca la enfermedad. De hecho, ninguna de las vacunas provoca el padecimiento.

- 1) Los eventos más comunes asociados a la VII3 inician en las primeras horas de aplicada la vacuna y desaparecen en uno o dos días sin tratamiento, son: dolor, enrojecimiento, sensibilidad o inflamación donde se administre la vacuna inyectable. Un pequeño nódulo indoloro (induración) se puede formar en el sitio de la inyección. Los eventos locales ocurren en el 15%-20% de los vacunados.
- 2) Entre los síntomas sistémicos, que no son específicos, se presentan: febrícula, escalofríos, malestar general y mialgia; ocurren en menos del 1% de los vacunados, por lo general a las 6 o 12 horas después de la vacunación, con duración máxima de 48 horas. También se pueden presentar, fatiga, dolor de cabeza y artralgia.
- 3) Los eventos con síntomas de hipersensibilidad inmediata, de origen probablemente alérgico (angioedema, asma alérgica -broncoespasmo- o anafilaxia sistémica) son muy raros y la mayoría muy probablemente están relacionados con la hipersensibilidad a la proteína residual del huevo.
Las vacunas que actualmente se comercializan contienen una pequeña cantidad de proteína de huevo, lo que puede ocasionar, en personas con alergia grave al huevo, reacciones alérgicas inmediatas. Por lo tanto, se debe evitar (o evaluar por un especialista antes de vacunar) la vacunación en personas que han desarrollado urticaria, inflamación en labios o lengua, o han experimentado dificultad respiratoria aguda después de comer huevos. Por lo anterior, las personas que tienen mayor riesgo de presentar eventos a la vacuna contra influenza son

las que se ha documentado hipersensibilidad al huevo mediada por inmunoglobulina E (IgE), incluye aquellos que han tenido asma ocupacional u otras respuestas alérgicas con la exposición a las proteínas del huevo.

Las personas con alergia al huevo, que reportan sólo urticaria después de la exposición de huevos pueden ser vacunadas, considerando precauciones de seguridad para la detección de otros síntomas.

- 4) Las vacunas que contienen timerosal pueden conducir a la inducción de hipersensibilidad de tipo retardado, con aparición de eventos locales.
- 5) Raramente se han reportado neuralgia, parestesia, convulsiones y trombocitopenia transitoria.
- 6) El síndrome de Guillain-Barré se ha comunicado muy raramente después de la inmunización con la vacuna contra la influenza (un caso por cada millón de personas vacunadas). Sin embargo, el riesgo es considerablemente menor que el de padecer influenza grave o sus complicaciones, las cuales se previenen mediante la vacunación, sobre todo en mayores de 65 años y los que tienen una indicación médica para la vacuna contra la influenza. Por lo tanto, las personas que se sabe han desarrollado este síndrome dentro de las 6 semanas posteriores a la vacunación contra la influenza o lo han padecido por otras causas, deben evitar la vacunación posterior contra la influenza.
- 7) De forma muy rara se pueden presentar vasculitis con afectación renal transitoria y trastornos neurológicos tales como encefalomielitis y neuritis.
- 8) En niños de 24 años a 59 meses de edad se pueden presentar síntomas del tracto gastrointestinal y trastornos gastrointestinales.

La frecuencia de eventos es similar entre las vacunas contra la influenza trivalentes inactivadas, en el cuadro se resumen los eventos para la vacuna Fluarix®:

Tabla 9.3.3. ESAVI de vacuna Fluarix

ESAVI de Vacuna anti Influenza Fluarix®		
Frecuencia*	Eventos	Observaciones
Muy Frecuente	Pérdida del apetito Irritabilidad Somnolencia	Notificado en niños entre los 6 meses y los 5 años de edad.
	Dolor en el sitio de inyección Cefalea Fatiga Mialgias	--
	Enrojecimiento Inflamación	Notificado en niños entre 6 meses y los 18 años de edad
	Induración en el sitio de la inyección Transpiración Escalofríos Artralgias	--
Frecuente	Fiebre	Notificado en niños entre 6 meses y los 18 años de edad
Poco frecuente	Mareos	--
Raro**	Linfadenopatía transitoria, reacciones alérgicas (incluye reacciones anafilácticas), neuritis, encefalomiELITIS diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré***, vómito, urticaria, prurito, eritema, salpullido, angioedema, enfermedad parecida a la influenza, malestar.	

*Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$). Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$). Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$). Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$). Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

**Eventos de la vigilancia postcomercialización.

***No se ha establecido relación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain Barré.

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México).

Para la vacuna Fluzone® los eventos más comunes en niños de 6 meses a 8 años de edad fueron:

- 1) Dolor o sensibilidad ($>50\%$) y eritema ($>25\%$).
- 2) Los eventos sistémicos más comunes fueron irritabilidad y somnolencia ($>25\%$ de los niños de 6 meses a 35 meses de edad) y mialgia ($>20\%$ de los niños de 3 años a 8 años de edad).
- 3) En los adultos de 18 años a 64 años de edad, el evento más común en el sitio de la inyección fue dolor ($>50\%$); los eventos sistémicos más comunes fueron cefalea y mialgia ($>30\%$).
- 4) En los adultos ≥ 65 años de edad, el evento más común en el sitio de la inyección fue dolor ($>20\%$); los eventos sistémicos más comunes fueron cefalea, mialgia y malestar ($>10\%$).

En el siguiente cuadro se anotan los eventos presentados por esta vacuna, por grupo de edad, registrados durante los 7 días posteriores a la vacunación:

Tabla 9.3.4. ESAVI de vacuna Fluzone

ESAVI de Vacuna anti Influenza Fluzone™						
Niños de 6 a 35 meses de edad						
Eventos	Frecuencia de eventos %					
	Dosis 1 (N*=90-92)			Dosis 2 (N*=86-87)		
En el sitio de inyección	Cualquiera ¹	Moderado¥	Grave§	Cualquiera ¹	Moderado¥	Grave§
Sensibilidad	47.3	8.8	0.0	56.3	3.4	1.1
Eritema	29.3	0.0	0.0	32.2	1.1	0.0
Inflamación	16.7	0.0	0.0	14.9	0.0	0.0
Induración	14.4	0.0	0.0	16.1	0.0	0.0
Equimosis	14.4	1.1	0.0	14.9	2.3	0.0
Sistémicos						
Fiebre**	11.0	4.4	0.0	10.3	3.4	1.1
Vómito	6.6	1.1	0.0	8.1	5.8	0.0
Llanto anormal	31.9	11.0	0.0	18.6	7.0	2.3
Somnolencia	26.4	1.1	0.0	26.7	4.7	0.0
Pérdida del apetito	23.1	8.8	0.0	19.8	4.7	0.0
Irritabilidad	42.9	19.8	1.1	34.9	5.8	1.2
Niños de 3 a 8 años de edad						
Eventos ¹	Frecuencia de eventos %					
	Dosis 1 (N*=150-151)			Dosis 2 (N*=144-145)		
En el sitio de inyección						
Dolor	59.3			62.1		
Eritema	27.8			27.6		
Inflamación	19.9			14.5		
Induración	16.6			11.7		
Equimosis	12.6			15.2		
Prurito	7.3					
Sistémicos						
Fiebre¶	11.9			9.7		
Cefalea	16.7			11.8		
Malestar	20.0			14.6		
Mialgia	28.0			17.4		
Adultos 18 a 64 años de edad						
Evento ¹	Frecuencia de eventos %					
	(N*=1392-1394)					
En el sitio de la inyección						
Eritema	13.2					
Induración	10.0					
Inflamación	8.4					
Dolor	53.7					
Prurito	9.3					
Equimosis	6.2					
Sistémicos						
Cefalea	30.3					
Malestar	22.2					
Temblor	6.2					
Fiebre¶	2.6					

Adultos ≥65 años de edad

Evento ¹	Frecuencia de eventos %
	(N*=1258-1260)

En el sitio de la inyección

Dolor	24.3
Eritema	10.8
Inflamación	5.8

Sistémicos

Mialgia	18.3
Malestar	14.0
Cefalea	14.4
Fiebre¶	2.3

*Número de sujetos vacunados con datos disponibles para los eventos enumerados.

§Incluyen los siguientes datos para considerarlos moderados: gritos y protestas cuando se toca el lugar de inyección. Eritema, inflamación, induración y equimosis: ≥2.5 cm y <5 cm. Fiebre >38.0 °C a 39.5 °C. Vómitos: 2 a 5 episodios en 24 horas.

Llanto anormal por 1 a 3 horas. Somnolencia: no están interesados en el entorno o no se despiertan para una comida. Pérdida del apetito: no comen 1 o 2 comidas completas. Irritabilidad: exigen mayor atención.

¥Incluyen los siguientes datos para considerarlos graves: sensibilidad: gritos al mover la extremidad inyectada o el movimiento de la extremidad inyectada ha disminuido. Eritema, inflamación, y equimosis: ≥5 cm. Fiebre: >39.5 °C. Vómitos: ≥6 episodios por 24 horas o requiere hidratación parenteral. Llanto anormal: ≥3 horas. Somnolencia: duerme la mayor parte del tiempo o hay dificultad para despertar. Pérdida del apetito: no come ≥3 alimentos o la mayoría de alimentos. Irritabilidad: inconsolable.

¹Incluye eventos de cualquier grado.

**Fiebre ≥38 °C

¶Temperatura ≥37.5 °C

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Otros eventos que se han reportado post comercialización de los cuales no se ha estimado de manera confiable su frecuencia o no se ha establecido una relación causal con la exposición a la vacuna, son: trombocitopenia, linfadenopatía, anafilaxia, eventos de hipersensibilidad como urticaria y angioedema; hiperemia ocular, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones febriles o no, mielitis (encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica o neuropatía, neuritis braquial, síncope, mareos, parestesia, vasculitis, vasodilatación o enrojecimiento, disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, opresión en la garganta, síndrome de Stevens-Johnson, prurito, astenia o fatiga, dolor en las extremidades, dolor torácico y vómito.

Para la **vacuna inactivada contra influenza, cuadrivalente (VII4)** de dosis estándar, los eventos más comunes en adultos son:

- 1) Dolor en el sitio de la inyección, dolor muscular, cefalea y fatiga. En personas de 3 a 18 años de edad, los eventos más comunes son: dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento e inflamación.
- 2) En los individuos de 3 a 6 años de edad, los eventos más comunes son: somnolencia, irritabilidad y pérdida de apetito.
- 3) En niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad, los eventos sistémicos más comunes son: fatiga, dolor muscular, cefalea, artralgia y síntomas gastrointestinales.

Para la **vacuna viva atenuada contra la influenza tetraivalente (VVAI4)**, los eventos más comunes:

- 1) En los niños son cefalea y rinorrea. En los niños de 6-23 meses de edad se han reportado sibilancias.
- 2) En adultos sanos se presentan tos, secreción nasal, congestión nasal, dolor de garganta y escalofríos. Estos síntomas ocurren en el 10% al 40 % de los que reciben la vacuna.

No se han reportado casos de síndrome de Guillain-Barré entre los perceptores VVA14. Esto puede estar relacionado con el número reducido de personas vacunadas hasta la fecha, que impida identificar un evento de este tipo. Ya que hay pocos datos de la vacuna en personas con alto riesgo de complicaciones por influenza.

La **vacuna de administración intranasal** no se emplea en México, sin embargo los virus que contiene son atenuados y los eventos que puede causar la vacuna son leves y de duración autolimitada:

- 1) En niños pueden incluir: secreción nasal, dolor de cabeza, vómitos, dolores musculares, fiebre y congestión nasal.
- 2) En adultos además provoca dolor de garganta y tos.

Bibliografía

1. Shuo Liu, Kang Ji, Jiming Chen, Di Tai, Wenming Jiang, Guangyu Hou, et al. Panorama Phylogenetic Diversity and Distribution of Type A Influenza Virus. Plos One, 2009; 4 (3): e5022.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices United States, 2013–2014. MMWR, 2013; 62 (No. RR-7): 1-33.
3. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. N Engl J Med, 1998; 339 (25): 1797–1802.
4. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition Second Printing. 2012.
5. GlaxoSmithKline. Fluarix®, suspensión inyectable. Información para prescribir amplia. Gds008/IPI, Version 22/Actualización: Abril 2013.
6. Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Agrippal® S1. Información para prescribir amplia. MX0002.
7. Influenza Vaccine Products for the 2013–2014 Influenza Season. (Fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: <http://www.immunize.org/catg.d/p4072.pdf>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seasonal Influenza (Flu). What You Should Know for the 2013-2014 Influenza Season. (Actualizada 8 enero 2014. Fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2013-2014.htm#vaccines-available>
9. VaxServe. Flu Vaccine. 2013-2014 Season. (fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: <https://www.vaxserve.com/index.cfm?fa=anon.flucatalog&category=13§ion=1341.00000&noscript=false&season=40E57283-2BF0-A56C-B66D1BC5ABAD4BC7#category=13§ion=1341.00000&heading=2574&season=40E57283-2BF0-A56C-B66D1BC5ABAD4BC7&prodNum=undefined>
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seasonal Influenza (Flu). Seasonal Influenza Vaccination Resources for Health Professionals. (Actualización 8 octubre 2013. Fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: http://vaers.hhs.gov/resources/SeasonalFluSummary_2013-2014.pdf
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2012-2013 Trivalent Influenza Vaccine Data from the U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). (fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: http://vaers.gov/resources/SeasonalFluSummary_2012-2013.pdf

9.4 ESAVI por vacuna contra el Meningococo

Vacunas disponibles

La enfermedad meningocócica es una infección aguda causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*. La vacuna contra meningococo protege contra esta infección.

Se han identificado 13 serogrupos de la bacteria, cinco de los cuales (A, B, C, W135 e Y) pueden causar epidemias.

El meningococo se encuentra en la nasofaringe del ser humano, su único reservorio. Los portadores son asintomáticos. Se transmite de persona a persona por vía aérea. En personas susceptibles puede desarrollarse la infección (como en aquellas con alteraciones del sistema inmune).

Provoca enfermedad meningocócica invasiva y no invasiva. Si la bacteria llega al torrente sanguíneo se produce un cuadro de meningococemia (sepsis) que se manifiesta con fiebre elevada, malestar general, escalofríos, dolor muscular, entre otros. En los niños se puede presentar coagulación intravascular diseminada (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y conducir a la muerte.

La complicación más frecuente es la meningitis, con fiebre elevada, cefalea intensa, vómitos y convulsiones; hay signos meníngeos y evoluciona al coma. La neumonía, artritis, otitis media y epiglotitis son otras presentaciones de la enfermedad. Los sobrevivientes de la enfermedad meningocócica pueden perder una extremidad, quedar sordos, tener discapacidades del desarrollo, o sufrir convulsiones o derrames cerebrales (apoplejías).

Existen varias vacunas que permiten controlar la enfermedad, son inactivadas. Las vacunas pueden ser de polisacáridos o conjugadas. De acuerdo a los serotipos contra los que protejan, pueden ser:

- Vacuna conjugada contra meningococo del grupo A.
- -Vacunas conjugadas:
 - Contra el grupo C
 - Tetravalente (grupos A, C, W135 e Y).
- Vacuna contra meningococo del grupo B a base de proteínas de membrana externa.
- Vacunas a base de polisacáridos meningocócicos, pueden ser:
 - Bivalentes (grupos A y C)
 - Trivalentes (grupos A, C y W)
 - Tetravalentes (grupos A, C, W135 e Y).

Tabla 9.4.1. Tipos y serotipos de vacunas contra meningococo

Tipo de vacuna	Serogrupos	Vacuna
Tetravalente Conjugada (vacuna conjugada contra meningococo tetravalente VCM4-CRM)	A,C,W135,Y	Menveo® (Novartis)
Tetravalente Conjugada (vacuna conjugada contra meningococo tetravalente VCM4-D)	A,C,W135,Y	Menactra® (Sanofi Pasteur)
Tetravalente de polisacáridos (vacuna de polisacáridos contra meningococo tetravalente VPSM4)	A,C,W135,Y	Menomune® (Sanofi Pasteur) Mencevax ACWY (GSK)
Monovalente conjugada	C	Menjugate® (Novartis) Neis Vac-C® / BAXTER Pharmaceutical Solutions
Bivalente de polisacáridos	A,C	Vacuna antimeningocócica A+C (Sanofi Pasteur)

No todas las vacunas están disponibles en México.

En nuestro país la vacuna se administra en caso de brotes, aún no está contemplada en el esquema básico.

Las vacunas conjugadas se administran por vía intramuscular, en el músculo deltoides y la vacuna de polisacáridos por vía subcutánea.

En el siguiente cuadro se resume las vacunas comerciales contra el meningococo:

Tabla 9.4.2. Vacunas comercializadas contra meningococo

Vacunas contra Meningococo			
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes	Edad
Menveo®/ Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L.	Liofilizado. Vacuna meningocócica, conjugada, tetravalente. Al reconstituirse la dosis de 0.5 mL contiene: Oligosacáridos meningocócicos: -A (10 µg) -C (5 µg) -W135 (5 µg) -Y (5 µg) Cada uno conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .	En un vial: <u>Polvo</u> : Sacarosa, potasio dihidrógeno fosfato. <u>Solución</u> (o una jeringa precargada): Sodio dihidrógeno fosfato monohidrato Fosfato disódico dihidrato Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables La punta de la tapa de la jeringa contiene 10% de hule natural seco (látex).	Niños a partir de los 2 años de edad Adolescentes y adultos de 11 a 55 años de edad.
Menactra®/ Sanofi Pasteur	Vacuna meningocócica, conjugada, tetravalente. Solución inyectable, dosis de 0.5 mL, contiene: 4 µg de cada polisacárido de meningococo: A, C, Y, W-135 conjugados con aproximadamente 48 µg de una proteína transportadora de toxoide diftérico*	Cloruro de sodio Fosfato de sodio, dibásico anhidro Fosfato de sodio, monobásico Formaldehído <2.66 µg (residuos). El tapón del frasco ampolla contiene goma natural seca de látex. Sin conservadores ni adyuvantes.	11 a 55 años de edad
Menomune®/ (Sanofi Pasteur)	Vacuna liofilizada de polisacáridos contra meningococo tetravalente, cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene 50 µg de cada uno de los grupos combinados de polisacárido de meningococo, grupos: A, C, Y, W-135**	Presentación de un vial, con 0.6 mL de diluyente (no contiene conservante). El vial de 10 dosis de vacuna liofilizada, con un vial de 6.0 mL de diluyente (contiene tiomersal como conservador, 1:10,000). 2.5 mg a 5 mg de lactosa como estabilizador. Solución isotónica de cloruro de sodio	≥2 años de edad
Neis Vac-C®/ GlaxoSmithKline Inc.	Conjugada, monovalente. Suspensión inyectable. Polisacárido de	Adsorbido en hidróxido de aluminio. Cloruro de sodio	A partir de los 2 meses de edad en

Vacunas contra Meningococo			
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes	Edad
	meningococo grupo C: 10 µg/0.5 mL La cápsula polisacárida que rodea la bacteria meningocócica serogrupo C (cepa C11) esta conjugada con proteína transportadora de toxoide tetánico.		adelante
Menjugate®/ Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L.	Liofilizado. Conjugada, monovalente. Oligosacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C: 10 µg /0.5 mL El oligosacárido de la bacteria meningocócica del grupo C (cepa C11) esta conjugado a la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .	Manitol 8.8 mg, fosfato monobásico de sodio monohidratado 0.11 mg, fosfato dibásico de sodio heptahidratado 0.58 mg Cada frasco ampolla de solvente contiene: Hidróxido de aluminio 1.6 mg, cloruro de sodio 5.6 mg, agua inyectable 0.8 mL.	A partir de los 2 meses de edad en adelante
Menhibrix®/ GlaxoSmithKline Biologicals	Liofilizado. Dosis de 0.5 mL contiene: -5 µg de polisacárido capsular del serogrupo C de <i>Neisseria meningitidis</i> , purificado y conjugado a 5 µg de Toxoide tetánico. -5 µg del polisacárido capsular del serogrupo Y de <i>Neisseria meningitidis</i> , purificado y conjugado a 6.5 µg de Toxoide tetánico. -2.5 µg de polisacárido capsular de - <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polyribosyl-ribitol-fosfato [PRP]), purificado y conjugado a 6.25 µg de Toxoide tetánico.	Vial con dosis única de vacuna liofilizada. 96.8 µg de tris (trometamol)-HCl 12.6 mg de sucrosa ≤0.72 µg de formaldehído. Diluyente 0.85 mL de solución salina.	6 semanas a 18 meses de edad

*Destoxificados por medio de formaldehído.

**El polisacárido es extraído a partir de células de *Neisseria meningitidis* y es purificado mediante procedimientos que incluyen centrifugación, precipitación con detergente y con alcohol, extracción orgánica y diafiltración.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacuna contra meningococo es durante los 30 días posteriores a la vacunación.

Para **vacuna Menveo®** los eventos locales más frecuentemente observados, son:

- 1) En adultos y niños a partir de 11 años de edad: dolor, eritema e induración en el sitio de inyección.
- 2) Los eventos sistémicos más frecuentes son: cefalea, náuseas, malestar y mialgia.
- 3) La reactogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad es similar y además puede presentarse somnolencia e irritabilidad.

Los eventos duran 1 o 2 días y no son graves.

Tabla 9.4.3. ESAVI por vacuna Menveo

ESAVI de Vacuna contra meningococo Menveo™		
En niños de 2 a 10 años de edad		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Náuseas, vómito, diarrea
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección (≤ 5 cm), induración en el lugar de la inyección (≤ 5 cm).
Frecuente		Eritema en el sitio de inyección (> 5 cm). Induración en el sitio de inyección (> 5 cm) Fiebre ≥ 38 °C Escalofríos
Poco frecuente		Prurito en el lugar de la inyección
Muy Frecuente	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
No conocida**		Somnolencia
Frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Convulsión febril
Frecuente	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Erupción cutánea
Frecuente	Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastornos de la alimentación
Frecuente		Mialgias, artralgias
En sujetos de 11 a 65 años de edad		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Rara**	Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Muy frecuente	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Poco frecuente		Mareos
Rara**		Síncope
No conocida**		Convulsión tónica
Rara**	Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Muy frecuente	Trastornos gastrointestinales	Náusea
Frecuente	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea
Muy frecuente	Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido	Mialgia
Frecuente		Artralgia

ESAVI de Vacuna contra meningococo Menveo™		
En niños de 2 a 10 años de edad		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
	conjuntivo:	
Muy frecuente	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, eritema (≤ 5 cm) o induración (≤ 5 cm) en el lugar de la inyección y malestar general
Frecuente:		Eritema (> 5 cm) o induración (> 50 cm) en el lugar de la inyección, fiebre ≥ 38 °C y escalofríos
Poco frecuente		Prurito en la zona de inyección
Raras**		Celulitis en la zona de inyección

*Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$). Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$). Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$). Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$). Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

**Poscomercialización.

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México).

Para **vacuna Menactra®** los eventos locales son los más frecuentes, el 59% de la población vacunada los presentan; los eventos en el sitio de la inyección se presentan durante los 7 días después de la vacunación son:

- 1) Dolor, eritema e induración, siendo el dolor el más común.
- 2) Los eventos sistémicos más comunes son: cefalea e irritabilidad. En el 5% ocurre fiebre, el intervalo de temperatura es de 37.7 a 39.4°C, durante los 7 días de la vacunación.
- 3) Los eventos sistémicos, como cefalea y malestar general se presentan hasta en el 60% de los vacunados, durante los 7 días después de la vacunación. Menos del 3% de los vacunados tienen eventos sistémicos graves.
- 4) Cuando la vacuna Menactra® se da de forma simultánea con vacuna Td, la tasa general de eventos adversos sistémicos es más alta hasta los 28 días después de la vacunación con Td. Los eventos más comunes que se presentan son cefalea y cansancio.
- 5) Posterior a la comercialización de Menactra® los eventos reportados son: de hipersensibilidad como anafilaxia, sibilancias, dificultad respiratoria, urticaria, edema, prurito, hipotensión; trastornos del sistema nervioso como Síndrome de Guillain Barré, síncope vasovagal, parálisis

facial, mielitis transversa, encefalomiелitis aguda diseminada, mareos, convulsiones y parestesia; también se ha reportado mialgia.

Tabla 9.4.4. ESAVI por vacuna Menactra

ESAVI de Vacuna contra meningococo Menactra™	
En niños de 9 a 12 meses de edad	
Frecuencia*	Eventos
Frecuentes	Sensibilidad eritema, e inflamación en el sitio de la inyección. Irritabilidad, llanto anormal, somnolencia, pérdida del apetito, vómito y fiebre
En individuos de 2 a 55 años de edad	
Frecuentes	Dolor, eritema, induración e inflamación en el sitio de la inyección. Anorexia, diarrea. Irritabilidad, somnolencia (2-10 años de edad), cefalea, fatiga, malestar y artralgia (11-55 años de edad)

*Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$). Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$). Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$). Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$). Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México).

Para **vacuna Menomune®** los eventos más frecuentes son los que se presentan en el sitio de la inyección:

- 1) En niños de 2 a 10 años de edad son el dolor y el eritema. Estos eventos duran 1 o 2 días, y ocurren en el 48% de los vacunados.
- 2) De los eventos sistémicos la irritabilidad y la diarrea son los más comunes. La fiebre ocurre dentro de los 7 días de la aplicación de la vacuna, hasta en el 3% de los vacunados.
- 3) En los adolescentes de 11 a 18 años de edad y en adultos hasta de 55 años de edad, los eventos más frecuentes son: dolor en el sitio de la inyección, cefalea y fatiga. El dolor de cabeza y malestar general dentro de los 7 días de la vacunación, se presentan en el 60% de los vacunados.

Para **vacuna Menjugate®** los eventos que se presentan son:

- 1) En el sitio de inyección: enrojecimiento, inflamación y dolor, generalmente no tienen significancia clínica y remiten dentro de las 24 a 72 horas de la vacunación.
- 2) Se puede presentar febrícula o fiebre no mayor de 39.1 °C, también cansancio leve, que no duran más de 48 horas.
- 3) En los niños los síntomas también incluyen irritabilidad, somnolencia, anorexia, diarrea y vómitos.
- 4) Otros eventos que se pueden presentar de forma muy rara, en menos del 0.01%, son las afectaciones del Sistema Inmunológico, linfadenopatías, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmo, edema facial y angioedema.
- 5) Los síntomas del Sistema Nervioso ocurren de forma muy rara, en menos del 0.01%: vértigo, convulsiones febriles y no febriles, debilidad, hipoestesia y parestesia e hipotonía. También puede ocurrir, en <0.01%, síntomas gastrointestinales: náuseas y vómitos.
- 6) Los síntomas en la piel y el tejido subcutáneo se presentan en menos del 0.01%: rash, urticaria y prurito. También la artralgia, es muy rara que se presente, <0.01%.

Después de la vacunación con cualquiera de las vacunas puede presentarse desmayo breve y síntomas relacionados, como movimientos espasmódicos repentinos o similares a una convulsión. Ocurre con mayor frecuencia en los adolescentes y pueden provocar caídas y lesiones, por lo que hay que tomar las precauciones necesarias para evitar accidentes.

Las vacunas están contraindicadas en personas con antecedentes de reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna, incluyendo toxoide tetánico y diftérico (en el caso de las vacunas que tengan estos componentes). Para vacunas tetravalentes, podría no contraindicarse la vacuna en personas con historia de Síndrome de Guillain-Barré.

Por ser vacunas inactivadas no están contraindicadas en personas con inmunosupresión, por enfermedad o por medicamentos, aun cuando la respuesta inmunológica es menor a la óptima, comparada con la respuesta de las personas sanas.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant Meningococcal Vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommendations and Rationale. MMWR, 2013; 62 (3):52-54.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2013; 62 (2): 10-22.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Licensure of a Meningococcal Conjugate Vaccine (Menveo) and Guidance for Use. MMWR, 2010; 59 (09): 273.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR, 2011; 60 (3): 72-77.

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a Meningococcal Conjugate Vaccine for Children Aged 2 Through 10 Years and Updated Booster Dose Guidance for Adolescents and Other Persons at Increased Risk for Meningococcal Disease — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR, 2011; 60 (30): 1018-1019.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Use of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) Among Children Aged 9 Through 23 Months at Increased Risk for Invasive Meningococcal Disease. MMWR, 2011; 60 (40): 1391-1392.
7. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition Second Printing. 2012.
8. Product Monograph. NeisVac-C® Vaccine. Meningococcal Group C-TT Conjugate Vaccine, Adsorbed. Suspension for Injection. Active immunizing agent. GlaxoSmithKline Inc. 2010.
9. Sanofi Pasteur. Ficha técnica. Menactra®. Vacuna Antimeningocócica Polisacárida (Serogrupos A, C, Y y W-135) Conjugada con Toxoide Diftérico. 2010.
10. Sanofi Pasteur Inc. Menactra®. Highlights of Prescribing Information and Full Prescribing Information. 30 Nov 2011.
11. Chiron Vaccines. Menjugate®. Vacuna Meningocócica Conjugada Tipo C. Oligosacáridos conjugados de Meningococo Grupo C.
12. Sanofi Pasteur Inc. Menomune®. Highlights of Prescribing Information. Package Insert. October 2012.
13. Sanofi Pasteur. Menomune®. Anexo I. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.
14. GlaxoSmithKline Biologicals. Highlights of prescribing information. Menhibrix®. Meningococcal Groups C and Y and *Haemophilus b* Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine. 2012.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines &
16. Immunizations. Basics and Common Questions: Possible Side-effects from

Vaccines. Meningococcal vaccine side-effects. (Actualizada Julio 2013. Fecha de entrada 13 noviembre 2013). URL disponible en:
<http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#mening>

9.5 ESAVI por vacuna acelular contra Difteria, Tos ferina, Tétanos, Poliomieltis y *Haemophilus influenzae* tipo b (Pentavalente acelular)

Vacunas disponibles

La vacuna Pentavalente acelular (DPaT+VIP+Hib) protege contra la difteria, la tos ferina, el tétanos, la poliomieltis y la infección invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Cada enfermedad tiene distintos cuadros clínicos, las secuelas de los padecimientos son irreversibles o incluso causan la muerte.

Coinciden la difteria, la tos ferina y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b en que se transmiten por vía aérea y provocan infección grave de vías aéreas superiores e inferiores. La bacteria *H. influenzae* tipo b también ocasiona meningitis, septicemia, celulitis, artritis, epiglotitis y osteomieltis.

La bacteria *Clostridium tetani* produce una exotoxina que origina el tétanos; la infección se adquiere a través del contacto de cualquier tipo de herida con tierra contaminada por heces fecales de humano o de animal; la persona enferma presenta contracciones musculares dolorosas y sin tratamiento hay paro respiratorio, insuficiencia cardíaca o muerte.

La poliomieltis es causada por el poliovirus, que se trasmite de forma fecal-oral, afecta el sistema nervioso central y ocasiona parálisis flácida aguda; las secuelas son graves e incapacitantes; como el Síndrome Postpolio, que se presenta 15 a 30 años después de haber padecido la poliomieltis.

La vacuna Pentavalente acelular se incluyó en el esquema de vacunación en México en el 2007; actualmente se aplican tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con un refuerzo a los 18 meses de edad; se administra mediante inyección intramuscular en el muslo derecho en los menores de 18 meses o en la región deltoidea del brazo izquierdo después de los 18 meses de edad.

La vacuna Pentavalente acelular es una vacuna combinada, que contiene:

- a) Toxinas de las bacterias *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani* que han sido destoxificados con formaldehído y purificados, son toxoides adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio.
- b) Incluye los componentes pertússicos acelulares (derivados de la bacteria *Bordetella pertussis*): la hemaglutinina filamentosa (HAF) purificada y absorbida, y la pertactina (PT); también el toxoide pertússico que ha sido purificado y adsorbido. Puede contener las fimbrias tipos 2 y 3.
- c) Cuenta con los poliovirus tipos 1, 2 y 3, los virus se concentran, purifican e inactivan con formaldehído. Se cultivan en una línea continua de células VERO. Los procedimientos de purificación eliminan cantidades mensurables de neomicina, estreptomina y polimixina B, antibióticos utilizados en la producción de vacuna antipoliomielítica inactivadas, pero pueden estar presente rastros.
- d) También cuenta con el polisacárido capsular (fosfato ribitol poliribosil, PRF) de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b (cepa 20752), purificado y unido covalentemente a la proteína del tétanos.

Las vacunas disponibles se componen de un frasco con liofilizado que contiene el polisacárido capsular de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b y una jeringa prellenada de una suspensión con el componente acelular pertússico, el toxoide diftérico y tetánico y las tres cepas de virus inactivados de la poliomieltis. La vacuna se reconstituye antes de su aplicación. La presentación es monodosis.

A continuación las vacunas disponibles en México:

Tabla 9.5.1. Vacunas contra Difteria, Tétanos, Tos ferina (Acelular), Poliomieltitis (tipos 1, 2 y 3) y *Haemophilus influenzae* tipo B disponibles en México

Vacunas contra Difteria, Tétanos, Tos ferina (Acelular), Poliomieltitis (tipos 1, 2 y 3) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Otros
Pentaxim®/ Sanofi Pasteur S.A.	Cada dosis de 0.5 mL contiene: Liofilizado de polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, 10 µg, conjugado a la proteína tetánica. Suspensión de: Toxoide diftérico purificado 30 UI. Toxoide tetánico purificado 40 UI. Toxoide pertússico purificado 25 µg. Hemaglutinina filamentosa purificada sdsorbida 25 µg. Virus de la poliomieltitis inactivado Tipo 1 (Mahoney) 40 U.D., Tipo 2 (Mef-1) 8 unidades U.D., Tipo 3 (Saukett) 32 U.D.	Adyuvante: hidróxido de aluminio 0.3 mg Conservador: 2-fenoxietanol en etanol 2.5µL Conservador: formaldehído 12.5 µg Excipiente: trometamol 0.6 mg Excipiente: sacarosa 42.5 mg Diluyente: medio 199 Hanks (libre de fenol rojo) 0,05 ml, agua para inyección hasta 0.5 mL. Ácido acético y/o hidróxido de sodio para ajuste de pH.
Pediacel®/ Sanofi Pasteur Limited	Cada dosis de 0.5 mL contiene: Liofilizado con 10 µg del polisacárido capsular purificado de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b unido covalentemente a la proteína tetánica. Suspensión de: Toxoide pertússico 20 µg Hemaglutinina filamentosa pertússica 20 µg Aglutinógenos fímbricos pertússicos AGG tipos 2 y 3, 5 µg Pertactina pertússica 3 µg Toxoide diftérico ≥30 UI Toxoide tetánico ≥40 UI Virus de poliomieltitis (a partir de cultivos en células MRC-5): 40 U.D. de poliovirus inactivado tipo 1, Vero (Mahoney); 8 U.D. de poliovirus inactivado tipo 2, Vero (MEF1); 32 U.D. de poliovirus inactivado tipo 3, Vero (Saukett) tipo 3	Adyuvante: 1.5 mg de fosfato de aluminio Conservador: 0.6% de fenoxietanol ≤0,02% de polisorbato 80 ≤ 50 ng de albúmina de suero bovino Antibióticos: <0.03 mg de sulfato de polimixina B, <0.02 g de neomicina, <0.2 g de sulfato de estreptomicina. Conservador: ≤0.02% de formaldehído. Bactericida: ≤0.1% de glutaraldehído. Agua para inyección hasta 0.5mL
Infanrix® IPV+Hib/ GlaxoSmithKline Biologicals	Vacuna liofilizada. Jeringa prellenada dosis de 0.5 mL contiene: -Toxoide diftérico ≥30 UI -Toxoide tetánico ≥40 UI -Toxoide pertussis 25 mcg -Hemaglutinina Filamentosa (HAF) 25 mcg -Pertactina 8 mcg -Virus de Polio inactivado Tipo 1 40 UD -Virus de Polio inactivado Tipo 2 8 UD -Virus de Polio inactivado Tipo 3 32 UD Frasco ampula con liofilizado de Hib, una dosis de 0.5 mL contiene: -Conjugado de Polisacárido capsular (PRP) de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (30 a 50 µg) unido covalentemente al Toxoide tetánico.	Hidróxido de Aluminio Al. 2-fenoxietanol. Formaldehído. Lactosa. Polisorbato 80. Glicina. Medio 199. Neomicina. Polimixina. Agua inyectable.

U.D.: Unidades de antígeno

UI: Unidades Internacionales

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacuna pentavalente acelular es durante los 30 días posteriores a la vacunación.

Las formulaciones de vacuna que contiene antígenos purificados de *Bordetella pertussis* son mejor toleradas que las vacunas combinadas con componente de células completas, tanto para las dosis primaria como para la vacunación de refuerzo, con una incidencia significativamente menor de eventos asociados a la vacuna. Esto se ha valorado en diversos estudios donde se evalúa

la inmunogenicidad y seguridad de las vacunas, con esquemas primarios diversos incluyendo el de la administración de vacuna a los 2, 4 y 6 meses de edad, así como el esquema de aplicación a las 6, 10 y 14 semanas de edad; algunos han incluido los eventos que se presentan con la aplicación simultánea de vacuna antihepatitis B. La seguridad de las dosis de refuerzo se ha estudiado de los 18 hasta los 20 meses de edad.

En todos los estudios la incidencia de eventos locales y sistémicos es baja, como se muestra en el siguiente cuadro:

Tabla 9.5.2. Incidencia de eventos tras la aplicación de Pentaxim + vacuna antihepatitis B

Incidencia de eventos locales y sistémicos después de cualquier dosis de la serie primaria de Pentaxim [™] administrada de forma concomitante con vacuna anti hepatitis B										
Estudio (año)	Tailandia (2008)		India (2008)		Sudáfrica (2008)		Filipinas (2006)			
Número de niños	186		226		212		424			
Esquema	DTaP-IPV-Hib ^{&}	Hepatitis B [£]	DTaP-IPV-Hib [¥]	Hepatitis B [¢]	DTaP-IPV-Hib [§]	Hepatitis B [¶]	Grupo A		Grupo B	
							DTaP-IPV-Hib [*]	Hepatitis B [†]	DTaP-IPV-Hib [*]	Hepatitis B [†]
Eventos en el sitio de inyección (%)										
Dolor/sensibilidad	27.1	29.6	17.3	ND	48.2	43.6	12	13.7	18.9	21.2
Enrojecimiento/eritema	29.2	29.4	6.1	ND	27.5	21.5	0.5	1.2	0.2	0.4
Inflamación	13.8	11.8	5.0	ND	25.8	21.0	1	0.7	1.8	2.8
Induración	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	0.7	1.2	3
Eventos sistémicos (%)										
Fiebre	11.5		15.3		14.6		12.2		11.0	
Somnolencia	13.2		10.2		25.6		5.4		5.4	
Irritabilidad	32.2		13.7		34.1		11.6		16.6	
Pérdida del apetito	13.6		9.0		19.0		6.3		6.5	
Llanto anormal	34.9		12.3		37.9		ND		ND	
Vómito	14.7		13.2		21.7		ND		ND	

DTaP-IPV-Hib: Vacuna Pentavalente acelular contra Difteria, Tétanos, Tos ferina acelular, poliomielitis inactivada y Haemophilus influenzae tipo b
ND: No disponible

&Esquema DTaP-IPV-Hib: 2, 4, 6 meses de edad, refuerzo a los 18–19 meses.

£Vacuna recombinante contra hepatitis B a los 0, 2, 6 meses de edad.

¥Esquema DTaP-IPV-Hib3: 6, 10 y 14 semanas de edad; refuerzo a los 18–19 meses.

¢Vacuna de la hepatitis B recombinante a los 0, 6 y 14 semanas o 6, 10 y 14 semanas de edad.

§Esquema DTaP-IPV-Hib: 6, 10 y 14 semanas de edad; refuerzo a los 18–19 meses.

¶Vacuna recombinante contra la hepatitis B a las 6, 10 y 14 semanas de edad.

*Esquema DTaP-IPV-Hib: 6, 10 y 14 semanas de vida; refuerzo a los 18–19 meses de edad.

°Vacuna recombinante contra hepatitis B: 0, 6 y 14 semanas de edad (grupo A).

†Vacuna recombinante contra hepatitis B: 6, 10 y 14 semanas de edad (grupo B).

Referencias bibliográficas: 8, 9, 10 y 11.

Vacuna Pentaxim®: En personas susceptibles los signos y síntomas que pueden presentarse aparecen en las 24 o 48 horas que siguen a la vacunación y pueden prolongarse hasta 72 horas; los más comunes son:

- 1) Dolor, enrojecimiento e induración mayor a 2 cm en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente sin necesidad de tratamiento específico.
- 2) Algunos eventos sistémicos se presentan dentro de las 48 horas después de la vacunación y pueden durar varios días, entre ellos están la fiebre, el llanto persistente e incontrolable por más de tres horas, somnolencia y malestar general.
- 3) También se han reportado los siguientes eventos:

- Eritema, induración, dolor y edema (hinchazón) ≥ 5 cm en el sitio de la inyección, fiebre a veces por encima de 40°C .
- El edema >5 cm que puede abarcar toda la extremidad donde se ha administrado la vacuna; se produce dentro de las 24 a 72 horas después de la vacunación y se resuelve espontáneamente dentro en 3 a 5 días. El riesgo parece ser dependiente del número de dosis previas de vacunas que contienen toxoide tetánico acelular, con un mayor riesgo después de las dosis cuarta y quinta dosis.
- Diarrea
- Vómitos
- Pérdida del apetito
- Somnolencia
- Convulsiones con o sin fiebre
- Episodios de hipotonía-hiporrespuesta
- Nerviosismo
- Irritabilidad
- Insomnio o trastornos del sueño
- Llanto anormal, llanto inconsolable o prolongado
- Alergia o síntomas similares tales como erupción en la piel, eritema y urticaria, edema facial repentino o hinchazón del cuello (edema de Quincke) o una reacción generalizada: malestar repentino y grave con una caída en la presión arterial, aceleración del ritmo cardíaco asociado con trastornos

respiratorios y trastornos digestivos (reacción anafiláctica, choque).

Por otra parte, durante la administración de **vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b** se han reportado:

- 1) Edema (hinchazón) que afecta a una o ambas extremidades inferiores. Esto en ocasiones es acompañado de fiebre, dolor, llanto, cianosis, enrojecimiento y púrpura transitoria. Sin embargo no se acompaña de signos cardíacos o respiratorios. Esta situación puede ocurrir principalmente después de las dosis primarias y se observará en las primeras horas que siguen a la vacunación. Todos los acontecimientos se resuelven espontáneamente y sin secuelas en un plazo de 24 horas.

Existen eventos graves que se han reportado con otras vacunas que contienen uno o más componentes de las presentaciones existentes de **vacuna Pentavalente acelular** (como las que contienen toxoide tetánico), y que no se han asociado a esta vacuna, son los siguientes:

- 1) Síndrome de Guillain - Barre (sensibilidad anormal, parálisis) y neuritis braquial (parálisis, dolor difuso en el brazo y el hombro) después de la administración de una vacuna que contiene toxoide tetánico.
- 2) En los lactantes nacidos muy prematuramente (antes de las 28 semanas de gestación) se pueden presentar apneas respiratorias durante los 2 a 3 días después de la vacunación.

En el siguiente cuadro se detalla un resumen de acuerdo a la frecuencia de los eventos:

Tabla 9.5.3. ESAVI por vacuna PENTAXIM

ESAVI de Vacuna Pentaxim®		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Muy frecuente	Gastrointestinales	Vómitos
Frecuente		Diarrea
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, dolor e inflamación en el lugar de la inyección.
Frecuente		Induración en el lugar de la inyección
Poco frecuente		Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, enrojecimiento e hinchazón fiebre $\geq 5\text{ cm}$ en el lugar de la inyección
Raro		Fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$. Edema de una o ambas extremidades inferiores.
Muy frecuente	Metabolismo y nutrición	Disminución o pérdida del apetito
Muy frecuente	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
Muy frecuente	Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo, irritabilidad, llanto anormal
Frecuente		Insomnio
Poco frecuente		Llanto prolongado, inconsolable
No conocida	Otros	Eventos anafilácticos como edema facial, edema de Quincke o choque. Convulsiones con o sin fiebre Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta. Erupción. Urticaria

*Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$). Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$). Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$). Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$). Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Para **vacuna Infarix®** IPV+Hib los eventos que se reportan son:

- 1) Con más frecuencia, eventos locales, en el sitio de aplicación de la vacuna, dolor, enrojecimiento e inflamación.
- 2) Los sistémicos son la fiebre, llanto inusual, vómito, diarrea, pérdida de peso e inquietud.
- 3) Además de los anteriores otros eventos que se pueden presentar son nerviosismo, anorexia, somnolencia y fatiga.
- 4) Eventos raros reportados incluyen las reacciones alérgicas como las anafilácticas.
- 5) También muy raros son los eventos de colapso o el episodio de hipotonía-hiporrespuesta y convulsiones en los 2 a 3 días después de la vacunación, esto relacionado al componente anti tosferina., sin embargo no se han reportado secuelas.

Otras Vacunas combinadas disponibles

Otra vacuna que confiere protección contra difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis, enfermedades invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b y además contiene el antígeno de hepatitis B, es la vacuna llamada hexavalente.

En México se tiene disponible la siguiente presentación:

Tabla 9.5.4. Vacunas contra Difteria, Tétanos, Tos ferina (Acelular), Poliomieltitis (tipos 1, 2 y 3) y *Haemophilus influenzae* tipo B disponibles en México

Vacunas contra Difteria, Tétanos, Tos ferina (Acelular), Poliomieltitis (tipos 1, 2 y 3) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Otros
Infanrix® Hexa/ GlaxoSmithKline Biologicals	Vacuna liofilizada. Jeringa prellenada dosis de 0.5 mL. La suspensión contiene: -Toxoide diftérico -Toxoide tetánico -Antígenos de Bordetella pertussis: Toxoide pertussis, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina1) -Antígeno de superficie de hepatitis B -Virus de la polio inactivados: tipo 1 (cepa Mahoney), tipo 2 (cepa MEF-1), tipo 3 (cepa Saukett). El polvo blanco contiene: -Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato) conjugado al toxoide tetánico como proteína transportadora.	Lactosa. Cloruro sódico (NaCl). Medio 199 (estabilizante que contiene aminoácidos, sales minerales y vitaminas). Agua para inyectables. Como residuos del proceso de fabricación están presentes: cloruro potásico, fosfato disódico, fosfato monopotásico, polisorbato 20 y 80, glicina, formaldehído, sulfato de neomicina y sulfato de polimixina B.

U.D.: Unidades de antígeno

UI: Unidades Internacionales

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Los eventos relacionados con esta vacuna se presentan a continuación en el cuadro:

Tabla 9.5.5. ESAVI por vacuna *Infanrix® Hexa*

ESAVI de Vacuna <i>Infanrix® Hexa</i>		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Poco frecuente	Trastornos respiratorios	Infección de las vías respiratorias superiores
Raro		Tos
Frecuente	Gastrointestinales	Bronquitis
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Vómito, diarrea
Frecuente		Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≥ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga.
Poco frecuente		Inflamación local en el sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $> 39,5$ °C, reacciones, induración en el sitio de vacunación.
Muy frecuente	Metabolismo y nutrición	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, algunas veces involucra la extremidad adyacente.
Poco frecuente	Metabolismo y nutrición	Pérdida del apetito
Muy raro	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
Muy frecuente	Trastornos psiquiátricos	Convulsiones con o sin fiebre
Frecuente		Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
Frecuente	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Nerviosismo
Raro		Prurito
Muy raro		Exantema
		Dermatitis, urticaria

*Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$). Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$). Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$). Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$). Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Otros eventos reportados de la vigilancia después de la comercialización incluyen:

- 1) Linfadenopatía, trombocitopenia, reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas), episodio hipotónico-hiporrespuesta; apnea en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación, edema angioneurótico, reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada, vesículas en el sitio de inyección. Lo cual ha sido observado con otras vacunas que contienen DTPa.

En cuanto al componente contra hepatitis B se han reportado en menores de 2 años de edad durante la vigilancia poscomercialización:

- 1) Parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis, meningitis, reacción tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular; sin embargo no se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Bibliografía

1. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Deloria MA, Reed GF. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995; 96 (3 Pt 2): 557–566.
2. Edwards K, Decker M. Pertussis vaccines. In: *Vaccines*. 5th edition. Plotkin S, Orenstein W, Offit PA (Eds). Saunders Co. 2008, PA, USA, 467–517.
3. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997; 100 (5): 772–788.
4. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, Ureta AM, et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae*

type b conjugate antigens in two-, four and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (4): 294–304.

5. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, et al. Hexavalent Vaccine Trial Study Group. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12): 1119–1127.
6. Englund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93 (1): 37–43.
7. World Health Organization. Pertussis position paper. *Wkly Epidemiol* 2010. Rec. 85(40), 385–400.
8. Capeding MR, Cadorna-Carlos J, Book-Montellano M, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP–IPV//PRP~T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial. *Bull. World Health Organ* 2008; 86 (6): 443–451. (Estudio sobre la inmunogenicidad y seguridad de la serie primaria después de la administración de Pentaxim™ en Filipinas, con esquema de 6, 10 y 14 semanas de edad)
9. Dutta AK, Verghese VP, Pemde HK, Mathew LG, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B conjugate combination vaccine (Pentaxim) with hepatitis B vaccine. *Indian Pediatr* 2009; 46 (11): 975–982. (Estudio sobre la inmunogenicidad y seguridad de la serie primaria después de la administración de Pentaxim™ en la India, con esquema de 6, 10 y 14 semanas de edad).
10. Madhi SA, Cutland C, Jones S, Ortiz E (). Post-primary vaccination antibody persistence and immunogenicity/safety of a DTaP–IPV//PRP~T booster vaccine in South African infants aged 18 to 19 months. *Programs and Abstracts of the 26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics*. Johannesburg, South Africa 2010.
11. Thisyakorn U, Chotpitayasunondh T, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, Ortiz E. Evaluation of an acellular pertussis,

- diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2 and 6 months of age in infants in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 2010; 41 (2): 450–462.
12. Gold R, Barreto L, Ferro S, Thippawong J, Guasparini R, Meekison W, et al. Safety and immunogenicity of a fully liquid vaccine containing five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines administered at two, four, six and 18 months of age. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18 (4): 241–248.
 13. Lee CY, Thippawong J, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Lin W, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999; 103 (1): 25–30.
 14. Vacuna acelular antipertussis con toxoides diftéricos y tetánico, poliomiélitis y Haemophilus influenzae tipo b, que se encuentra disponible con autorización por la COFEPRIS (Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios).
 15. Thisyakorn U, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP–IPV//PRP–T vaccine (Pentaxim) booster during the second year of life in Thai children primed with an acellular pertussis combined vaccine. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 2009; 40 (2): 282–294.
 16. Lee SY, Hwang HS, Kim JH, Kim HH, Lee HS, Chung EH, et al. Immunogenicity and safety of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, and inactivated poliovirus vaccine (DTaP–IPV) compared to separate administration of standalone DTaP and IPV vaccines: A randomized, controlled study in infants in the Republic of Korea. *Vaccine* 2011; 29 (8): 1551–1557.
 17. GlaxoSmithKline. Infanrix IPV+Hib. Información para prescribir amplia. IDS Version 1.1 –Mx/Actualización: 21/Octubre/2002.
 18. Sanofi Pasteur. Pentaxim®. Vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (acelular, compuesta) y la poliomiélitis (inactivada), absorbida y vacuna Haemophilus influenzae tipo b conjugada. Prospecto. 2009.

9.6 ESAVI por vacuna contra Rotavirus

Vacunas disponibles

La vacuna oral contra rotavirus previene de la gastroenteritis causada por el rotavirus.

El rotavirus es un virus que se encuentra en las heces de personas infectadas; la transmisión es fecal-oral, a través de las manos u objetos contaminados (juguetes, pañales, mesas, perillas de puerta, etc.). Sin embargo, también puede ocurrir la transmisión por vía respiratoria a través de gotas de flugge.

Causa gastroenteritis aguda con presencia súbita de diarrea acuosa, vómito y fiebre; los síntomas pueden provocar deshidratación grave e incluso la muerte en los niños de 3 meses a 2 años de edad. Tanto la diarrea como el vómito pueden durar de 3 a 8 días, en niños mayores la diarrea puede durar más tiempo.

La enfermedad se presenta en brotes epidémicos de diarrea en guarderías, en hospitales infantiles o en lugares con hacinamiento.

Las medidas higiénicas y sanitarias no han logrado disminuir su incidencia; la vacunación es la mejor forma de evitar complicaciones. El objetivo de la vacunación es producir una primera infección con virus atenuados, previniendo así de enfermedad grave en posteriores infecciones por el virus natural, y por lo tanto disminuir las hospitalizaciones por esta causa.

La vacunación contra el rotavirus se introdujo en el Programa de Vacunación de México en el 2006, para los menores de 6 meses de edad de 489 municipios; en el 2007 se universalizó utilizando vacuna monovalente. Actualmente se administra vacuna pentavalente contra rotavirus, el esquema consta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La vacuna monovalente se administra a los 2 y 4 meses de edad. La vía de administración para las dos vacunas es oral.

Las vacunas autorizadas en México son de virus vivos atenuados.

- a) La vacuna monovalente (RV1) contiene el serotipo G1P1 [8]. Es obtenida por atenuación mediante sucesivos pases celulares de una cepa de un virus de origen humano. Imita la infección natural e induce protección contra diarrea grave en ulteriores infecciones por la cepa contenida en la vacuna y en grado variable de protección cruzada contra tipos distintos al G1.
- b) La vacuna pentavalente (RV5) protege contra cinco serotipos del virus (G1, G2, G3, G4 y P1[8]). Es obtenida mediante recombinación genética, contiene cinco rotavirus vivos reordenados, cuyas cepas originales se aislaron de personas y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan una de las proteínas exteriores de la cápside (G1, G2, G3 o G4) de la cepa original del rotavirus humano y la proteína de fijación (P7) de la cepa original del rotavirus bovino. El quinto virus reordenado expresa la proteína de fijación P1A (genotipo P[8]), de ahora en adelante referido como P1[8], de la cepa original del rotavirus humano y la proteína exterior G6 de la cápside de la cepa original del rotavirus bovino. Proporciona protección contra cada una de las cepas humanas incluidas en la vacuna.

Tabla 9.6.1. Cepas de vacuna contra rotavirus

Vacuna pentavalente contra rotavirus. Cepas originales y reordenadas			
Nombre del serotipo reordenado	Cepa original del rotavirus humano - composición de la proteína de la superficie externa	Cepa original del rotavirus bovino - composición de la proteína de la superficie externa	Composición de la proteína de la superficie externa del reordenado (componente del rotavirus humano, en negrillas)
G1	WI79 – G1, P1[8]	WC3 – G6, P7[5]	G1 , P7[5]
G2	SC2 – G2, P2[6]		G2 , P7[5]
G3	WI78 – G3, P1[8]		G3 , P7[5]
G4	BrB – G4, P2[6]		G4 , P7[5]
P1[8]	WI79 – G1, P1[8]		G6 , P1[8]

La vacuna monovalente se presenta en jeringa prellenada o tubo con una dosis de vacuna. Actualmente la vacuna comercializada no requiere reconstitución ni dilución.

La vacuna pentavalente se presenta en un tubo precargado con tapón de media rosca. Ambas vacunas son de monodosis y de aplicación exclusivamente por vía oral. La vacuna RV1 no se debe aplicar a partir de los 6 meses de edad, la vacuna pentavalente está contraindicada a partir de los 8 meses de edad.

En ambas vacunas se han encontrado fragmentos de ADN de circovirus porcino (PCV)-1 y -2, esto no se asocia a infección o enfermedad en seres humanos. Hasta el momento, no existe evidencia de que la presencia de PCV-1 suponga un riesgo de seguridad.

A continuación la descripción de las vacunas disponibles en México:

Tabla 9.6.2. Vacunas contra rotavirus disponibles en México

Vacunas contra rotavirus disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Otros
Rotarix®/ Glaxosmithkline Biologicals, S. A.	Una dosis (1.5 mL) contiene (jeringa prellenada o en tubo): Rotavirus vivo atenuado humano, cepa RIX4414 producidos en células Vero, no menos de 10 ^{6.0} DICC ₅₀	<u>Sacarosa</u> <u>Adipato disódico</u> <u>Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM)</u> <u>Agua estéril.</u>
Rotateq®/ Merck & Co., Inc.	Una dosis (2 mL) contiene: Rotavirus tipo* G1 no menos de 2,2 x 10 ⁶ UI Rotavirus tipo* G2 no menos de 2,8 x 10 ⁶ UI Rotavirus tipo* G3 no menos de 2,2 x 10 ⁶ UI Rotavirus tipo* G4 no menos de 2,0 x 10 ⁶ UI Rotavirus tipo* P1A[8] no menos de 2,3 x 10 ⁶ UI	Suspensión estabilizadora amortiguada: Excipiente: 1.080 mg de sacarosa. Citrato de sodio Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato Hidróxido de sodio Polisorbato 80 Medio de cultivo (que contiene sales inorgánicas, aminoácidos y vitaminas) Agua purificada

*Serotipo reordenado de rotavirus humano-bovinos (virus vivos) producidos en células Vero.

DICC₅₀: mediana de dosis infectiva de cultivo celular

UI: Unidades Infectantes

Información obtenida del IPPA del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Se conoce que existe excreción del virus vacunal en las heces y que ocurre después de la vacunación, para la vacuna monovalente dura 10 días en promedio, con un máximo de excreción alrededor del día 7. Las partículas de antígenos virales se han detectado en el 50 % de las heces después de la primera dosis; y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Para la vacuna pentavalente el virus se ha detectado en las heces en el 8.9% de los vacunados en la semana posterior a la primera dosis; y en el 0.3% después de la tercera dosis. También el máximo de excreción se produjo en los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis.

Sin embargo, a pesar de que se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de los vacunados sin causar ningún síntoma clínico, se debe evitar contacto con personas con defectos en el sistema inmune.

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a las vacunas anti rotavirus es de 42 días posteriores a la vacunación.

Se ha estudiado la vacuna monovalente contra rotavirus en estudios controlados con placebo (hasta 31 días después de la vacunación). El perfil de seguridad se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix™.

Los eventos más comunes después de la primera dosis son irritabilidad y diarrea. Se presentan dentro de los 8 días posteriores a la vacunación y no son graves. El número de episodios diarreicos que se pueden presentar varían de 1 a 3, de características explosivas.

Otros eventos poco frecuentes (≥ 0,1 % y < 1 %) incluyen flatulencia, dolor abdominal y dermatitis.

El resumen de la frecuencia de eventos de vacuna monovalente se encuentra en la siguiente tabla:

Tabla 9.6.3. ESAVI por vacuna Rotarix

ESAVI de Vacuna Monovalente Contra Rotavirus RV1 (Rotarix®)		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuentes	Gastrointestinales	Diarrea
Poco frecuente		Dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuente	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis
No conocida o raros**	Otros	Apnea en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación, 2-3 días posteriores a la vacunación. Invaginación intestinal (dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, sangre en las heces, distensión abdominal y fiebre). Hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

**Signos y síntomas encontrados en la poscomercialización.

Eventos recopilados a los 31 días posteriores a la vacunación.

Información obtenida del IPPA del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

En un extenso estudio realizado en Latinoamérica y Finlandia para evaluar el riesgo de invaginación intestinal, no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo tratado con vacuna monovalente, en comparación con el grupo tratado con placebo (63,225 participantes).

Tabla 9.6.4. Datos de seguridad encontrados en estudio con Rotarix

	ROTARIX®	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)
Invaginación a los 31 días de la administración de:	N= 31,673	N= 31,552	
Primera dosis	1	2	0.50 (0.07;3.80)
Segunda dosis	5	5	0.99 (0.31;3.21)
Invaginación hasta un año de edad:	N= 10,159	N= 10,010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0.28 (0.10;0.81)

IC: Intervalo de confianza

La mayoría de los casos se registraron dentro de los siete días siguientes a la primera dosis, pero puede aparecer desde 0 a los 42 días después de la vacunación.

Los datos de seguridad de poscomercialización a gran escala en México y Brasil, encontraron una asociación entre Rotarix® y la invaginación intestinal con un exceso de 1 caso observado entre 51,000 a 68,000 niños administrados. El incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal ocurre en el período de 31 días, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis de Rotarix, lo cual coincide con el periodo de replicación pico del virus de la vacuna en el intestino y el riesgo es menor después de la segunda dosis.

La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara.

Para vacuna pentavalente contra rotavirus, los eventos que con mayor frecuencia se presentan son fiebre $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$ (20.9%), diarrea (17.6%) y vómitos (10.1%).

Otros eventos que se reportan son nasofaringitis (0.6%); otitis media (0.3%) y broncoespasmo (<0.1%).

De los eventos graves que pueden ocurrir como anafilaxia e invaginación intestinal, la frecuencia global es de 0.1%

La siguiente tabla resume la frecuencia de los eventos:

Tabla 9.6.5. ESAVI por vacuna Rotateq

ESAVI de Vacuna Pentavalente Contra Rotavirus RV5 (Rotateq®)		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Muy frecuente	Gastrointestinales	Diarrea, vómitos
Poco frecuente		Hematoquecia, dolor abdominal superior
Raros		Invaginación intestinal
Muy frecuentes	Trastornos generales y del lugar de administración	Fiebre
Poco frecuentes	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción
Raras		Urticaria
Muy frecuentes	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
Raros	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
Frecuentes	Infecciones	Infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes		Nasofaringitis, otitis media
No conocida	Otros	Irritabilidad. Angioedema. Reacción anafiláctica.

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$ ($\geq 1\%$ y $<10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $<1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $<1\%$);

Raras: $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $<0.1\%$); Muy raras: $<1/10,000$ ($<0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

En un estudio clínico donde 68,038 niños recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo, y de estos 59,210 niños recibieron tres dosis; se hizo seguimiento durante 42 días después de la tercera dosis, y a 56,310 niños se les siguió durante 1 año después de la primera dosis. El riesgo relativo de invaginación intestinal entre los vacunados, en comparación con los que recibieron placebo, fue de 1.6 (intervalo de confianza del 95%, de 0.4 a 6.4) durante el período de 42 días después de cualquier dosis. Esto quiere decir que el perfil de seguridad es aceptable para esta vacuna.

En otro estudio se encontró incremento del riesgo de invaginación intestinal después de la primera dosis de vacuna RotaTeq®, durante la primera semana de la vacunación; no hubo incremento del riesgo después de la segunda o tercera dosis. En estudios clínicos fase III con vacuna pentavalente, se han reportado casos de enfermedad de Kawasaki en $<0.1\%$ (5/36,150) de quienes recibieron la vacuna y en $<0.1\%$ (1/35,536) de los que recibieron placebo dentro de los 42 días posteriores a cualquier dosis, sin ser estadísticamente significativo.

Por lo tanto, no hay aumento del riesgo de enfermedad de Kawasaki por vacuna contra rotavirus RV5, de acuerdo a estudios post-comercialización observacional de vigilancia de seguridad.

Hasta el momento parece no existir una asociación entre cualquiera de las vacunas y la invaginación intestinal en el seguimiento poscomercialización ni en los estudios de seguridad efectuados con las dos vacunas, durante los tiempos determinados para su aplicación. Sin embargo ambas vacunas contra rotavirus cuentan con un incremento transitorio en la incidencia de invaginación intestinal en el periodo de 31 días, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la administración de la primera dosis

Por lo tanto los profesionales de la salud deben realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de intususcepción (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta. Se debe de informar a los padres/tutores para que comuniquen enseguida sobre la aparición de tales síntomas.

Ambas vacunas tienen una seguridad similar cuando se administran a niños prematuros (menores de 37 semanas de gestación).

Para vacuna monovalente cuando se administró la primera dosis a las 6 semanas de vida, los eventos graves se observaron en el 5.1% de los niños la recibieron (contra 6.8% de los que tuvieron placebo).

La vacuna pentavalente se ha administrado a niños de 6 semanas de vida nacidos a las 25 a 36 semanas de gestación, y la seguridad ha sido equiparable a la de los niños nacidos a término.

Ambas vacunas son bien toleradas si se administran concomitantemente con la vacuna oral contra la polio u otras vacunas; la incidencia de las reacciones adversas fue generalmente similar a la observada en el grupo control.

Si se sospecha o se identifica a un niño con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID, por sus siglas en inglés), no debe de administrarse la vacuna contra rotavirus hasta que sea valorado por un especialista. El SCID debe ser diagnosticado, investigando antecedentes familiares de SCID o un historial de muertes prematuras, recurrentes e inexplicables en la familia; así como la presencia en el niño de infecciones graves o repetidas. En dichos pacientes si se aplica la vacuna pueden desarrollar gastroenteritis grave.

La vacuna debe administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos con alguna inmunodeficiencia (ocasionada por cáncer o por un tratamiento inmunosupresor) y se debe aconsejar, a los contactos de vacunados recientes, mantener una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño vacunado.

El perfil de seguridad no se ve afectado cuando las vacunas contra rotavirus se administran concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la

difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna contra la polio de virus inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C.

La administración concomitante de cualquier vacuna contra rotavirus y la vacuna oral contra la polio (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la polio. Aunque la administración concomitante de OPV puede reducir ligeramente la respuesta inmunológica a la vacuna contra rotavirus, se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

En cuanto a sobredosis, para vacuna pentavalente contra rotavirus no se han reportado eventos graves y no hay informes de sobredosis con vacuna monovalente.

Para mayor información sobre contra-indicaciones o precauciones consulte el anexo correspondiente.

Bibliografía

1. FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1022-8.
2. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 11-22.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 23-33.
4. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Parashar UD et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil.

- New England Journal of Medicine 2011, 364 (23): 2283-2292.
5. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al; PAEDS/APSU Study Group.. Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. Vaccine 2011; 29 (16): 3061-6.
 6. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. Pediatr Infect Dis J 2004; 23 (10): 937-43.
 7. Salinas B, Pérez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (9): 807-16.
 8. Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit P, Pichichero M, Treanor J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. J Pediatr 2004; 144 (2): 184-90.
 9. Gilliland SM, Forrest L, Carre H, Jenkins A, Berry N, Martin J, et al.. Investigation of porcine circovirus contamination in human vaccines. Biologicals 2012; 40 (4): 270-277.
 10. Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Parashar UD, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTaq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. Pediatrics, 2008;121(6):1206-12.
 11. GlaxoSmithKline. Rotarix®Suspensión. Información para prescribir amplia (IPPA). GDS010/IP107: 22 Jun 2011/Actualización: 16 Jul 2012.
 12. Merck Sharp & Dohme Corp. Ficha técnica o resumen de las características del producto (2012) Rotateq™.
 13. Questions and Answers - Porcine Circovirus Found in Rotavirus Vaccines [fecha de acceso 12 diciembre 2013]; URL disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/rotavirus-questions-eng.php>
 14. Provider Information: Rotavirus VIS [fecha de acceso 12 diciembre 2013]; URL disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/rotavirus-hcp-info.html>

9.7 ESAVI por vacuna contra infecciones por Virus del Papiloma Humano

Vacunas disponibles

Las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) protegen contra el cáncer cervicouterino ocasionado por los tipos 16 y 18 del VPH; una de las presentaciones de vacuna contra VPH tiene cobertura también contra verrugas genitales.

El VPH es también llamado papilomavirus, ya que algunos tipos pueden causar verrugas o papilomas (tumores benignos). Existen más de 150 virus relacionados. La forma de transmisión para más de 40 tipos de este virus es por contacto sexual (genitales, ano, boca).

Los tipos más comunes que infectan el tracto genital son el 6, 11, 16 y 18. Los tipos 16 y 18 de VPH son de alto riesgo, ya que causan hasta el 70% de los cánceres de cuello uterino invasor y cáncer anogenital (cáncer de ano, de vulva, vagina y pene) también ocasionan algunos cánceres de orofaringe.

Los tipos 6 y 11 se consideran de bajo riesgo, ya que raramente se les asocia con cáncer de cuello uterino invasivo, pero causan el 90% de las verrugas genitales. La infección puede cursar asintomática por muchos años.

La infección persistente por VPH puede ocasionar: lesiones preneoplásicas; neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC 1 a 3); adenocarcinoma *in situ* o cáncer de cuello uterino invasivo.

Se disponen de dos vacunas eficaces contra el VPH. En México se introdujo la vacunación en contra de este virus en el año 2008 en municipios de bajo índice de desarrollo, y en el 2012 se universalizó la aplicación a niñas de quinto año de primaria y de 11 años de edad no escolarizadas. El esquema en nuestro país consta de dos dosis (0 y 6 meses). Se administra por vía intramuscular, en la región deltoidea del brazo derecho.

Se han desarrollado vacunas no infecciosas, fabricadas mediante tecnología recombinante, compuestas por partículas similares al virus (VLP, del inglés Virus-Like Particles), que son componentes de superficie del VPH (principal proteína de la cápside L1), no son infecciosas ya que no contienen ADN, son altamente purificadas y adsorbidas con un adyuvante. Dichas partículas pueden adherirse a las células epiteliales y estimular el sistema inmune para que produzca anticuerpos que impidan la infección celular en encuentros futuros.

- a) La vacuna tetravalente o cuadrivalente (VPH4) protege contra cuatro tipos de VPH: 6, 11, 16 y 18. Previene de cáncer de cuello uterino, algunos cánceres vulvares y vaginales, cáncer de ano y lesiones anales precancerosas ocasionados por los tipos 16 y 18 de VPH. Previene verrugas genitales causadas por los VPH tipos 6 y 11. También en la prevención de papilomatosis respiratoria recurrente y cáncer orofaríngeo.
- b) La vacuna bivalente (VPH2) previene infección persistente, lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix causados por los VPH tipos 16 y 18 y cáncer de ano ocasionado por estos virus.

Las presentaciones son monodosis, en jeringa prellenada. Ninguna de las vacunas contiene antibióticos, conservadores o tiomersal.

La vacuna bivalente se puede aplicar a mujeres a partir de los 10 años de edad. La vacuna tetravalente se administra a partir de los 9 años de edad.

En el siguiente cuadro se resumen las vacunas disponibles en México:

Tabla 9.7.1. Vacunas contra Virus del Papiloma Humano disponibles en México

Vacunas contra infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH) disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Cervarix®/ GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.	Frasco ampula o jeringa prellenada. Una dosis de 0.5 mL contiene: • Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 16*: 20 µg. • Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 18*: 20 µg.	Adyuvante**: AS04: ➤ 0.5 mg de hidróxido de aluminio hidratado ➤ 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A [MPL]). Cloruro de sodio Dihidrógeno sódico dihidrato de fosfato Agua para inyección
Gardasil®/ Merck Co., Inc.	Contiene partículas similares a virus de los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18 Se produce utilizando levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Cepa 1895) como sustrato Cada dosis de 0.5 mL contiene: 20 µg de proteína L1 de VPH-6 40 µg de proteína L1 de VPH-11 40 µg de proteína L1 de VPH-16 20 µg de proteína L1 de VPH-18	Adyuvante: 225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo Polisorbato 80 Borato de sodio L Histidina

*Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes al virus (VLP) producida mediante tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión del baculovirus.

**El sistema adyuvante AS04, patentado por GlaxoSmithKline, está compuesto de hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL).

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados con vacunas contra VPH es de 30 días posteriores a la vacunación.

Ambas vacunas han sido evaluadas en diversos ensayos clínicos controlados y no controlados, previos a la comercialización, en mujeres de 10 a 25 años de edad, con diferentes metodologías y cantidad de participantes.

Los eventos que se reportan con más frecuencia son los locales, se presentan en la primera semana de la vacunación, con un intervalo de 1 a 5 días y se resuelven de forma espontánea, no ameritan tratamiento.

Con vacuna **bivalente**:

- 1) Dolor aparece en el 78% al 80%. El dolor grave que impide la actividad normal sucede en el 6% de los vacunados.
- 2) La inflamación en el 26% y el enrojecimiento en el 30%.
- 3) El porcentaje de los eventos sistémicos que ocurren después de la aplicación de vacuna **bivalente** son: fatiga 33%, cefalea 30%, mialgia 28%, prurito 9%, artralgia 10%, síntomas gastrointestinales 13%, fiebre 3%, erupción 1% y urticaria 0.46%.

Para vacuna **tetravalente**:

- 1) El dolor puede aparecer en el 80 al 84% de los vacunados.
- 2) El eritema en un 25% y la inflamación en 25%. El eritema e inflamación mayor a 5 centímetros y el dolor severo ocurren en el 5.7% de las personas vacunadas.

Los eventos sistémicos que se han reportado por vacuna **cuadrivalente** se presentan en las dos primeras semanas después de la vacunación, con un intervalo de 1 a 15 días, son:

- 1) Fiebre 10.1% a 13%
- 2) Urticaria 3%
- 3) Cefalea 26 a 28%
- 4) Mialgia 2%
- 5) Disnea 4%
- 6) Artralgia 1%
- 7) Desórdenes gastrointestinales como: náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea 17%
- 8) Nasofaringitis 5.8%
- 9) Dolor en toda la extremidad 2.7%
- 10) Tos 1.7%
- 11) Mareos

En un ensayo clínico de cohorte y aleatorizado, posterior a la comercialización, donde se compararon la seguridad de ambas vacunas, mediante la vigilancia de los eventos sistémicos durante 7 y 30 días después de la vacunación; hubo mayor frecuencia de eventos entre los receptores de la vacuna bivalente que con la tetravalente, sin embargo con la tercera dosis la frecuencia de eventos era igual de elevadas en ambas vacunas (84%):

A continuación se presenta la comparación de frecuencias de ESAVI entre la vacuna bivalente y la tetravalente, posterior a la primera dosis de vacuna contra VPH.

Tabla 9.7.2. Diferencias en la frecuencia de ESAVI en primera dosis con vacuna bivalente y tetravalente

Comparación de la frecuencia de eventos posterior a la primera dosis de vacunas contra VPH		
Evento	Tipo de vacuna contra VPH	
Locales	Bivalente	Tetravalente
Dolor	92.9%	71.6%
Enrojecimiento	44.3%	25.6%
Inflamación (hinchazón)	36.5%	21.8%
Sistémicos		
Fatiga	49.8%	39.8%
Mialgia	27.6%	19.6%

Fuente: Einstein et al, 2009 (ensayo realizado con más de 1000 mujeres de 18 a 45 años de edad)

En dicho estudio no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos vacunados (cuadrivalente contra bivalente) en lo que respecta a la aparición de enfermedades crónicas y autoinmunes. El seguimiento de esta cohorte se realizó por 18 meses después de la última dosis de la vacuna contra el VPH, a los 24 meses los resultados fueron similares entre los grupos.

En otros estudios, como el de VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) se ha analizado los eventos posteriores a la vacunación con vacuna tetravalente; en una recopilación de 20,096 informes de eventos posteriores a la vacunación, donde 19,075 sujetos fueron mujeres y 569 hombres, el 92% de los eventos fueron catalogados como no graves y los síntomas generales más comunes fueron: síncope, mareos, náuseas, cefalea, fiebre y urticaria; los síntomas locales más comunes fueron: dolor en el lugar de inyección, enrojecimiento e inflamación. El 8% fueron graves: cefalea, náuseas, vómitos, fatiga, mareos, síncope y debilidad generalizada.

La presencia de síncope en adolescentes se ha relacionado con la vacunación masiva dentro de escuelas, por miedo a la vacunación contra el VPH, a menudo se asocia con malestar significativo lo cual resulta en un impacto negativo en el proceso de vacunación. Por lo que se deben tomar precauciones para el manejo del miedo y la angustia en estas poblaciones.

La tasa estimada de anafilaxia se ha documentado de 1.7 casos por millón a 2.6 por millón.

En el siguiente cuadro se resume la frecuencia de eventos:

Tabla 9.7.3. ESAVI por vacuna Cervarix

ESAVI de Vacuna contra VPH Cervarix VPH2™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal
Muy frecuentes	Trastornos generales y del lugar de administración	Eventos en el sitio de la inyección: dolor, eritema, inflamación.
Frecuentes		Fatiga
Poco frecuentes		Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Poco frecuentes	Respiratorio	Induración, parestesia local
Muy frecuente	Músculo-esquelético	Infección de vías respiratorias superiores
Frecuente		Mialgia
Muy frecuentes	Trastornos del sistema nervioso	Artralgia
Poco frecuente		Cefalea
Frecuente	Piel, tejido subcutáneo, linfático	Mareos
Poco frecuentes		Prurito, erupción, urticaria
Raros**	Otros**	Reacciones alérgicas, incluye reacciones anafilácticas y anafilactoides; angioedema. Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos.

*Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

**Eventos postcomercialización.

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Tabla 9.7.4. ESAVI por vacuna Gardasil

ESAVI de Vacuna contra VPH Gardasil VPH4™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Náuseas
Muy frecuentes	Trastornos generales y del lugar de administración	Enrojecimiento, dolor e inflamación en el lugar de la inyección.
Frecuentes		Fiebre. Prurito, hematoma en el lugar de la inyección
Muy raro	Respiratorio	Broncoespasmo
Frecuente	Músculo-esquelético	Dolor en la extremidad
Muy frecuentes	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Raro	Piel y tejido subcutáneo	Urticaria
No conocida**	Otros	Síndrome de Guillain-Barré Síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos. Artralgia, mialgia. Celulitis en el lugar de inyección Trastornos de la sangre y del sistema linfático Púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía Astenia, escalofríos, fatiga, malestar, vómitos

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Bibliografía

- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348 (6): 518-527.
- Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis*, 2007; 11(Suppl2): S3-S9.
- Scientific Discussion. Introduction. Human Papillomaviruses and Disease Background. EMEA 2007 (Fecha de entrada 15 enero 2014). URL disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000721/WC500024636.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR, 2007; 56 (RR-02). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*, 2009; 5 (10): 705-719.
- Gasparini R, Bonanni P, Levi M, Bechini A, Boccalini S, Tiscione E, et al. Safety and tolerability of Bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Hum Vaccin*, 2011; 7 (Suppl): 136-46.
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. HPV-010 Study Group. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-

- 16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from Months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*, 2011; 7 (12): 1343-58.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. *MMWR*, 2008; 57 (17): 457-60.
 9. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*, 2009; 114 (6): 1170-8.
 10. Bernard DM, Cooper Robbins SC, McCaughey KJ, Scott CM, Skinner SR. The domino effect: adolescent girls' response to human papillomavirus vaccination. *Med J Aust*, 2011; 194 (6): 297-300.
 11. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of Quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, 2011; 29 (46): 8279-8284.
 12. GlaxoSmithKline. Cervarix®, suspension. Información para prescribir amplia/ Gds14/ IPI09 / Emisión: 26May2010.
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vaccine Safety. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. (Actualización 20 diciembre 2013. Fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasil.html>

9.8 ESAVI por vacuna contra el Cólera, Fiebre Amarilla, Varicela, Cuadivalente, Fiebre Tifoidea y Hepatitis A

ESAVI por vacuna contra el Cólera

Vacunas disponibles

El cólera es una enfermedad diarreica aguda causada por la bacteria *Vibrio cholerae*. Alrededor del 5% de las personas infectadas

presentan la enfermedad de forma severa con diarrea acuosa, vómito y calambres en las extremidades. En éstas personas, la rápida pérdida de líquido puede resultar en deshidratación, choque y la muerte.

Existen dos vacunas contra el cólera Dukoral® y Shanchol®, sin embargo solamente Dukoral® está disponible en México; está elaborada a partir de bacilos muertos (células completas inactivadas), es de administración oral y requieren de dos dosis:

Tabla 9.8.1. Vacuna contra cólera disponible en México

Vacuna el Cólera disponible en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Dukoral®/ SBL Vaccine AB	Suspensión de vacuna (3 mL) contiene: 1x10 ¹¹ bacterias de las siguientes cepas: <i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo clásico (inactivado por calor) 25x10 ⁹ bacterias* <i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo El Tor (inactivado con formalina) 25x10 ⁹ bacterias* <i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado por calor) 25x10 ⁹ bacterias* <i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado con formalina) 25x10 ⁹ bacterias* Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr) 1 mg (producida por <i>V. cholerae</i> O1 Inaba, biotipo clásico, cepa 213).	<u>Suspensión:</u> Monohidrato de monofosfato sódico de dihidrógeno Fosfato disódico dihidrato Cloruro sódico Agua para inyecciones <u>Granulado efervescente:</u> Bicarbonato sódico Ácido cítrico Carbonato sódico, anhidro Sacarina sódica Citrato sódico Aroma de frambuesa

* Recuento bacteriano previo a la inactivación.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Vacuna Dukoral®: brinda protección contra la bacteria y anti-toxina es de corto plazo (4 a 6 meses después de su aplicación); y da protección cruzada contra *Escherichia coli* enterotoxigénica en más del 50% de los casos por medio de inmunidad anti-toxina.

La vacuna se administra por vía oral en dos dosis, separadas por una o seis semanas para adultos y niños mayores de 6 años. Para niños

de 2 a 6 años de edad se aplican tres dosis (cada una separada por una a seis semanas).

La vacuna es efectiva una semana después de la última dosis.

ESAVI:

Los ESAVI que se han reportado con el uso de Dukoral® son:

Tabla 9.8.2. ESAVI por vacuna Dukoral®

ESAVI de Vacuna Dukoral™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Poco frecuente	Gastrointestinales	Diarrea, flatulencia, cólico intestinal. Malestar estomacal
Raro		Vómito. Pérdida del apetito. Náusea
Muy raro		Indigestión. Pérdida del gusto
Raro	Trastornos generales y del lugar de administración	Mareo. Fiebre. Malestar general
Muy raro		Diaforesis. Cansancio
		Escalofríos. Deshidratación
Raro	Respiratorio	Rinitis. Tos
Muy raro		Faringitis
Muy raro	Musculo esqueléticos	Artralgias
Poco frecuente	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Muy raro		Desmayo o pérdida transitoria del estado de conciencia. Insomnio
Muy raro	Piel y tejido subcutáneo	Exantema

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Algunos otros eventos se han reportado sin haberse determinado todavía la frecuencia con la que se presentan:

- 1) Angioedema.
- 2) Dificultad respiratoria.
- 3) Síntomas catarrales.
- 4) Aumento en la producción de esputo.
- 5) Inflamación de ganglios linfáticos.
- 6) Prurito.
- 7) Parestesias.
- 8) Aumento de la presión sanguínea.
- 9) Urticaria.
- 10) Debilidad.

La vacuna ha sido utilizada principalmente para proteger a turistas de países con poco cólera que viajan a lugares con alta prevalencia de la enfermedad. Por lo que debe ser administrada solamente en las zonas donde el cólera es endémico o exista el riesgo de un brote epidémico; sumado a las actividades de largo plazo de abastecimiento de agua y saneamiento.

Para aumentar el periodo de protección, se pueden dar dosis suplementarias cada 2 años en adultos y niños mayores de 6 años y cada 6 meses a niños de entre 2 a 6 años de edad.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Cholera- Vibrio cholera infection. [Actualizada Julio 9 2013, fecha de acceso 16 Julio 2013]; URL disponible en: <http://www.cdc.gov/cholera/general/>
2. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Vacunas autorizadas en México. [Actualizada Agosto 2008; fecha de acceso 5 Junio 2013]; URL disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepis/inf/vacunas/VacunasRegistradas.htm>
3. Centro de Prensa de la Organización Mundial de la Salud. Cólera, Nota descriptiva No 107 [actualizada Julio 2012; fecha de acceso 5 Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/es/>
4. National Health Service Choices. Dukoral cholera vaccine oral suspension. [Actualizada 14 Junio 2012; fecha de acceso 5 Junio 2013]. URL disponible en: [http://www.nhs.uk/medicine-guides/pages/MedicineSideEffects.aspx?condition=Vaccinations%20\(all\)&medicine=Dukoral&preparation=](http://www.nhs.uk/medicine-guides/pages/MedicineSideEffects.aspx?condition=Vaccinations%20(all)&medicine=Dukoral&preparation=)

5. Jelinek T, Kollaritsch H. Vaccination with Dukoral against travelers' diarrhea (ETEC) and cholera. *Expert Rev Vaccines*, 2008; 7 (5):561-7.

ESAVI por vacuna contra Fiebre Amarilla

Vacunas disponibles

La fiebre amarilla es una enfermedad viral, endémica en zonas tropicales de África y Sudamérica, que se transmite por medio de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. La enfermedad es asintomática en la mayoría de la gente.

Los casos sintomáticos se presentan con síntomas gripales inespecíficos seguidos de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, náusea y vómito. Después de una aparente mejoría, el 15% de los pacientes progresa a una forma tóxica de la enfermedad caracterizada por ictericia y síntomas hemorrágicos que pueden progresar a choque y falla orgánica múltiple.

La mortalidad es del 20 al 50%.

Existen varias vacunas contra la fiebre amarilla, todas ellas con una eficacia similar. La única vacuna disponible en México es la Stamaril®.

Tabla 9.8.3. Vacuna contra fiebre amarilla disponible en México

Vacuna contra fiebre amarilla disponible en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Stamaril®/ Sanofi Pasteur, S.A.	Liofilizado, 0.5 mL contiene: Virus de fiebre amarilla ¹ (vivos, atenuados) cepa 17 D-204, no menos de 1000 unidades ² DL ₅₀	Lactosa, sorbitol, clorhidrato de L-histidina, L-alanina, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico, fosfato monopotásico, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, y agua para preparaciones inyectables. Proteínas de huevo.

¹propagados en embriones de pollo libres de patógenos específicos

² unidad estándar de la OMS

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Vacuna Stamaril®: La vacuna es un liofilizado que al reconstituirse contiene virus vivos atenuados.

Se administra por vía subcutánea a adultos y niños mayores de 9 meses, como dosis única y 10 días antes de viajar a un lugar endémico.

Las personas con riesgo de exposición deben ser revacunadas cada 10 años.

La vacuna está contraindicada en personas con hipersensibilidad a los componentes del huevo, que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad a una dosis previa, con disfunción tímica (por timoma o timectomía), VIH sintomático o con evidencia de baja respuesta inmune y en niños menores de 6 meses.

ESAVI:

Posterior a la vacunación, <1 por cada 10,000 vacunados puede presentar enfermedad neutropénica o enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra fiebre amarilla.

- a) La enfermedad neutropénica asociada a la vacunación contra fiebre amarilla se presenta dentro del primer mes posvacunación con fiebre alta y cefalea que puede progresar a confusión, encefalitis o encefalopatía, meningitis, déficit neurológico focal o Síndrome de Guillain-Barré. Cualquier persona que haya sido vacunada puede presentarlo aunque es más común en personas que son vacunadas por primera vez, adultos mayores de 60 años y lactantes con transmisión por leche materna.

b) La enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra fiebre amarilla se asemeja a una infección por el virus salvaje posterior a la vacunación. Se presenta con fiebre, astenia, mialgia, cefalea e hipotensión que puede progresar a acidosis metabólica, lisis muscular o hepática, linfopenia, trombocitopenia, falla renal y falla respiratoria. Todos los casos se presentan en personas que son vacunados por primera vez contra la enfermedad y en los primeros 10 días post-vacunación. Los adultos mayores de 60 años y las personas con enfermedades tóxicas tienen mayor riesgo.

En el siguiente cuadro se resumen los eventos asociados a la vacuna:

Tabla 9.8.4. ESAVI por vacuna Stamaril®

ESAVI de Vacuna Stamaril™		
Frecuencia *	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Náusea
Poco frecuente		Diarrea
		Vómito
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor abdominal
Frecuente		Cefalea
		Dolor, eritema, hematoma, induración y edema
Frecuente	Musculo esqueléticos	Fiebre
Poco frecuente		Astenia
		Mialgia
		Artralgia

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).
Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Además de los antes mencionados, se han reportado eventos cuya frecuencia no se ha determinado:

- 1) Linfadenopatías.
- 2) Anafilaxis.

- 3) Angioedema.
- 4) Convulsiones.
- 5) Síndrome de Guillian Barré.
- 6) Déficit neurológico focal.
- 7) Eritema.
- 8) Urticaria.

Las embarazadas y las mujeres que están amamantando no se les debe aplicar la vacuna.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases related to travel; yellow fever and malaria information by country. [Actualizada 1 Julio 2013 ; fecha de acceso 16 Julio 2013]. URL disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>
2. Sanofi Pasteur MSD. Stamaril: Yellow fever vaccine. [Actualizada Julio 2007; fecha de acceso 7 Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.spmsd.co.uk/productPage.asp?catid=96>
3. Kay A, Chen LH, Sisti M, Monath TP. Yellow fever vaccine seroconversion in travelers. Am J Trop Med Hyg, 2011; 85 (4):748-9.
4. Electronic Medicine Compendium. Summary of product characteristics: Stamaril. [Actualizada 22 Diciembre 2010; fecha de acceso 7 Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/9846/SPC/Stamaril/>
5. World Health Organization. Weekly epidemiological record: Yellow fever vaccine. 40 (78):349-60. [Actualizada 3 Octubre 2003; fecha de acceso 7 Junio 2013]. URL disponible en: http://www.who.int/immunization/wer7840yellow_fever_Oct03_position_paper.pdf
6. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional. Ginebra: 2005. 2ª edición.

ESAVI por vacuna contra Varicela

Vacunas disponibles

La varicela es una infección viral causada por el herpesvirus de varicela-zoster. La enfermedad se caracteriza por un pródromo con síntomas inespecíficos que progresa a la presentación de eritema maculo-papular-vesicular. El eritema generalmente aparece en la cabeza, la evolución es céfalo-caudal, encontrándose lesiones en diferentes etapas.

Es una enfermedad benigna en la mayoría de los niños sanos que la presentan; sin embargo, los niños inmunocomprometidos, adultos (principalmente mujeres embarazadas) y

neonatos pueden tener una enfermedad más severa.

Cualquier persona que haya tenido varicela puede presentar reactivación del virus en forma de herpes zoster. Ésta enfermedad generalmente se presenta como una erupción vesicular unilateral, dolor y parestesias en la misma distribución que un nervio sensitivo, más comúnmente a nivel de C5.

En México, hay 3 vacunas disponibles contra varicela (Varilrix®, Varivax®III, Okavax®), una contra herpes zoster (Zostavax®) y dos vacunas combinadas cuadrivalentes contra varicela y otras enfermedades (SRPV), éstas últimas se explicarán en otro apartado:

Tabla 9.8.5. Vacunas contra varicela y herpes zóster disponibles en México

Vacuna contra varicela y herpes zóster disponible en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Varilrix®/ GlaxoSmithKlineBiological s, S. A.	Polvo liofilizado reconstituido, 0.5 mL contiene: Virus vivos atenuados de la varicela-zóster (cepa Oka) ¹ no menos de 10 ^{3.3} UFP ²	Aminoácidos, albúmina humana, lactosa, sulfato de neomicina ≤25 microgramos/dosis), 6 mg de sorbitol (E- 420) y manitol (E-421). Agua inyectable.
Varivax®III/ Merck & Co., Inc.	Polvo liofilizado reconstituido, 0.5 mL contiene: ≥1350*UFP ² de Oka/Merck varicela virus	Sucrosa, gelatina hidrolizada, urea, cloruro de sodio. L-glutamato monosódico. Fosfato de sodio dibásico. Fosfato de potasio monobásico. Cloruro de potasio. EDTA, componentes residuales de células MRC-5, incluyendo ADN y proteínas, neomicina, suero fetal bovino, células diploides de cultivos humano. Agua para inyección
Okavax®/Fundación para la investigación de enfermedades microbianas de la Universidad de Osaka.	Polvo liofilizado reconstituido, 0.5 mL contiene: ≥1,000UFP ² de virus vivo atenuado de la varicela-Zoster (cepa Oka) **	Cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, sacarosa, L-glutamato monosódico monohidrato, sulfato de kanamicina y lactobionato de eritromicina.
Zostavax®/ Merck & Co., Inc.	Polvo liofilizado reconstituido, 0.65 mL contiene: Después de la reconstitución, Virus vivo atenuado de Varicela- Zoster [¶] cepa Oka/Merck ≥19.400UFP ² Diluyente: Agua para Inyectables.	<u>Polvo:</u> Sacarosa, Gelatina Hidrolizada, Cloruro de Sodio, Fosfato Dihidrógeno de Potasio, Cloruro de Potasio, L-Glutamato Monosódico, Fosfato Disódico Anhidro y Urea. <u>Diluyente:</u> Agua para Inyectables.

¹Producidos en células diploides humanas (MRC-5). ²UFP = Unidades Formadoras de Placa

*Potencia restante al pasar 90 minutos después de la reconstitución y almacenamiento a temperatura ambiente. **Preparada en células diploides humanas.

[¶]Producidos en Células Diploides Humanas [MRC-5])

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

El esquema en México consiste en administrar dos dosis: la primera a los 12 meses y la segunda entre los 4 y 6 años de edad, por vía subcutánea. Se aplica a poblaciones de riesgo (niños de guarderías, casas, hogar, personal de salud, contactos directos de pacientes inmunocomprometidos sin historia de varicela etc.).

Vacuna Varilrix®: Es una vacuna liofilizada de virus vivo atenuado de varicela zoster cepa Oka.

La vacuna se administra a partir de los 9 meses de edad en adelante. Está contraindicada en pacientes con historia de

hipersensibilidad a la neomicina, mujeres embarazadas (las mujeres que sean vacunadas deberán evitar el embarazo por tres meses posteriores a la aplicación), personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1200 por mm³ y pacientes sanos que presenten alguna enfermedad febril severa hasta que ésta haya desaparecido.

No se cuenta con información suficiente para evaluar el riesgo de presentar herpes zoster después de la vacunación.

ESAVI:

Tabla 9.8.6. ESAVI por vacuna Varilrix

ESAVI de Vacuna Varilrix™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Poco frecuente	Gastrointestinales	Náuseas. Vómitos.
Raro		Diarrea. Dolor abdominal
Poco frecuente	Respiratorio	Infección del tracto respiratorio superior, faringitis. Tos. Rinitis.
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor, enrojecimiento
Frecuente		Inflamación en el sitio de inyección**; fiebre (temperatura oral/axilar ≥37.5°C o temperatura rectal ≥38.0°C)*
Poco común		Fiebre (temperatura oral/axilar >39.0°C o temperatura rectal >39.5°C), fatiga, malestar.
Poco frecuente	Musculo esqueléticos	Mialgia. Artralgia
Frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea.
Poco frecuente		Erupción característica de varicela, prurito.
Raro		Urticaria
Poco frecuente	Trastornos del sistema nervioso y alteraciones psiquiátricas	Cefalea. Somnolencia. Irritabilidad
Poco frecuente	Trastornos de la sangre y sistema linfático	Linfadenopatía
Raro	§Otros	Conjuntivitis
Muy raro		¥Herpes zoster Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas Convulsiones, ataxia cerebelosa¥.

* Muy frecuentes: ≥1/10 (≥10%); Frecuentes: ≥1/100 a <1/10 (≥1% y <10%); Poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100 (≥0.1% y <1%); Raras: ≥1/10,000 a <1/1000 (≥0.01% y <0.1%); Muy raras: <1/10,000 (<0.01%).

**En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la inflamación en el sitio de inyección y la fiebre. Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

§Eventos de la vigilancia poscomercialización. ¥Esta reacción reportada después de la vacunación también es una consecuencia de la infección natural por varicela. No hay indicación de que haya un mayor riesgo de su incidencia tras la vacunación que con la enfermedad natural. Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México).

Vacuna Varivax® III: Es un liofilizado, contiene virus vivos atenuados derivados de la cepa Oka. Algunas personas presentan síntomas parecidos a la enfermedad después de ser vacunados, son leves, sin fiebre y con un eritema maculopapular sin vesículas.

Está contraindicada en pacientes con antecedente de reacción anafiláctica a la vacuna, inmunosupresión, embarazo (evitar el embarazo un mes posterior a la vacunación), quien haya recibido derivados sanguíneos en los últimos 3 a 11 meses y personas con antecedente personal o familiar de convulsiones; se desconoce si el virus de la varicela de la vacuna se excrete en leche materna por lo que se debe tener precaución si se administra en esta situación.

ESAVI:

Vacuna Varivax® III: los ESAVI relacionados en niños de 1 a 12 años de edad, dentro de los 42 días posteriores a la vacunación, después de una dosis de vacuna y por orden decreciente de frecuencia:

- 1) Trastornos en el sitio de la inyección (dolor, adormecimiento, inflamación, eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez) en el 19% de los niños.
- 2) Fiebre $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ bucal (15% de los niños).
- 3) Erupción semejante a la varicela, en el 3% de los niños, después de la segunda dosis y durante las dos semanas posteriores a la vacunación.

En adolescentes de ≥ 13 años y adultos, dentro de los 42 días posteriores a la vacunación y después de una dosis de vacuna, se pueden presentar (por orden decreciente de frecuencia):

- 1) Trastornos en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, aumento de la temperatura local, hematoma, induración, hipoestesia) en el 24% de los adolescentes.
- 2) Fiebre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ bucal (10% de adolescentes y adultos).
- 3) Erupción semejante a la varicela, 1% de los adultos después de la segunda dosis, se

presenta durante las dos semanas posteriores a la vacunación.

- 4) Eritema variceliforme, con un promedio de 5 lesiones en el 4-6% de los vacunados, se presenta dentro de las primeras 3 semanas posteriores a la vacunación.

Otros eventos que se han reportado después de la comercialización de la vacuna, pero sin relación causal definida, son:

- 1) Anafilaxia (incluye choque anafiláctico) y fenómenos relacionados como edema angioneurótico, edema facial, edema periférico, anafilaxis en individuos con o sin antecedentes de alergia.
- 2) Trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática), linfadenopatía.
- 3) Encefalitis, accidente cerebrovascular, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, ataxia, convulsiones febriles y no febriles, meningitis aséptica, mareo, parestesia, irritabilidad.
- 4) Faringitis, neumonía.
- 5) Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, púrpura de Henoch-Shönlein, infecciones bacterianas secundarias de la piel y tejidos blandos (incluye impétigo y celulitis), herpes zóster.

Al ser un virus vivo atenuado, existe posibilidad de presentar herpes zoster después de la vacunación. Sin embargo, el riesgo es menor que en las personas infectadas de forma natural y la enfermedad se presenta de menor intensidad.

La vacunación debe posponerse por lo menos 5 meses después de transfusiones de sangre o de plasma o de administrar inmunoglobulina inespecífica o inmunoglobulina anti-varicela o zóster. De preferencia durante los dos meses posteriores a la aplicación de la vacuna no se debe administrar ninguna inmunoglobulina anti-varicela/zóster. Durante las seis semanas siguientes a la vacunación se debe evitar el uso de salicilatos, ya que se ha reportado el síndrome de Reye.

Se puede administrar la vacuna al mismo que otras de virus vivos, sin embargo si esto no fuera posible debe transcurrir un mes entre su aplicación.

Vacuna Ocavax®: Es una vacuna liofilizada que contiene al virus vivo atenuado de herpes zoster cepa Oka.

Está contraindicada en mujeres embarazadas (de preferencia usar algún método anticonceptivo al menos 2 meses después de ser vacunadas), personas con desnutrición severa, personas que padecen alguna enfermedad aguda cardiovascular, renal o hepática, con antecedente de reacción anafiláctica, con antecedente de convulsiones en el último año, cuenta linfocitaria menor a 500 mm³ y personas que hayan recibido alguna vacuna de organismos vivos en las últimas 4 semanas.

ESAVI:

Posterior a la vacunación con Okavax®:

- 1) El 1.5% de los niños y adultos sanos presenta una erupción cutánea vesicular que es similar a la varicela y fiebre, en el transcurso de 3 semanas posteriores a la vacunación y desaparece en días.
- 2) En raras ocasiones el paciente puede presentar síntomas anafilactoides como urticaria, disnea, edema de los labios o laringe o síntomas locales como eritema, inflamación e induración en el sitio de la inyección.
- 3) Los pacientes de alto riesgo pueden presentar una erupción papular y/o vesicular acompañada de fiebre hasta 30 días después de ser vacunados (alrededor del 20% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda lo presentan). La vacunación puede causar herpes zoster, sin embargo se presenta con menor frecuencia que en quienes presentaron varicela de forma natural.

Vacuna Zostavax®: Contiene virus vivo atenuado de la cepa Oka en mayor concentración que en la vacuna contra varicela. Protege a los pacientes contra la aparición de herpes zoster y neuralgia postherpética causada por la reactivación del virus de la varicela zoster con una efectividad del 51%.

Está indicada en pacientes mayores de 50 años de edad. Se debe aplicar una sola dosis sin importar si tienen antecedente o no de herpes zoster.

La vacuna está contraindicada en pacientes con antecedente de reacción alérgica a la vacuna, mujeres embarazadas o que planean embarazarse en las próximas 4 semanas y pacientes inmunosuprimidos por cualquier causa.

ESAVI:

Los que se presentan con más frecuencia son:

- 1) Reacciones locales (eritema, dolor y edema) en 34% de los pacientes.
- 2) Fiebre dentro de los siguientes 42 días posteriores a la vacunación en 0.8% de los pacientes.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: varicella. Atlanta (GA): The Pink Book; 2012.
2. GlaxoSmithKline. Varilrix® Suspensión inyectable. Información para prescribir amplia. Varilrix®-ippa/gds08/ipi version: 9.0/23feb11/ [actualización 05 abril 2011].
3. P.R. Vademecum.com. Okavax [fecha de acceso 10 Junio 2013]. URL disponible en: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=9999>
4. Medicamentos PLM. Okavax [fecha de acceso 10 Junio 2013]. URL disponible en: http://www.medicamentosplm.com/productos/okavax_solucion_inyectable.htm
5. Merck Sharp & Dohme. Información para prescribir amplia, Varivax® III (vacuna de virus vivo contra varicela [Oka/Merck], 2006.

ESAVI por vacuna Cuadrivalente (Sarampión, Rubeola, Parotiditis y Varicela)

Vacunas disponibles

La vacuna cuadrivalente (SRPV) protege contra Sarampión, Rubeola, Parotiditis y Varicela.

En México hay dos vacunas cuadrivalentes disponibles, ambas son liofilizados ProQuad® y Priorix-Tetra®.

Tabla 9.8.7. Vacunas SRPV disponibles en México

Vacunas cuadrivalentes (SRPV) disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
ProQuad®/ Merck & Co., Inc.	Polvo liofilizado reconstituido, 0.5 mL contiene: Virus vivos atenuados del sarampión ¹ cepa Enders Edmonston $\geq 3.00 \log_{10} \text{CCID}_{50}^*$ Virus vivos atenuados de la parotiditis ¹ cepa Jeryl Lynn (Nivel B) () $\geq 4.30 \log_{10} \text{CCID}_{50}^*$ Virus de la rubéola ² cepa Wistar RA 27/3 (vivos, atenuados) $\geq 3.00 \log_{10} \text{CCID}_{50}^*$ Virus de la varicela ³ cepa Oka/Merck (vivos, atenuados) $\geq 3.99 \log_{10} \text{UFP}^{**}$	<u>Polvo:</u> Sacarosa. Gelatina hidrolizada. Cloruro sódico. Sorbitol. Glutamato monosódico. Fosfato sódico. Bicarbonato sódico. Fosfato potásico. Cloruro potásico. Medio 199 con sales de Hanks. Medio Mínimo Esencial, Eagle (MEM). Neomicina. Rojo fenol. Ácido clorhídrico (para ajustar el pH). Hidróxido sódico (para ajustar el pH). Urea <u>Disolvente:</u> Agua para preparaciones inyectables.
Priorix-Tetra®/ GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	Polvo liofilizado reconstituido, 0.5 mL contiene: Virus del Sarampión ¹ vivo atenuado (cepa Schwarz) $\geq 103.0 \text{CCID}_{50}^*$ Virus vivo atenuado de la Parotiditis ¹ (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) $\geq 104.4 \text{CCID}_{50}^*$ Virus vivo atenuado de la Rubéola ³ (cepa Wistar RA 27/3) $\geq 103.0 \text{CCID}_{50}^*$ Virus vivo atenuado de la Varicela ³ (cepa Oka) $\geq 103.3 \text{UFP}^{**}$	Aminoácidos, lactosa, manitol, sulfato de neomicina, sorbitol, agua para inyección.

* Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares.

** Unidades formadoras de placa.

¹ Producidos en células de embrión de pollo.

² Producidos en fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).

³ Producidos en células diploides humanas (MRC-5).

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Vacuna ProQuad®: La vacuna está hecha de virus vivos atenuados. Está indicada para pacientes de entre 12 meses y 12 años de edad. Pacientes mayores de 13 años no deben recibir la vacuna.

La vacuna se puede administrar en lugar de aplicar la vacuna triple viral y la vacuna contra varicela. Se administran dos dosis de acuerdo a las recomendaciones correspondientes a la vacuna triple viral. La primera dosis entre los 12 y 47 meses de edad. La segunda dosis puede aplicarse en cualquier momento entre los 15 meses y los 12 años.

La vacuna está contraindicada en personas: con historia de reacción anafiláctica a dosis previas o a algunos de sus componentes, pacientes inmunosuprimidos, mujeres embarazadas, pacientes que recibieron algún derivado sanguíneo en los últimos 3 a 11 meses y personas con antecedente familiar o personas de convulsiones.

ESAVI:

Los que se han relacionado con la aplicación de la vacuna ProQuad® son:

- 1) Fiebre que se presenta entre 5 y 12 días posterior a la vacunación en el 21.5% de los pacientes.

- 2) Eritema similar a Rubeola en 3% de los pacientes.

- 3) Y los mencionados anteriormente asociados a la vacuna triple viral y contra varicela.

Vacuna Priorix-Tetra®: La vacuna está compuesta de virus vivos atenuados. Se puede aplicar a partir de los 9 meses hasta los 12 años de edad.

Está contraindicada en pacientes con: hipersensibilidad a la neomicina o cualquiera de los componentes de la vacuna, pacientes que hayan presentado una reacción anafiláctica en una dosis previa, mujeres embarazadas (todas las mujeres vacunadas deberán evitar quedar embarazadas por 3 meses) y pacientes con inmunodeficiencias.

Debe de ser aplicada en dos dosis separadas por al menos 6 semanas.

ESAVI:

Los eventos relacionados con la vacuna Priorix-Tetra® dentro de los 42 días posteriores a la vacunación, son:

Tabla 9.8.8. ESAVI por vacuna Priorix-Tetra®

ESAVI de Vacuna Priorix-Tetra™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Poco frecuente	Gastrointestinales	Diarrea. Vómito. Anorexia
Poco frecuente	Respiratorio	Infección respiratoria superior
Raro		Rinitis
Frecuente	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Tos. Bronquitis. Otitis media
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Erupción cutánea
Frecuente		Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección
Poco frecuente		Fiebre (rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ a $\leq 39^{\circ}\text{C}$)*
		Inflamación en el sitio de la inyección
		Fiebre (rectal $\geq 39^{\circ}\text{C}$ a $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)*
		Letargo, malestar general, fatiga

ESAVI de Vacuna Priorix-Tetra™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Raro	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones febriles
Frecuente		Irritabilidad
Poco frecuente		Llanto, insomnio, nerviosismo
Raro		Convulsiones febriles
Poco frecuente	Trastornos de la sangre, glándulas y sistema linfático	Linfadenopatías. Inflamación de la parótidas

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

* Se presenta con mayor frecuencia que cuando se administran la vacuna triple viral y contra la varicela de forma concomitante

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

La vigilancia posterior a la comercialización se han reportado algunos eventos en relación temporal con la vacuna, cuya frecuencia no ha sido calculada y sin determinación de relación causal:

- 1) Trombocitopenia
- 2) Púrpura trombocitopénica
- 3) Síndrome de Kawasaki.
- 4) Anafilaxia (incluye reacciones anafilácticas y anafilactoides).
- 5) Meningitis.
- 6) Orquitis.
- 7) Epididimitis.
- 8) Síndrome parecido a la rubéola.
- 9) Artralgia.
- 10) Artritis.
- 11) Encefalitis.
- 12) Accidente cerebrovascular.
- 13) Cerebelitis.
- 14) Síndrome de Guillain- Barre.
- 15) Mielitis transversa.
- 16) Neuritis periférica.
- 17) Eritema multiforme.
- 18) En casos aislados se ha descrito la inflamación transitoria y dolorosa de los testículos.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: varicella. Atlanta (GA): The Pink Book; 2012.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Use of combination measles,

mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2010; 59(No. RR-3):1–12.

3. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Vacunas autorizadas en México. [Actualizada Agosto 2008; fecha de acceso 11 Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepis/inf/vacunas/VacunasRegistradas.htm>
4. GlaxoSmithKline. Priorix-tetra: Combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine, live, attenuated. Ontario; 2013 Abril 3 [fecha de acceso 11 Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Priorix-tetra.pdf>
5. GlaxoSmithKline. Priorix-Tetra® suspensión inyectable. Información para prescribir amplia/Versión Gds07/lpi04 / Emisión: 24jun2010

ESAVI por vacuna contra Fiebre Tifoidea

Vacunas disponibles

La fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa causada por *Salmonella typhi* caracterizada por diarrea, fiebre y la aparición de erupción cutánea en el abdomen y el tórax. Hay dos vacunas contra fiebre tifoidea en México; Zerotyp® y Typhim VI®.

Tabla 9.8.9. Vacunas contra *Salmonella typhi* disponibles en México

Vacunas contra <i>Salmonella typhi</i> disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Zerotyp [®] / Boryung Biopharma Co.	Vacuna oral, cápsula de cubierta entérica con liofilizado en polvo, contiene: 2-5x10 ⁹ organismos viables de la cepa atenuada Ty21a	Extracto de levadura, caseína, dextrosa, galactosa, sacarosa, ácido ascórbico, aminoácidos.
Typhim VI [®] / Sanofi Pasteur, S.A.	Jeringa prellenada, cada dosis de 0.5 mL contiene: Polisacárido capsular Vi purificado de <i>Salmonella typhi</i> (cepa Ty2), 25 microgramos	Bromuro de hexadeciltrimetilamonio, polidimetilsiloxano. Conservador: Fenol. Solución tampón isotónica (cloruro sódico, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, agua para preparaciones inyectables).

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Vacuna Zerotyp[®]: Es una vacuna oral de microorganismos vivos atenuados, indicada en mayores de 2 años de edad. La vacuna consta de tres cápsulas que deben tomarse una hora antes de la comida el día 1, 3 y 5.

El paciente no debe tomar ningún medicamento contra la malaria o antibióticos 3 días antes y 3 días después de la vacunación. No debe de ser administrada a mujeres embarazadas o individuos inmunocomprometidos.

La protección contra la enfermedad es inducida 7 días después de la última dosis. Después de 7 años de haber sido administrada, 67% de los vacunados en zonas endémicas cuentan con protección efectiva. Por lo que se recomienda aplicar un refuerzo cada 2-3 años.

ESAVI:

No se han reportado eventos graves tras la administración de la vacuna Zerotyp[®]. Los pacientes comúnmente presentan síntomas gastrointestinales leves y eritema.

Vacuna Typhim VI[®]: Es una vacuna compuesta por un polisacárido capsular de *Salmonella*. Se recomienda para mayores de 2 años de edad.

Se administra vía intramuscular, en una sola dosis. Se presenta inmunidad dos semanas después de haber sido vacunado. El paciente deberá recibir un refuerzo cada 2 años.

ESAVI:

La vacuna se asocia con la presencia de cefalea en el 16 a 20% de los pacientes y dolor en el sitio de la inyección en el 7%. Además, los pacientes presentan síntomas gastrointestinales y eritema frecuentemente.

Bibliografía

1. LJ Vorvick, JM Vyas, D Zieve. Fiebre tifoidea. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2011 Septiembre 6. [fecha de acceso 12 Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001332.htm>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases related to travel; typhoid and paratyphoid fever. [Actualizada Julio 1 2011; fecha de acceso Junio 12 2013]. URL disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/typhoid-and-paratyphoid-fever>

- World Health Organization. International travel and health: typhoid fever. [Actualizada 2013; fecha de acceso Junio 12 2013]. URL disponible en: <http://www.who.int/ith/vaccines/typhoid-fever/en/index.html>

ESAVI por vacuna contra la Rabia

Vacunas disponibles

La Rabia es una enfermedad viral transmitida de animales a humanos por medio del contacto con la saliva de animales infectados.

Una vez que se presentan síntomas, la enfermedad es fatal en todos los casos.

La vacuna se puede aplicar antes o después de la exposición. La profilaxis pre-exposición está indicada para personas con mayor riesgo de exposición al virus por su profesión o lugar de residencia (veterinarios, trabajadores de antirrábicos, etc.).

La vacunación posterior a la exposición está indicada en personas que hayan tenido contacto con algún animal en el que se sospeche infección por rabia.

Las recomendaciones específicas se presentan en el siguiente cuadro.

Tabla 9.8.10. Recomendaciones para vacunación contra rabia

Categoría del contacto con el animal	Medida profiláctica post-exposición recomendada
Categoría I- contacto sin lesión	Ninguna
Categoría II- lameduras en piel erosionada o mordeduras superficiales y rasguños en tronco y miembros inferiores	Vacunación inmediata y tratamiento de la lesión
Categoría III- lameduras en mucosas, mordeduras superficiales en cabeza, cuello, miembros superiores y genitales, mordeduras múltiples o profundas en cualquier parte del cuerpo o la agresión por un murciélago, zorrillo, mapache y coyote	Vacunación inmediata, administración de inmunoglobulina contra rabia y tratamiento de la lesión

La vacuna contra la rabia puede elaborarse de virus cultivados en tejido nervioso o de cultivos en tejido celular. La OMS recomienda el uso de vacunas con virus cultivado en tejido celular por ser más efectivas y seguras; además de que son más baratas y se requiere de menos dosis.

Cuando se utilice vacuna de cultivos celulares; para la profilaxis pre-exposición, deben aplicarse tres dosis (días 0, 7 y 21 o 28) por vía intramuscular en la región deltoidea.

Se recomienda realizar tres semanas después de la última dosis la titulación de anticuerpos en suero (debiendo alcanzar mínimo 0.5 U.I./mL); de no alcanzarse esta concentración se aplicará otra dosis y se repetirá la titulación tres semanas después.

En caso de exposición leve se aplicarán cinco dosis los días 0, 3, 7, 14 y 30 por vía intramuscular en la región deltoidea o cara anterolateral externa del muslo en menores de 18 meses de edad. En caso de exposición grave se debe seguir el mismo esquema y administrar además inmunoglobulina antirrábica.

En todos los casos la dosis será de 1 mL si es con vacuna de células diploides humanas, y 0.5 mL si es con vacuna de células Vero. Cuando se utilice vacuna de cerebro de ratón, deberán aplicarse cuatro dosis de 1 mL en los

días 0, 7, 14 y 45 para profilaxis pre-exposición y 14 dosis de 1 mL de forma consecutiva diario por vía subcutánea para profilaxis post-exposición leve. En caso de exposición grave, se debe seguir el mismo esquema y agregar inmunoglobulina antirrábica.

En México hay cuatro vacunas diferentes contra la rabia: Rabipur®, Rabivac®, SII Rabivax® y Verorab®. Todas ellas derivadas de cultivos celulares:

Tabla 9.8.11. Vacunas contra rabia disponibles en México

Vacunas contra la rabia disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Rabipur®/ Sanofi Pasteur, S.A.	Polvo liofilizado, tras la reconstitución, dosis de 1 mL contiene: Virus inactivados de la rabia* (cepa Flury LEP) $\geq 2,5$ UI	Polvo: Trometamol Cloruro sódico Edetato disódico (Titriplex III) L-glutamato potásico Poligelina Sacarosa Disolvente: Agua para inyección
Rabivac®/ Chiron Behring GMBH & Co.	Antígeno del virus de la rabia preparado en células diploides humanas**, ≥ 2.5 UI/mL, cepa Wistar PM/WI-38 1503 3M.	Sin datos
SII Rabivax®/ Serum Institute Of India	Solución inyectable de 1 mL, contiene: Antígeno del virus de la rabia (cepa Pitman-Moore cultivado en células diploides humanas). Potencia $\geq 2,5$ UI	Adsorbido en fosfato de aluminio (Al^{+++}) ≤ 1.25 mg Conservador: Tiomersal 0.01 %
Verorab®/ Sanofi Pasteur	Polvo liofilizado, reconstituido, dosis de 0.5 mL contiene: Virus rábicos inactivados (cepa rabia PM/WI-38-1503-3M) cultivados en línea celular Vero 2.5UI [‡]	Polvo: Maltosa, albúmina humana, Solvente: Cloruro de Sodio al 4% (2 mg); agua para preparaciones inyectables 0.5 ml.

* Producidos en fibroblastos de embrión de pollo purificados

**El virus de la rabia se prepara en células diploides humanas de la cepa Wistar.

‡Cantidad medida de acuerdo con la norma internacional

UI Unidades Internacionales

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Vacuna Rabipur®: Es un liofilizado, contiene virus inactivados de la cepa Flury Lep-C25 preparados en cultivo celular primario de fibroblastos de embrión de pollo.

ESAVI:

Los eventos asociados con la vacuna Rabipur® son:

Tabla 9.8.12. ESAVI por vacuna Rabipur®

ESAVI de Vacuna Rabipur™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Náusea. Problemas gastrointestinales
Frecuente	Respiratorio	Síntomas catarrales
Muy raro		Broncoespasmo
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor en el sitio de la inyección
		Endurecimiento en el sitio de la inyección
		Eritema local
Frecuente	Musculo esqueléticos	Escalofríos. Fiebre
Frecuente		Malestar general. Astenia y adinamia
Frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Dolor muscular. Artralgias
Frecuente		Eritema
Muy raro	Trastornos del sistema nervioso	Prurito
Poco frecuente		Mareo
Raro		Parestesias
		Alteraciones en sistema nervioso Síndrome de Guillain Barré
Muy raro		Paresias Vértigo
Frecuente	Trastornos de la sangre y sistema linfático	Linfadenopatías
Raro		Problemas circulatorios
Frecuente	Otros	Cefalea
		Alteraciones de la vista
Raro		Bochornos
		Palpitaciones
Muy raro		Reacciones alérgicas
		Reacciones anafilácticas
		Edema
		Enfermedad del suero
		Urticaria

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Vacuna Rabivac®: Está compuesta por antígenos virales preparados en células diploides humanas. Se administran tres dosis de 1 mL por vía intramuscular (días 0, 7, 21 o 28).

ESAVI:

Los asociados con la vacuna Rabivac® son:

- 1) Reacciones locales leves como dolor en el sitio de la inyección, edema y eritema en el 89.5% de los casos.
- 2) Fiebre, cefalea, mareo y síntomas gastrointestinales en el 21-74%.

- 3) Enfermedad del suero en 1.1 casos por cada 1,000 en la primera dosis y 6 por cada 100 en dosis subsecuentes.
- 4) 1 por cada 100,000 han presentado alteraciones neurológicas como síndrome de Guillain Barré.

Vacuna SII Rabivax®: Vacuna antirrábica compuesta por virus inactivado de la cepa Pitman-Moore derivada de la cepa Wistar.

ESAVI

Esta vacuna presenta los mismos ESAVI que Rabivac® por ser ambas cultivadas en células diploides humanas.

Vacuna Verorab®: Es un liofilizado, contiene virus inactivados de la cepa PM/WI-38-1503-3M cultivados en células Vero.

ESAVI:

Los eventos asociados con la vacuna Verorab®:

- 1) Reacciones locales leves como dolor, edema y eritema en el sitio de la inyección, en el 7% de los vacunados.
- 2) Fiebre en el 6% de los vacunados.
- 3) Alteraciones neurológicas como síndrome de Guillain Barré en 0.031 por cada 1,000.

Además de las vacunas antirrábicas, en México hay **inmunoglobulina humana antirrábica con anticuerpos contra el virus (Berirab P)**. Debe aplicarse a razón de 20 U.I./kg de peso como dosis única. Tras su administración, los ESAVI que se pueden presentar son:

Tabla 9.8.13. ESAVI por de inmunoglobulina humana antirrábica, Berirab

ESAVI de inmunoglobulina humana antirrábica, Berirab P™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Raro	Gastrointestinales	Náusea. Vómito
Frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor en el sitio de la inyección Fiebre Reacciones cutáneas locales
Raro	Trastornos del aparato circulatorio	Reacciones circulatorias como taquicardia o bradicardia
Raro	Otros	Eventos alérgicos

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Bibliografía

1. World Health Organization [Internet]. Immunization, vaccines and biological: rabies. [Actualizada 2010 Agosto 6; fecha de acceso Junio 13 2013]. URL disponible en: <http://www.who.int/immunization/topics/rabies/en/index.html>
2. World Health Organization Media Centre. Rabies, Fact sheet N° 99 [actualizada Julio 2013; fecha de acceso Julio 16 2013]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>
3. Norma Oficial Mexicana, NOM-011-SSA2-1993, "Para la prevención y control de la rabia".
4. National Health Service Choices. Rabipur (Rabipur vaccine powder and solvent for solution injection 1 mL vials). [Actualizada 2010; fecha de acceso Junio 13 2013]. URL disponible en: [http://www.nhs.uk/medicine-guides/pages/MedicineSideEffects.aspx?condition=Vaccinations%20\(all\)&medicine=Rabipur](http://www.nhs.uk/medicine-guides/pages/MedicineSideEffects.aspx?condition=Vaccinations%20(all)&medicine=Rabipur)

5. Cuadro básico y catálogo de medicamentos. Grupo N° 23: vacunas, toxoides, inmunoglobulinas, antitoxinas [fecha de acceso Junio 13 2013]. URL disponible en: http://www.csg.salud.gob.mx/interiores/cb_cat/medicamentos/cbycat_med/24_vacunas.pdf
6. Masana M, Torres J, Istúriz R, Espinal C, editores. Consenso sobre vacunas para los viajeros en Latinoamérica. Asociación Panamericana de Infectología, Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero y Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; 2007.
7. World Health Organization. Global vaccine safety, immunization, vaccines and biologicals. Information sheet: Observed rate of vaccine reactions: rabies vaccine. [Actualizada 2012; fecha de acceso Junio 13 2013]. URL disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rabies_Vaccine_rates_information_sheet.pdf
8. Paul Ehrlich Institute, Federal Agency for Sera and Vaccines. Berirab P: human rabies immunoglobulin, pasteurized international package insert [fecha de acceso: Julio 13 2013]. URL disponible en: http://www.novaccine.com/pdf/files/Berirab_P_package_insert.pdf

La vacuna contra hepatitis A es recomendada para pacientes con riesgo alto de contraer la enfermedad (niños en guarderías, hijos de jornaleros agrícolas, trabajadores de guarderías, contactos de inmunocomprometidos, pacientes con hemodiálisis, etc.). Se aplica una dosis a partir de los 12 meses de edad, vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo en menores de 18 meses de edad, y en región deltoidea en mayores de 18 meses.

Existen dos tipos de vacunas, de virus vivos atenuados y de virus inactivados. En México contamos con vacunas inactivadas contra hepatitis A:

ESAVI por vacuna contra Hepatitis A

Vacunas disponibles

La hepatitis es una inflamación del hígado que puede ser causada por diversos agentes. Los virus que pueden ocasionar hepatitis son los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. La hepatitis por el virus de la hepatitis A es generalmente una enfermedad autolimitada; sin embargo, en algunos casos puede causar hepatitis fulminante y la muerte.

Su transmisión es por vía fecal-oral y se asocia a condiciones poco higiénicas.

Tabla 9.8.14. Vacunas contra Hepatitis A disponibles en México

Vacunas contra hepatitis A disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Avaxim®/ Sanofi Pasteur S.A.	Solución con dosis de 0.5 mL, contiene: Virus de la Hepatitis A (cepa GBM)* inactivado [‡] : 160 unidades antigénicas** (adultos) y 80 unidades antigénicas** (uso pediátrico).	Hidróxido de aluminio, 2-fenoxietanol, formaldehído. Medio 199 Hanks que contiene una combinación compleja de aminoácidos, sales minerales, vitaminas, ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio para ajuste del pH y agua para preparados inyectables.
Havrix®/ Glaxosmithkline Biologicals S.A.	Frasco ampula o jeringa prellenada con una dosis contiene: (1.0 mL) de Havrix® 1440 Adulto con Virus de la hepatitis A (inactivados) ^{1,2} cepa HM175: 1440 Unidades ELISA. (0.5 mL) de Havrix® 720 Junior (pediátrica) con Virus de la hepatitis A (inactivados) ^{1,3} cepa HM175: 720 Unidades ELISA.	Hidróxido de aluminio hidratado Aminoácidos para inyección Fosfato disódico Fosfato monopotásico Polisorbato 20 Cloruro de potasio Cloruro de sodio Residuos de sulfato de neomicina (<20 nanogramos/dosis en Havrix 1440 y <10nanogramos/dosis en Havrix 720) Agua para preparaciones inyectables.
Vaqta®/ Merck & Co., Inc.	Solución, contiene: En 1 mL: 50 unidades (U) de antígeno de la hepatitis A purificado (para adulto). En 0.5 mL: 25 U de antígeno del virus de la hepatitis A (pediátrica/ adolescente)	Borato de sodio Cloruro de sodio Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Neomicina (trazas) Látex en el tapón del vial
Nothav®/ Chiron S.P.A.	Antígeno del virus de hepatitis A inactivado y purificado	Sin información

*Cepa GBM cultivada sobre células diploides humanas MRC5.

**Adsorbido en hidróxido de aluminio, 0.15 mg de aluminio

[‡]Unidades antigénicas medidas según el método interno del fabricante

¹Producidos en células diploides humanas (MRC-5)

²Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado. Total: 0.50 mg Al³⁺

³Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado. Total: 0.25 mg Al³⁺

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.

Vacuna Avaxim®: Es una vacuna de virus inactivados de hepatitis A.

ESAVI:

Los eventos relacionados con la vacuna Avaxim® son:

Tabla 9.8.15. ESAVI por vacuna Avaxim

ESAVI de Vacuna Avaxim TM		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Náusea. Vómito Pérdida del apetito Diarrea. Dolor abdominal
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor en el sitio de la vacuna
Frecuente		Astenia
Raro		Fiebre
Frecuente	Musculo esqueléticos	Formación de un nódulo en el sito de la inyección
Muy raro	Piel y tejido subcutáneo	Mialgia
Frecuente	Otros	Artralgia
Raro		Eritema con o sin prurito
Muy raro		Cefalea
		Aumento transitorio de transaminasas
		Urticaria

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Vacuna Havrix[®]: Vacuna con antígenos de virus inactivados de hepatitis A, inactivados con formaldehído y adsorbidos en hidróxido de aluminio.

ESAVI:

Los eventos que se presentan con vacuna Havrix[®]:

Tabla 9.8.16. ESAVI por vacuna Havrix

ESAVI de Vacuna Havrix TM		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Pérdida del apetito Náusea Vómito Diarrea
Poco frecuente	Respiratorio	Rinitis Infección de vías aéreas superiores
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor y eritema en el sitio de la inyección
Frecuente		Fatiga
Poco frecuente		Inflamación en el sitio de la inyección
Raro		Malestar general
		Fiebre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)
Poco frecuente	Musculo esqueléticos	Induración en el sitio de la inyección
Poco frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Cuadro similar a influenza
Rara		Escalofríos
Muy frecuente	Trastornos del sistema nervioso	Mialgia. entumecimiento músculo-esquelético
Frecuente		Exantema
Poco frecuente		Prurito
Raro		Irritabilidad
		Cefalea
		Somnolencia
		Mareo
		Hipoestesias
		Paraestesias

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Además, en la vigilancia posterior a la comercialización se han reportado algunos casos de:

- 1) Anafilaxis.
- 2) Reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero.
- 3) Convulsiones.
- 4) Vasculitis.
- 5) Edema angioneurótico.
- 6) Urticaria, eritema multiforme y artralgia.

Sin embargo, la frecuencia de éstos no ha podido ser determinada y no se ha establecido relación causal con la vacuna.

Vacuna Vaqta®: Vacuna compuesta de antígenos virales de hepatitis A purificados e inactivados.

ESAVI:

Los eventos de la vacuna Vaqta® son:

Tabla 9.8.17. ESAVI por vacuna Vaqta

ESAVI de Vacuna Vaqta™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Diarrea. Dolor abdominal
Raro		Náusea
Frecuente	Respiratorio	Deshidratación
Muy frecuente		Gastroenteritis
Frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Infección de vías aéreas superiores. Rinorrea
Raro		Eritema en el sitio de la inyección
Frecuente		Dolor en el sitio de la inyección
Raro		Fiebre
Frecuente	Musculo esqueléticos	Inflamación del sitio de la inyección
Raro		Astenia. Escalofríos
Frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Convulsiones febriles en niños
Raro		Mialgia
Poco frecuente	Trastornos del sistema nervioso	Dermatitis
Frecuente		Celulitis
		Cefalea en niños y adolescentes
		Irritabilidad

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Bibliografía

1. World Health Organization [Internet]. Department of communicable disease surveillance and response: Hepatitis A. [actualizado: 2000; fecha de acceso Julio 16 2013]. URL disponible en: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisA_whocdscsredc2000_7.pdf
2. Sanofi Pasteur MSD. Avaxim: Hepatitis A vaccine. [Actualizada Febrero 2012; fecha de acceso Julio 16 2013]. URL disponible en: <http://www.spmsd.co.uk/productpage.asp?catid=92>
3. Electronic Medicine Compendium. Summary of product characteristics: Avaxim. [Actualizada Septiembre 1 2011; fecha de acceso Julio 16 2013]. URL disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6206/SPC/avaxim/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases related to travel: hepatitis A [actualizado Julio 1 2011; fecha de acceso Julio 16 2013]. URL disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbo>

ok/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a#1933

5. GlaxoSmithKline. Havrix: hepatitis A vaccine, inactivated. Ontario; 2011 Julio 12 [citada Julio 16 2013]. URL disponible en:
<http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Havrix.pdf>
6. GlaxoSmithKline. Havrix® suspensión inyectable. Información para prescribir amplia/Gds010/lpi06/Actualización: 09-Febrero-2011
7. Merck & Co., Inc. Highlights of prescribing information: Vaxta. [actualizada Noviembre 2012; fecha de acceso Julio 16 2013]. URL disponible en:
http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/vaxta/vaxta_pi.pdf

9.9 ESAVI por vacuna contra Tétanos y Difteria

Vacunas disponibles

La vacuna otorga protección contra tétanos no neonatal, difteria y tiene especial importancia en la eliminación del tétanos neonatal ya que se administra a mujeres embarazadas.

Está compuesta de los toxoides tetánico y diftérico (Td).

Se administra a partir de los 10 años de edad y de acuerdo al antecedente de vacunación se determina el número de dosis que se requieren; los refuerzos son cada 10 años. La vía de aplicación es intramuscular en la región deltoidea izquierda.

Como estrategia para proteger al neonato de la tos ferina, se realiza la sustitución de vacuna Td por una dosis de vacuna Tdpa (contra tétanos, difteria y tos ferina acelular) en mujeres embarazadas a partir de la semana 27 de gestación.

Existen diversas presentaciones de los toxoides:

Tabla 9.9.1. Vacunas contra difteria y tétanos disponibles en México

VACUNAS CONTRA DIFTERIA Y TÉTANOS DISPONIBLES EN MÉXICO		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Imovax D.T. Adulto®/Sanofi Pasteur, S.A. de C.V.	Dosis de 0.5 mL, contiene [¶] : Toxoide diftérico purificado ¹ ≥2 UI Toxoide tetánico purificado ¹ ≥20 UI	Hidróxido de aluminio Sulfato de potasio Conservador: timerosal 0.01% w/v Solución tampón: cloruro de sodio, fosfato disódico deshidratado, fosfato monopotásico y agua para preparaciones inyectables. Peptona, extracto de bovino, formaldehído. Medio Mueller.
Toxoides tetánico y diftérico (TD)®/ Serum Institute of India	Dosis de 0.5 mL, contiene [¶] : Toxoide diftérico ¹ ≤25 Lf Toxoide tetánico ¹ ≥5 Lf	Fosfato de aluminio ≥1.5 mg Conservador: Timerosal 0.01% Solución de cloruro sódico isotónica.
Tetadiph®/Novartis Vaccines and Diagnostics GMBH and Co.	Dosis de 0.5 mL, contiene [¶] : Toxoide diftérico (cepa Massachusetts y Parke Williams) ≥2 UI Toxoide tetánico (cepa Massachusetts F1,P2 10/28/69) ≥20 UI	Tratamiento con formaldehído para las toxinas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Clostridium tetani</i> .
Toxoide tetánico y diftérico TD adulto®/ Laboratorio de Biológicos y reactivos de México, S.A.	Dosis de 0.5 mL, contiene [¶] : Toxoide diftérico ¹ (cepa Parke Williams 8) 3-5 Lf Toxoide tetánico ¹ (cepa Massachusetts): 10-20 Lf	Tratamiento con formaldehído para las toxinas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Clostridium tetani</i> .

[¶] En frasco multidosis (10 dosis).

UI: Unidades Internacionales

Lf: Límite de las unidades de floculación por dosis.

¹Inactivado en formaldehído

*Obtenido por detoxificación de la toxina con formaldehído

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México. Información no disponible o incompleta de las vacunas: Toxoides tetánico y diftérico (TD)® de Serum Institute of India Ltd., del Toxoide tetánico y diftérico TD adulto®, de Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. y de Tetadiph®, de Novartis Vaccines and Diagnostics GMBH and Co.

ESAVI:

El toxoide tetánico es una preparación de toxina tetánica inactivada.

El toxoide diftérico es una preparación inactivada de la toxina del bacilo de la difteria.

En vacunas combinadas contra tétanos y difteria ambos componentes contribuyen a la presentación de los ESAVI.

La intensidad y la frecuencia de ESAVI locales y sistémicos relacionados a la vacuna combinada contra difteria y tétanos (Td), aumentan con la edad, con el número de dosis administradas y con la concentración de los toxoides, así como también con el nivel de anticuerpos presentes en sangre antes de la vacunación.

La frecuencia y gravedad de los eventos locales por la vacunación con el toxoide tetánico se incrementa con el número de dosis administradas y con la edad. Los eventos relacionados al toxoide diftérico adsorbido son más frecuentes entre las personas que han recibido varios refuerzos.

Los eventos que son perceptibles, pero que no interfieren con las actividades normales son:

- 1) Dolor hasta en 8 de cada 10 vacunados.
- 2) Enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección aproximadamente 1 de cada 3.
- 3) Fiebre leve hasta en 1 de cada 15.
- 4) Dolor de cabeza o cansancio poco frecuente.
- 5) Puede haber aumento del tamaño de los ganglios.
- 6) El dolor, el enrojecimiento y la induración o inflamación en el sitio de la inyección pueden persistir durante uno o dos días y estar acompañados de la formación de un nódulo subcutáneo.

Los eventos que interfieren con las actividades, pero que no requieren atención médica son:

- 1) Fiebre de más de 38.8 °C (poco frecuente). Se puede acompañar de malestar general, mialgias y estornudos.

- 2) Inflamación (hinchazón) que se extiende en el brazo donde se aplicó la inyección, hasta en 3 de cada 100 vacunados.

Los eventos que imposibilitan llevar a cabo las actividades habituales y que requieren de atención médica son:

- 1) Inflamación y dolor intenso, sangrado y enrojecimiento del brazo en donde se aplicó la inyección (poco frecuente).
- 2) Después de la administración de la vacuna podría ocurrir un evento alérgico grave, por ejemplo, en vacunas que contienen conservador, se estima que ocurre en menos de 1 en un millón de dosis. Entre los síntomas que se pueden presentar son prurito, urticaria o edema generalizados, sensación de malestar, hipotensión, dolores musculares, dolores articulares y dolor de cabeza.
- 3) Específicamente relacionada con el toxoide tetánico, puede ocurrir reacción de hipersensibilidad de tipo Arthus (hipersensibilidad de complejos inmunes) que generalmente comienza entre 2 y 8 horas después de la inyección y se caracteriza por eventos locales graves en personas hiperinmunizadas (personas que tienen títulos altos de anticuerpos contra el tétanos antes de la vacunación porque han recibido inyecciones de toxoide tetánico en varias ocasiones).
- 4) También relacionado con el número de dosis de toxoide tetánico (por múltiples dosis), se puede desarrollar neuritis braquial, que es una disfunción limitada del plexo nervioso de las extremidades superiores, sin involucro del Sistema Nervioso Central o Periférico.
- 5) El Síndrome de Guillain-Barré se ha presentado durante las seis semanas posteriores a la vacunación con el componente de toxoide tetánico; sin embargo no se ha comprobado su asociación causal.

En el siguiente cuadro se resume la frecuencia de eventos atribuibles a los toxoides tetánico y diftérico por separado y en vacuna combinada (Td):

Tabla 9.9.2. Frecuencias de ESAVI por vacuna Td

Frecuencia de ESAVI por Toxoides Tetánico y Diftérico		
Toxoide	ESAVI	Frecuencia en los vacunados
Tetánico	Dolor y eritema	25% y 85%
	Nódulo en el sitio de la inyección	
	Fiebre, malestar general, temblores, mialgias y cefalea.	0.5-10%
	Absceso estéril	6-10 casos/1,000,000 dosis administradas
	Urticaria y anafilaxia	1-6 casos/1,000,000 dosis administradas
	Hipersensibilidad de tipo Arthus	Relacionado con títulos de anticuerpos
	Neuritis braquial	0.5-1 casos/100,000 dosis administradas
	Síndrome de Guillain Barré	1 de cada 10.000 dosis de vacuna
Diftérico	Rubor, dolor e induración en el sitio de la inyección	11% y 38%
	Fiebre transitoria, malestar general, mialgias y estornudos.	<1%
	Urticaria o prurito generalizado. Choque anafiláctico.	1 caso/1,000,000 dosis administradas
Td	Dolor, induración y eritema	10% y 75%
	Fiebre, dolores musculares y cefalea	10%
	Absceso estéril	6-10 casos/1,000,000 dosis administradas
	Eventos alérgicos, neuritis braquial y Síndrome de Guillain Barré	Igual que para cada toxoide

ESAVI por vacuna contra Difteria, Tos ferina (Pertussis) y Tétanos (DPT)

Vacunas disponibles

La vacuna contra la Difteria, Tos ferina y Tétanos protegen contra las infecciones ocasionadas por las bacterias *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis* y *Clostridium tetani* que provocan infecciones respiratorias graves (Difteria y Tos ferina) y contracciones musculares dolorosas que pueden llevar a la muerte (Tétanos).

Existen diferentes vacunas combinadas contra estas tres enfermedades, están hechas de células completas (enteras).

En México la vacuna DPT se utiliza como refuerzo a la serie de vacunaciones con pentavalente acelular. Se aplica a los 4 años de edad, como dosis única, mediante inyección intramuscular en la región deltoidea izquierda.

Tabla 9.9.3. Vacunas contra Difteria, tosferina y tétanos disponibles en México

VACUNAS CONTRA DIFTERIA, TOS FERINA Y TÉTANOS DISPONIBLES EN MÉXICO		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
D.T.COQ/D.P.T.®/Sanofi Pasteur, S.A.	Dosis de 0.5 mL contiene [¶] : Toxoide diftérico purificado* ≥ 30 UI (1 dosis vacunante) Toxoide tetánico purificado* ≥ 60 UI (1 dosis vacunante) <i>Bordetella pertussis</i> inactivada** ≥ 4 UI (1 dosis vacunante)	Adsorbida en hidróxido de aluminio. Mercurotiolato sódico. Solución tampón: cloruro de sodio, hidrogenofosfato de sodio dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, agua para inyectables. Conservador: Tiomersal 0.01% w/v
Vacuna adsorbida Antidiftérica, Antitetánica y contra la Tos ferina®/ Serum Institute of India	Dosis de 0.5 mL, contiene [¶] : Toxoide diftérico* (cepa Parke Williams) ≤ 25 Lf Toxoide tetánico* (Cepa Harvard) ≥ 5 Lf Bacterias inactivadas de <i>Bordetella pertussis</i> (cepas 509 y 134) ≥ 4 UI (≤ 16 UO)	Adsorbido en fosfato de aluminio (AIPO ⁴) ≥ 1.5 mg Conservador: Tiomersal 0.01% Solución de cloruro de sodio isotónica.
Vacuna antipertussis con toxoides diftérico y tetánico (DPT)® /Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	Dosis de 0.5 mL, contiene: Toxoide diftérico: 3-5 Lf Toxoide tetánico: 10-20 Lf Pw ≥ 4 UI	Tratamiento con formaldehído para las toxinas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Clostridium tetani</i> .
Trenin DPT Behring® /Chiron Behring GMBH and Co.	Dosis de 0.5 mL, contiene: Toxoide diftérico ≥ 30 UI Toxoide tetánico ≥ 60 UI Pw ≥ 4 UI	Tratamiento con formaldehído para las toxinas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Clostridium tetani</i> .

UI: Unidades Internacionales

UO: Unidades de Opacidad

*Obtenido por detoxificación de la toxina con formaldehído

**Mediante calor en presencia de mercurotiolato sódico

Pw: Bacterias inactivadas mediante calor, de cultivos de *Bordetella pertussis*.

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México. Información no disponible o incompleta de las vacunas *Shantrip*® de *Shata Biotechnics Limited*, *Trenin DPT Behring*® y para vacuna antipertussis con toxoides diftérico y tetánico (DPT)® de *Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.*

ESAVI:

Los eventos relacionados con la vacuna contra el tétanos, la difteria y la tosferina de células enteras guardan relación con las características y eventos asociados a cada componente. El tiempo en el que se presentan es durante los 30 días posteriores a la vacunación.

Los eventos que se presentan con vacuna DPT son:

- 1) Eventos locales leves como dolor, eritema, edema e induración, que pueden

ser observados en las 48 horas siguientes a la vacunación y duran varios días. Se puede formar un nódulo subcutáneo que dura varias semanas. También es común mayor sensibilidad en el sitio de la aplicación de la vacuna.

- 2) Cuando la vacuna se administra de forma subcutánea o intradérmica se pueden producir abscesos estériles (por contacto del adyuvante con el tejido celular subcutáneo).
- 3) Durante las 24 a 48 horas después de la vacunación se presentan fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, y llanto inusual. La temperatura puede

- elevarse hasta 39°C y desarrollar una infiltración de 3 a 4 cm de diámetro.
- 4) Otros eventos que persisten de 24 a 48 horas incluyen escalofríos, irritabilidad, llanto constante en lactantes y malestar general.
 - 5) También pueden observarse, muy raramente, eventos más serios como fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$, llanto excesivo y encefalopatía aguda (por ejemplo convulsiones). Los trastornos neurológicos consecutivos a la vacunación habitualmente son atribuibles a la fracción de tos ferina. La vacuna, por lo tanto, debe evitarse en niños con enfermedades del sistema nervioso central no controladas (como la epilepsia, crisis convulsivas sin diagnóstico etiológico).
 - 6) En muy raras ocasiones ocurren episodios de hipotonía-hiporreactividad, síndrome de llanto persistente y convulsiones con o sin fiebre.
 - 7) Los eventos alérgicos son raros y se presentan como: erupción cutánea, urticaria (ronchas) y, en casos excepcionales, choque anafiláctico (alérgico) o angioedema (llamado edema de Quincke, un tipo de urticaria con inflamación repentina de la cara y el cuello). Existe la posibilidad de eventos alérgicos con vacunas que contienen mercurirotolato sódico como conservador.
 - 8) En los bebés nacidos muy prematuramente (≤ 28 semanas de gestación), pueden presentar pausas respiratorias 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Según estudios post comercialización, la frecuencia de eventos que se pueden presentar por la vacuna DPT se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 9.9.4. Frecuencia de ESAVI por vacuna DPT

Frecuencia de ESAVI Vacuna DPT	
ESAVI	Tasa según vacunados
Fiebre $>39^{\circ}\text{C}$	1/20-1/16
Absceso estéril	1/67,000-1/1,000
Shock	1/17,500-1/2,000
Convulsiones	1/25,000-1/1500
Llanto persistente	1/14,000-1/50
Encefalopatías	1/750,000-1/30,000

ESAVI por vacuna contra Tétanos, Difteria y Tos ferina acelular

Las vacunas acelulares se fabrican con los antígenos purificados de *Bordetella pertussis*, el toxoide tetánico y diftérico. Las vacunas actuales contienen toxoide de tos ferina y la mayoría contienen la aglutinina filamentosa. Otros antígenos que las vacunas pueden incluir son la pertactina y fimbrias 2 y 3.

En el Programa de Vacunación Universal de México la vacuna está indicada, hasta el momento, solo en mujeres embarazadas, a partir de la semana 27 de gestación, en lugar de una dosis de Td. El fin es proteger al recién nacido de la tos ferina, mediante la inmunización materna, además de proporcionar protección contra tétanos neonatal y difteria.

La vacuna se administra de forma intramuscular en la región deltoidea del brazo izquierdo. Las vacunas que se pueden aplicar en mujeres embarazadas y que se encuentran disponibles en el país son AdacelBoost® y Boostrix®; Acel-Imune® se aplica solo en niños.

Tabla 9.9.5. Vacunas acelulares contra difteria, tosferina y tétanos disponibles en México

Vacunas Acelulares contra Difteria, Tos Ferina y Tétanos disponibles en México		
Vacuna/ Fabricante	Composición	Excipientes
Acel-Imune®/ Lederle Laboratories	Dosis de 0.5 mL, contiene: Toxoide diftérico 9.0 Lf, Toxoide tetánico 5.0 Lf, 300 unidades hemoaglutinantes** de la vacuna contra tos ferina acelular. PT 3.2 µg FHA 34.4 µg Pn 1.6 µg Fim 0.8 µg	Adsorbidos en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio. Conservador: timerosal 1:10,000
Boostrix®/ Glaxo-SmithKline Biologicals, S.A.	Dosis de 0.5 mL, contiene: Toxoide diftérico ¹ ≥2 UI (2.5 Lf) Toxoide tetánico ¹ ≥20 UI (5 Lf) Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> : Toxoide pertúsico ¹ inactivado** 8 µg, Hemaglutinina filamentosa ¹ 8 µg, Pertactina ¹ 2.5 µg	¹ Adsorbidos en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH) ₃) 0.3 mg Al ³ y fosfato de aluminio (AlPO ₄) 0.2mg Al ³⁺
AdacelBoost®/ Sanofi Pasteur Limited	Dosis de 0.5 mL: Toxoide tetánico 5 Lf* Toxoide diftérico 2 Lf* Toxoide pertusis inactivado** 2.5 µg Hemaglutinina filamentosa 5 µg Aglutinógenos fimbriales 2 + 3: 5 µg Pertactina 3 µg	Fosfato de aluminio (0.33 mg de aluminio) 2-fenoxietanol 0.6% (v/v). Formaldehído residual. Glutaraldehído residual. Puede contener trazas de neomicina, estreptomina y polimixina B, provenientes del medio de cultivo celular.

* Medido en el límite de las unidades de floculación (Lf) por dosis.

PT: toxina inactivada de pertussis. FHA: hemaglutinina filamentosa. Pn: pertactina (proteína de membrana externa 69 KiloDaltons); Fim: fimbrias.

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacunación con vacunas acelulares contra difteria, tos ferina y tétanos, es durante los 30 días posteriores a la vacunación.

Boostrix®. Esta vacuna se puede aplicar a partir de los 4 años de edad. Los eventos más comunes son:

- 1) Dolor.
- 2) Enrojecimiento e inflamación en el brazo donde se aplicó la inyección (23.7-80.6 % de los vacunados), aparecen dentro de las 48 horas después de la vacunación y todos se resuelven sin secuelas.

- 3) También puede presentarse cefalea y fiebre leve.

El desarrollo de anafilaxia es muy raro. Se puede manifestar con urticaria, dificultad para respirar o inflamación de la garganta, lengua, labios u ojos. Se presentan en menos de una de cada millón de personas que reciben la vacuna.

Es importante permanecer en la Unidad de Salud durante 15 minutos después de recibir la vacuna, ya que este es el periodo de tiempo durante el cual puede ocurrir la anafilaxia.

En el siguiente cuadro se resume la frecuencia de los eventos relacionados a la vacuna:

Tabla 9.9.6. ESAVI por vacuna Boostrix

ESAVI vacuna Boostrix™		
Sujetos de 4 a 8 años de edad		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Gastrointestinales	Diarrea, vómitos
Frecuente	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia
Muy frecuente	Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad
Muy frecuente	Sistema nervioso	Somnolencia, cansancio
Frecuente		Cefalea
Poco frecuente		Trastornos de la atención
Poco frecuente		Infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuente	Trastornos oculares	Conjuntivitis
Poco frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Erupción (prurito o ampollas)
Muy frecuente	Manifestaciones generales y del sitio de administración	Enrojecimiento
		Inflamación
		Dolor en el lugar de la inyección
		Fatiga
Frecuente		Pirexia (temperatura ≥ 37.5 °C o fiebre > 39.0 °C), inflamación extensa de la extremidad vacunada (en ocasiones afectando a la articulación adyacente)
Poco frecuente		Induración en el lugar de la inyección
Sujetos de 10 a 76 años		
Frecuente	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, trastornos gastrointestinales
Poco frecuente		Diarrea, vómitos
Muy frecuente	Sistema nervioso	Cefalea
Frecuente		Mareo
Poco frecuente		Síncope
Poco frecuente	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (exceso de sudoración), prurito
Poco frecuente	Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez músculo esquelética
Muy frecuente	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enrojecimiento, inflamación
		Malestar general, fatiga
		Dolor en el lugar de la inyección
		Pirexia (temperatura ≥ 37.5 °C)
Frecuente		Induración en el lugar de la inyección
		Absceso estéril en el lugar de la inyección
Poco frecuente		Pirexia (fiebre > 39 °C)
Poco frecuente	Respiratorio e infecciones	Tos, faringitis
		Infección del tracto respiratorio superior
		Síntomas similares a los de la gripe, tales como fiebre, dolor de garganta, rinorrea, tos y escalofríos
		Linfadenopatía (inflamación de los ganglios del cuello, axilas o ingle)
Poco frecuente	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).
 Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y que no necesariamente corresponden al escenario en México)

AdacelBoost™: Se puede administrar en niños, adolescentes y adultos.

El evento más común a nivel local fue:

1) Dolor en la zona de la inyección.

Los eventos que ocurren en la zona de la inyección se producen durante los 3 días siguientes a la vacunación, y su duración media es menor a 3 días.

El síntoma más común a nivel sistémico en los niños que se ha reportado es:

- 1) Cansancio en los adolescentes.
- 2) Dolor de cabeza en adultos.
- 3) La fiebre ocurre en menos del 10% de los casos.

Estos eventos son transitorios y de intensidad leve a moderada.

Los eventos locales y sistémicos en adolescentes y adultos son similares a los que se observan tras administrar una dosis de refuerzo de la vacuna Td.

En el siguiente cuadro se resumen los eventos encontrados en ensayos clínicos, a partir del día 0 y hasta los 14 días después de recibir una única dosis de la vacuna:

Tabla 9.9.7. ESAVI por vacuna AdacelBoost

ESAVI vacuna AdacelBoost™			
Eventos	Niños (n=298)	Adolescentes (n =1,184)	Adultos (n=1,752)
Trastornos generales y problemas en la zona de administración			
Dolor en la zona de la inyección	39.6	77.8	65.7
Cansancio	31.5	30.2	24.3
Inflamación en la zona de la inyección	24.2	20.9	21.0
Eritema en la zona de la inyección	34.6	20.8	24.7
Escalofríos	7.1	15.1	8.1
Inflamación de los ganglios linfáticos axilares	5.4	6.6	6.5
Fiebre (38.0°C)	8.7	5.0	1.4
Trastornos cutáneos y subcutáneos			
Erupción	8.4	2.7	2.0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	16.4	43.7	33.9
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo			
Dolores corporales o debilidad muscular	6.4	30.4	21.9
Dolor o inflamación de las articulaciones	4.0	11.3	9.1
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	9.4	13.3	9.2
Diarrea	14.4	10.3	10.3
Vómitos	8.1	4.6	3.0

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y que no necesariamente corresponden al escenario en México)

Acel-Imune®: Se administra a niños a partir de las 6 semanas hasta los 7 años de edad. En niños con antecedente de vacunación con DPT y que posteriormente son vacunados con Acel-Imune®, se puede presentar:

- 1) Sensibilidad en el lugar de la inyección (31%).
- 2) Eritema ≥ 2.5 cm (4%).
- 3) Induración ≥ 2.5 cm (3.5%).
- 4) Fiebre (15%).
- 5) Irritabilidad (25%).
- 6) Vómitos (2%).

Las tasas de eventos locales se incrementan durante las primeras 4 dosis de la vacuna: eritema >2 cm de 1% (dosis 1) a 8% (4 dosis) e induración >2 cm de 1% (dosis 1) a 6% (4 dosis).

La tasa de temperatura ≥ 38.0 °C aumenta de 2% (dosis 1) al 18% (con 4 dosis).

Al igual que con otras vacunas que contienen aluminio, puede palparse un nódulo en el lugar de la inyección y durar varias semanas. La formación de abscesos estériles o atrofia subcutánea en el sitio inyección es rara.

La frecuencia de los eventos varía de acuerdo a los estudios a los que se hagan referencia.

Tabla 9.9.8. ESAVI por vacuna Acel-Imune

ESAVI vacuna Acel-Imune™	
Evento	%*
Eritema	26.3
Inflamación	15.6
Dolor	3.7
Fiebre (>38.3 °C)	3.2
Anorexia	24.9
Vómito	13.4
Somnolencia	40.6
Irritabilidad	14.3

*% de eventos después de cualquier dosis de pertussis vacunas administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad.
Referencia bibliográfica 4: Estudio multicéntrico tos ferina acelular. (n=217)

Pueden ocurrir otros eventos se han reportados en la vigilancia post comercialización y no se cuenta con estimaciones de su frecuencia:

- 1) Angioedema.

- 2) Reacciones anafilácticas y anafilactoides.
- 3) Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
- 4) Convulsiones (con o sin fiebre).
- 5) Urticaria.
- 6) Astenia.

Puede haber un ligero aumento en la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación) con las dosis sucesivas en los adultos mayores de 40 años de edad.

Los eventos asociados a sobredosis de vacuna son similares a los notificados después de la administración normal de la vacuna.

Observaciones para todas las vacunas:

Para todas las vacunas contra la difteria, tos ferina y tétanos, sean de células enteras o acelulares, se debe vigilar el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad tipo Arthus, así como Síndrome de Guillain-Barré, relacionados al componente contra el tétanos.

Las vacunas no están recomendadas para aquellos que tuvieron una reacción alérgica potencialmente mortal a una dosis anterior de las vacunas contra el tétanos, difteria o tos ferina, o a alguno de los componentes de estas vacunas o en aquellos que tuvieron el síndrome de Guillain-Barré (SGB) en un lapso de 8 semanas después de haber recibido la vacuna contra el tétanos.

Si se produce alguno de los siguientes acontecimientos en relación temporal con la administración de una vacuna con componente anti tos ferina, se deberá considerar cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan dicho componente:

- 1) Fiebre ≥ 40 °C en las primeras 48 horas, sin otra causa identificable.
- 2) Episodio hipotónico-hiporreactivo en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- 3) Llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- 4) Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, se deben considerar los potenciales beneficios al aplicar la vacuna que superan los posibles riesgos en circunstancias como una elevada incidencia de tos ferina.

La existencia de una historia familiar de convulsiones y acontecimientos adversos tras la vacunación con DTP, no constituyen contraindicaciones.

En adolescentes se puede producir, antes o después de cualquier vacunación, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2006; 55 (RR-3): 8-16.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine-Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap among health-care personnel. MMWR, 2006; 55 (RR-17): 9-15.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1997; 46 (RR-7): 5.
4. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. Pediatrics, 1995; 96 (suppl):557-66.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 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 2011; 60:1424-1426.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR, 2013; 62:131-134.
7. Serum Institute of India LTD. Manufactured Products. Triple Antigen Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine (Adsorbed) I.P. (Fecha de entrada 14 noviembre 2013. URL disponible en: http://www.seruminstitute.com/content/products/product_triple_antigen.htm
8. Appendix B. Vaccines. (Fecha de entrada 14 noviembre 2013). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/appdx-full-b.pdf>
9. Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed Acel-Imune®. (Fecha de entrada 14 noviembre 2013. URL disponible en: <http://www.whale.to/a/pdf/acelimune.pdf>

9.10 ESAVI por vacuna contra el Neumococo

Vacunas conjugadas

Vacunas disponibles

Las vacunas conjugadas contra neumococo se emplean para la prevención, mediante la inmunización activa, de enfermedad invasora (meningitis, bacteriemia y sepsis), neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* incluidos en las vacunas.

El *Streptococcus pneumoniae* tiene una amplia variedad de factores de virulencia que le confieren gran capacidad patógena, entre estos se destaca su cápsula compuesta de polisacáridos, indispensable para evadir la respuesta inmune y, además, es utilizada para su clasificación en serotipos, de los cuales se han identificado 95. La distribución de estos serotipos varía por regiones, por lo que existen diferentes serotipos patógenos en diferentes regiones del mundo. Sólo unos cuantos serotipos se han asociado con infecciones invasoras en niños menores de 5 años, se hace referencia que en menos de 15 serotipos se concentra más del 90% de las etiologías de enfermedades invasoras.

México incluyó a partir del año 2006 la vacuna conjugada contra *S. pneumoniae*, inicialmente protegía contra 7 serotipos. Actualmente se cuenta con dos vacunas conjugadas que protegen contra 10 y 13 serotipos (10 valente y 13 valente).

La vacuna conjugada se administra de forma intramuscular, en el tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo derecho en los menores de 18 meses de edad. En México se aplica a los 2, 4 y 12 meses de edad.

La vacuna 13 valente está preparada mediante 13 sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, conjugados individualmente a la proteína diftérica CRM197 (CMR por sus siglas en inglés, Cross-

reactive material, material de reacción cruzada) cada polisacárido se une a una variante no tóxica-mutante atóxica- de la toxina diftérica.

La vacuna conjugada de 10 serotipos se prepara con los antígenos capsulares de los serotipos: 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F, 4, 18C y 19F de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, conjugados individualmente a la proteína D de la bacteria *Haemophilus influenzae* no tipificable, al toxoide tetánico y al toxoide diftérico.

Mediante la conjugación de los polisacáridos a las distintas proteínas, según la vacuna que se trate, se transforma la respuesta de los anticuerpos del sujeto inmunizado hacia los polisacáridos; esto es, se convierte de ser T-independiente a T-dependiente; con la conjugación la molécula que se crea es más inmunógena y generadora de memoria, lo que es relevante en niños que no han desarrollado de forma óptima la respuesta inmunológica T-independiente, y que predomina en los menores de 2 años de edad.

Tabla 9.10.1. Vacunas conjugadas contra neumococo disponibles en México

Vacunas contra Neumococo disponibles en México	
Vacuna/Fabricante	Composición
Prevenar 13® valente/Pfizer Inc.	Dosis de 0.5 mL que contiene 2.2 mcg de cada polisacárido de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, 4.4mcg del oligosacárido 6B, todos ellos conjugados con 32 mcg de la proteína transportadora de difteria CRM197.
Synflorix® 10 valente/GSK	Dosis de 0.5 mL que contiene 1mcg de cada polisacárido de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, 3mcg del serotipo 4, todos conjugados con 9-16 mcg de la proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable (proteína transportadora); 3mcg del serotipo 18C conjugado con 5-10 mcg de toxoide tetánico (proteína transportadora) y 3 mcg del serotipo 19F conjugado con 3-6 mcg de toxoide diftérico (proteína transportadora)

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

Ambas vacunas no contienen conservadores. En el caso de la 13 valente, a los polisacáridos ya conjugados de forma individual, se les agrega polisorbato 80 y fosfato de aluminio (0.125mg), además de cloruro de sodio. Esta vacuna también se puede aplicar en adultos, sin embargo no está incluida en el esquema de vacunación para adultos en México.

En el caso de la vacuna 10 valente, los polisacáridos conjugados son adsorbidos en fosfato de aluminio (0.5 mg Al³⁺), contiene cloruro de sodio y agua para inyectar.

ESAVI:

Los eventos reportados asociados con **vacuna 13 valente** varían según el número de dosis y la edad. Se presentan hasta los 30 días posteriores a la vacunación.

Los eventos locales se presentan en las primeras 48 horas después de la vacunación; en general alrededor de la mitad de los niños presentan:

- 1) Enrojecimiento o mayor sensibilidad en el lugar donde se aplicó la inyección.
- 2) Somnolencia.
- 3) Pérdida temporal del apetito después de la vacunación.
- 4) Aproximadamente 1 de cada 3 desarrollan inflamación en el sitio de la inyección.
- 5) 1 de cada 3 presenta fiebre.

6) 1 de cada 20 manifiesta fiebre mayor a 39 °C.

7) Hasta 8 de cada 10 niños inyectados se encuentran molestos o irritables.

Según su frecuencia y por sistema de órganos, los eventos asociados a la vacunación con vacuna 13 valente en niños menores de cinco años, se resumen en el siguiente cuadro:

Tabla 9.10.2. ESAVI por vacuna 13 valente

ESAVI Vacuna 13 Valente		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Muy frecuente	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Muy frecuente	Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad
Poco frecuente		Llanto
Muy frecuente	Sistema nervioso	Somnolencia/aumento del sueño, alteraciones del sueño/disminución del sueño
Poco frecuente		Convulsiones (incluye convulsiones febriles)
Raro		Episodio hipotónico-hiporrespuesta
Frecuente	Gastrointestinal	Diarrea, vómito
Raro	Sistema inmune	Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo
Frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Rash
Poco frecuente		Urticaria o rash parecido a urticaria
Muy frecuente	Manifestaciones generales	Fiebre, eritema en el sitio de la vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad Eritema en el sitio de la vacunación o induración/inflamación de 2.5cm-7.0 cm (después de la dosis en bebés y en niños de 2 a 5 años)
Frecuente		Fiebre mayor a 39 °C, eritema en el sitio de vacunación o induración/inflamación de 2.5-7.0 cm (después de 3 dosis); dolor en el sitio de vacunación/sensibilidad que interfiere con el movimiento
Poco frecuente		Induración en el sitio de la vacunación/inflamación o eritema mayor de 7.0 cm

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y que no necesariamente corresponden al escenario en México)

Ciertas manifestaciones se presentan a menudo cuando se aplica **vacuna 13 valente** en forma concomitante **con otras vacunas, como la DPT**:

- 1) Incluyen fiebre.
- 2) Irritabilidad.
- 3) Somnolencia.
- 4) Anorexia
- 5) Vómitos o diarrea.

Los adultos que reciben la vacuna pueden presentar:

- 1) Enrojecimiento.

- 2) Dolor e inflamación en el sitio de la inyección o limitación en el movimiento del brazo.
- 3) También han sido reportados fiebre < 38.5 °C.
- 4) Fatiga.
- 5) Cefalea.
- 6) Escalofríos.
- 7) Rash (Erupción en la piel).
- 8) Vómito en $< 7\%$ de los vacunados.
- 9) Mialgias.
- 10) Dolor articular.
- 11) Disminución del apetito.

Los porcentajes de presentación de cada síntoma son variables, y se relacionan con la edad de aplicación, siendo el porcentaje menor en los mayores de 65 años. También tiene relación la presentación de síntomas cuando se aplica de forma concomitante con otras vacunas, como la de influenza estacional.

En cuanto a la **vacuna 10 valente**, en ensayos clínicos realizados a lactantes prematuros, lactantes sanos y niños de 2 a 5 años de edad, se encontró que los eventos más frecuentes fueron:

- 1) Enrojecimiento en el lugar de administración e irritabilidad, que ocurrieron después del 38.3% y 52.3% de todas las dosis, sin embargo los porcentajes varían según el número de niños vacunados, la edad de vacunación y el número de dosis aplicadas.

No se observó un incremento en la incidencia o en la gravedad de los eventos con las dosis sucesivas de la serie primaria de vacunación.

La reactogenicidad fue similar en lactantes menores de 12 meses y en niños mayores de 12 meses de edad, excepto el dolor en el lugar de la inyección, cuya incidencia se incrementó con la edad, sobre todo en mayores de 2 años de edad. Los niños que recibieron vacuna antipertusis de células enteras de forma concomitante con la vacuna 10 valente, tuvieron mayor incidencia de eventos como fiebre mayor de 38 °C o mayor de 39 °C.

Las dosis de refuerzo de la vacuna 10 valente pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.

Sin embargo, también se reporta que con la vacuna conjugada puede haber un aumento de eventos leves en el lugar de inyección con dosis posteriores y en los grupos de mayor edad (12 a 15 meses de edad).

Los eventos relacionados con vacuna 10 valente se resumen en el siguiente cuadro:

Tabla 9.10.3. ESAVI por vacuna 10 valente

ESAVI Vacuna 10 Valente		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Muy frecuente	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida del apetito
Poco frecuente	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	Apnea en niños prematuros de ≤28 semanas de gestación
Muy frecuente	Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad
Poco frecuente		Llanto anormal
Muy frecuente	Sistema nervioso	Somnolencia
Poco frecuente		Convulsiones febriles y no febriles
Raro		Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Poco frecuente	Gastrointestinal	Diarrea, vómito
Raro	Sistema inmune	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema
Raro	Piel y tejido subcutáneo	Exantema, urticaria
Muy frecuente	Manifestaciones generales	Dolor, enrojecimiento, inflamación en el lugar de inyección, fiebre ≥38 °C rectal (en menores de 2 años)
Frecuente		Induración en el lugar de inyección, fiebre >39 °C rectal (en menores de 2 años), fiebre ≥38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco frecuente		Hematoma, hemorragia y nódulo en el lugar de la inyección, fiebre 40 °C rectal (posterior a la vacunación de refuerzo y en menores de 2 años de edad); fiebre >39 °C (entre 2 y 5 años de edad)

* Muy frecuentes: ≥1/10 (≥10%); Frecuentes: ≥1/100 a <1/10 (≥1% y <10%); Poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100 (≥0.1% y <1%); Raras: ≥1/10,000 a <1/1000 (≥0.01% y <0.1%); Muy raras: <1/10,000 (<0.01%).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos, así como de datos post-comercialización, y que no necesariamente corresponden al escenario en México)

En el caso de los niños prematuros ≤ 28 semanas de gestación a quienes se les administra **vacuna 10 valente**, y especialmente en aquellos con antecedente de inmadurez respiratoria, se debe tomar en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas después de la vacunación; sin embargo esta no se debe de impedir ni retrasar debido al beneficio que otorga la vacunación en este grupo de niños.

También para la **vacuna 13 valente**, en los bebés muy prematuros (nacidos antes de las 28 semanas antes de la gestación), se pueden producir apneas hasta 48 o 72 horas después de la vacunación.

En personas con trombocitopenia o cualquier tipo de trastorno hemorrágico se puede producir hemorragia tras la administración intramuscular, esto se evita con el empleo de la técnica de administración y la aguja adecuada.

Se ha reportado que a partir de los 2 años de edad, después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la introducción de la aguja, sin embargo es un evento raro.

Es preferible, en lo posible, evitar el uso de paracetamol u otros medicamentos que bajen la fiebre antes de usar Synflorix, esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos de la vacuna, sin embargo no se garantiza que se pueda obtener una protección tan buena frente a enfermedades neumocócicas.

Los **eventos alérgicos** que amenazan la vida son muy raros en niños, para ambos tipos de vacuna contra el neumococo, sin embargo en caso de presentarlos es necesario la atención especializada e inclusive hospitalaria; se puede presentar:

- 1) Erupción cutánea.
- 2) Picazón o ronchas en la piel.
- 3) Inflamación de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo.
- 4) Falta de aliento o dificultad para respirar. Crisis convulsivas.

- 5) Respiración superficial y rápida.
- 6) Piel fría y húmeda.
- 7) Pulso rápido y débil.
- 8) Mareos.
- 9) Debilidad.
- 10) Desmayos.
- 11) Temperatura superior a 39 °C.
- 12) Apnea en el caso de niños prematuros ≤ 28 semanas de gestación.

En el caso de **adultos**, en la aplicación de **vacuna 13 valente**, los **eventos alérgicos** que pueden presentarse se manifiestan como:

- 1) Erupción cutánea.
- 2) Picazón o ronchas en la piel.
- 3) Inflamación de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo.
- 4) Falta de aliento o dificultad para respiración.

En estos casos también es posible que requiera atención médica urgente u hospitalización.

ESAVI por vacuna no conjugada (de polisacáridos polivalentes) contra neumococo

Vacunas disponibles

La vacuna contra neumococo de polisacáridos o no conjugada, está indicada en poblaciones específicas a partir de los 2 años de edad. Las vacunas disponibles en México protegen contra 23 serotipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, están compuestas de polisacáridos capsulares altamente purificados.

Tabla 9.10.4. Vacunas no conjugadas (polisacáridos polivalentes) contra neumococo disponibles en México

Vacunas contra neumococo disponibles en México		
Vacuna/Fabricante	Composición	Conservantes
Pulmovax® vacuna antineumocócica polivalente/ Merck & Co.	Dosis de 0.5 mL que contiene 25 mcg de cada polisacárido de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F , 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Contiene solución salina.	0.25 % fenol
Pneumo-23 ®/Sanofi Pasteur	Dosis de 0.5 mL que contienen 25 mcg de cada polisacárido purificado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F , 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Contiene cloruro de sodio, fosfato disódico dihidratado, fosfato monosódico dihidratado y agua inyectable.	Fenol
Pnu-Imune 23®/Wyeth	Dosis de 0.5 mL que contienen 25 mcg de cada polisacárido capsular neumocócico purificado tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17A , 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. Contiene glicina, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico y agua para inyección.	Tiomersal 50 mg

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

ESAVI:

La vacuna es considerada muy segura. Los eventos que se pueden presentar posteriores a la administración de vacuna de polisacáridos polivalentes varían dependiendo de los componentes de la vacuna, en el siguiente cuadro se resumen por frecuencia los eventos reportados:

Tabla 9.10.5. ESAVI de vacuna contra neumococo de polisacáridos polivalentes

ESAVI vacuna contra neumococo de polisacáridos polivalente		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Raro	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, náuseas y vómito.
Poco frecuente	Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad
Poco frecuente	Sistema nervioso	Dolor de cabeza
Raro		Vértigo
Poco frecuente		Artralgias y mialgia
Raro	Óseo, tejido conectivo, musculoesquelético	Artritis
Raro	Trastornos sanguíneos y del tejido linfático	Linfadenopatía
Raro	Sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad, incluye reacciones anafilactoides
Poco frecuente	Piel y anexos	Rash, prurito
Raro		Urticaria, rash versículo buloso
Muy frecuente	Manifestaciones generales y del sitio de administración	Sensibilidad o dolor en el lugar de inyección, eritema, calor, induración e inflamación
Frecuente		Fiebre
Poco frecuente		Escalofrío, malestar, fatiga
Raro		Decoloración de la piel del lugar de inyección, tumefacción, hipersensibilidad

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).
Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y que no necesariamente corresponden al escenario en México)

Los eventos más frecuentes son los locales, en el sitio de la inyección, de los cuales se incluyen:

- 1) Dolor (60%).
- 2) Eritema (16.4%).
- 3) Aumento de la temperatura local.
- 4) Hinchazón e induración (20.3%).
- 5) Astenia y fatiga se han reportado hasta en el 13.2%
- 6) Mialgia en un 6.1%.
- 7) Fiebre ($\leq 38.8^{\circ}\text{C}$) figura como frecuente o poco frecuente ($\leq 1\%$).

Los síntomas generalmente ocurren en los primeros 3 días de la administración y la duración máxima de los mismos es de 5 días.

Con las revacunaciones se ha reportado aumento de la tasa de eventos locales, en personas de 65 años o mayores con la primera vacunación la tasa general de eventos locales alcanza casi el 53%, y con la revacunación casi el 80%, tasas similares para los eventos locales en la primera vacunación y

en la revacunación ocurren entre las edades de 50 a 64 años (79.6% y 72.8% respectivamente); sin embargo los síntomas son autolimitados.

Posterior a la comercialización, otros eventos que se han reportado (sin afirmación de relación causal) se encuentran:

- 1) Celulitis.
- 2) Anemia hemolítica en pacientes que han presentado otros trastornos hematológicos.
- 3) Edema angioneurótico.
- 4) Parestesias.
- 5) Radiculopatía.
- 6) Síndrome de Guillain-Barré

Sin embargo la asociación causal no se ha confirmado de forma fiable y por lo tanto no se puede decir que tenga relación causal con algún trastorno neurológico.

Los signos de una **reacción alérgica grave** pueden incluir:

- 1) Urticaria
- 2) Hinchazón de la cara y la garganta,
- 3) Dificultad para respirar.
- 4) Ritmo cardíaco acelerado.
- 5) Mareos
- 6) Debilidad.

Estos comienzan pocos minutos o pocas horas después de la vacunación.

Bibliografía

1. World Health Organization. Information Sheet Observed rate of Vaccine Reactions Pneumococcal Vaccine. Global Vaccine Safety, 2012.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine information Statement on Pneumococcal Vaccine, 2009.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR, 2010; Morb Mortal Wkly Rep. 59 (9): 258–261.
4. Committee on Infectious Diseases. 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; 126: 186-190.
5. Ficha técnica de las características del producto Synflorix.
6. Synflorix®, suspensión inyectable. Información para prescribir amplia/ Gds004/lpi05/Actualización: 28-Febrero-2011.
7. Product Monograph. Prevenar™ 13t. (Fecha de entrada: 13 diciembre 2013). URL disponible en: http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/232
8. Fine MF, Smith MA, Carson CA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine, 1994; 154: 2666–77.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report, 1989; 38: 64–8, 73–6.
10. Vaccine Information Statement. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. What You Need to Know. (Fecha de entrada 13 diciembre 2013). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/ppv.pdf>
11. Appendix B. Vaccines. (Fecha de entrada 14 diciembre 2013). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/appdx-full-b.pdf>.

9.11 ESAVI por vacuna contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis (triple viral, SRP) y vacuna contra sarampión y rubeola (doble viral, SR)

Vacunas disponibles

Las vacunas que protegen contra sarampión y rubeola son la doble viral (SR) y la triple viral (SRP), esta última además confiere protección contra parotiditis. Las tres enfermedades provocan diferentes enfermedades exantemáticas, de transmisión aérea y con secuelas diversas y muy graves como el síndrome de rubéola congénita, encefalitis, neumonía, meningitis aséptica, sordera y orquitis.

El esquema de la vacuna triple viral inicia la primera dosis a los 12 meses de edad con un refuerzo a los 6 años de vida. La doble viral (SR) se aplica a partir de los 11 años de edad, en poblaciones que no cuenten con esquema previo de SRP. Las vacunas se administran en la región deltoidea o tricipital del brazo izquierdo.

Existen diversas preparaciones para vacuna triple viral y doble viral; son liofilizados y se elaboran con virus atenuados (“vivos”) del sarampión, rubéola (SR) y parotiditis (SRP); las vacunas se administran vía subcutánea. Una vez reconstituida la vacuna, se debe emplear dentro de las seis horas siguientes; las presentaciones pueden ser monodosis o multidoses (10 dosis, como liofilizado) y deben protegerse de la luz. Ninguna vacuna contiene conservadores.

A continuación las vacunas disponibles en México de triple viral y doble viral:

Tabla 9.11.1. Vacunas contra SRP disponibles en México

VACUNAS CONTRA SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS DISPONIBLES EN MÉXICO		
Vacuna/Fabricante	Composición	
M-M-R® II/Merck & Co.	Liofilizado, la dosis reconstituida de 0.5 mL contiene virus del Sarampión 1,000 DICT ₅₀ (cepa atenuada Enders Edmonston cultivadas en células de embrión de pollo), virus de la Parotiditis 20,000 DICT ₅₀ (cepa atenuada Jeryl Lynn, cultivadas en células de embrión de pollo), y virus de Rubéola 1,000 DICT ₅₀ (cepa Wistar RA 27/3 cultivadas en fibroblastos pulmonares diploides humanos WI-38).	Contiene 14.5 mg de sorbitol, fosfato de sodio, 1.9 mg de sacarosa, cloruro de sodio, 14.5 mg de gelatina hidrolizada, ≤0.3 mg de albúmina humana recombinada, <1 ppm de suero de feto de bovino, amortiguadores y 25 mcg de neomicina.
Trimovax Merieux®/Sanofi Pasteur	Liofilizado de virus vivo atenuados de: sarampión cepa Schwarz preparado en cultivo primario de células de embrión de pollo, de parotiditis cepa Urabe AM-9 cultivado en huevos de gallina con embrión, virus vivo atenuado de rubéola cepa Wistar RA 27/3M cultivado en células diploides humanas	Albúmina humana. Agua para inyección.

VACUNAS CONTRA SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS DISPONIBLES EN MÉXICO		
Priorix®/ Glaxosmithkline Biologicals	Frasco ampula con liofilizado (1 dosis) y 1 jeringa o frasco ampula o ampolleta con diluyente (0.5 mL). La mezcla liofilizada contiene:— Virus atenuados del sarampión de la cepa Schwarz 10 ³ DICT ₅₀ , virus RIT 4385 de la parotiditis 10 ^{3.7} DICT ₅₀ (derivado de la cepa Jeryl Lynn), y virus Wistar RA 27/3 de la rubéola 10 ³ DICT ₅₀ . Mediante propagación en cultivos tisulares de embrión de pollo (parotiditis y sarampión) o en células diploides humanas MRC5 (rubéola).	Aminoácidos, albúmina humana, lactosa, manitol y sorbitol (9 mg). Agua para inyección. Conservador: sulfato de neomicina
Morupar®/ Chiron	Virus vivos, atenuados de: sarampión cepa Schwartz no menos de 1,000 DICT ₅₀ , rubéola cepa Wistar Ra 27/3 no menos de 1,000 DICT ₅₀ , parotiditis cepa Urave AM 9 no menos de 5,000 DICT ₅₀	Sulfato de neomicina residuo no más de 10 µg. Agua para inyección.
Vacuna Triple Viral®/ Instituto de Inmunología, Rockefellerova 2	Virus vivo atenuado de parotiditis cepa Zagreb, virus vivo atenuado de rubeola cepa Ra 27/3, virus vivo atenuado de sarampión	SD*
Vacuna contra el Sarampión, Parotiditis y Rubeola®/ Serum Institute of India	Liofilizado de virus vivos atenuados de sarampión cepa Edmonston-Zagreb no menos de 1,000 DICC ₅₀ ; de rubeola cepa Wistar RA 27/3 no menos de 1,000 DICC ₅₀ ; y de parotiditis cepa Leningrad-Zagreb (L-Z) no menos de 5,000 DICC ₅₀ . Los virus de sarampión y rubéola se propagan en las células diploides humanas (CDH) y el virus de parotiditis se cultiva en fibroblastos de polluelos de huevos.	Sulfato de neomicina. Agua inyectable.

DICT₅₀: dosis media infectante para cultivos de tejidos

ppm: partes por millón

*Sin Datos.

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

Tabla 9.11.2. Vacunas contra SR disponibles en México

VACUNAS CONTRA SARAMPIÓN Y RUBÉOLA DISPONIBLES EN MÉXICO	
Vacuna/Fabricante	Composición
Rudi-Rouvax®/Sanofi Pasteur, S.A.	Liofilizado de virus vivo atenuado del sarampión cepa Schwarz $\geq 1,000$ DICT ₅₀ ; de Rubéola cepa Wistar RA 27/3, $\geq 1,000$ DICT ₅₀ . Obtención por separado mediante propagación en cultivos tisulares de embrión de pollo para sarampión; y en células diploides humanas MRC5 para rubéola.
Vacuna contra sarampión y rubeola®/Berna Biotech, S. A.	Liofilizado de virus vivos atenuados de sarampión, cepa Edmonston-Zagreb $\geq 1,000$ DICT ₅₀ ; y de rubéola cepa Wistar RA 27/3, $\geq 1,000$ DICT ₅₀ de rubéola. El virus del sarampión es preparado a partir de cepas vivas atenuadas de Edmonston-Zagreb y es propagado en cultivos de células diploides humanas. El virus de la rubéola Wistar RA 27/3 es propagado en células diploides humanas MRC5.
Moru-Viraten Berna®/Berna Biotech Ltd	Liofilizado de virus atenuados del sarampión cepa Edmonston-Zagreb 19 $\geq 1,000$ DICT ₅₀ ; de rubéola cepa Wistar RA 27/3 $\geq 1,000$ DICT ₅₀ . Obtención por separado mediante propagación en cultivos tisulares de embrión de pollo para sarampión; y en células diploides humanas MRC5 para rubéola.
Dobvir-MRL®/ Institute of Immunology, Inc Rockefellerova	Sarampión cepa Edmonston Zagreb Rubeola cepa Wistar RA 27/3

DICT₅₀: dosis media infectante para cultivos de tejidos

ppm: partes por millón

Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México

ESAVI:

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacuna triple viral es de 35 días posteriores a la vacunación.

Los eventos asociados a la vacuna se presentan en personas susceptibles, aparecen en general entre el quinto y duodécimo día después de la aplicación, las manifestaciones articulares entre la primera y tercera semana después de la misma. Estas manifestaciones son más leves que las que se presentan con la infección natural, son transitorias y desaparecen en pocos días. Las manifestaciones articulares tienden a durar más y se informa una duración de hasta 3 semanas. El dolor y la fiebre se tratan de manera sintomática. El dolor leve y la sensibilidad en el sitio de la inyección se presentan dentro de 24 horas de la vacunación; en la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica.

El enrojecimiento y el eritema pueden ocurrir en el sitio de la inyección del 3 al 8%, el rash 7%.

A partir del 5° día después de la vacunación, e incluso hasta el 12° día, pueden observarse fiebre, síntomas rinofaríngeos o respiratorios de corta duración como rinorrea, cefalea, dolor en los ganglios linfáticos cervicales y occipitales; estos síntomas desaparecen en dos días. La fiebre ocurre en el 5 a 15% y persiste durante 1 a 2 días.

El componente de sarampión puede provocar fiebre a los 5 a 12 días de la vacunación y un exantema parecido al sarampión a los 7 a 14 días después de la vacunación, se presenta en aproximadamente 2% de los vacunados y dura 2 días.

Eventos considerados como leves como la fiebre, ocurre con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y se manifiestan en

personas no protegidas por la primera dosis; a excepción de las reacciones anafilácticas que reflejan una hipersensibilidad a una exposición posterior.

El riesgo de convulsiones febriles en los niños menores de 7 años ocurre aproximadamente de 8 a 14 días después de la vacunación, acontece en 25 a 34 por cada 100,000 niños vacunados, incluso hay tasas de 333 casos/1 millón de dosis aplicadas con la vacuna SRP. Sin embargo, esto es comparable con los niños no vacunados y no se han asociado con efectos a largo plazo.

Los eventos serios como por ejemplo los alérgicos, desórdenes neurológicos o la muerte causalmente relacionados con la vacuna SRP son raros y generalmente son superados por los riesgos de la enfermedad natural por sarampión, rubéola o parotiditis. Por ejemplo, la meningitis aséptica se desarrolla en al menos 1 por cada 1,000 casos clínicos de parotiditis.

El componente vacunal de parotiditis puede provocar inflamación de parótida, fiebre y orquitis. Un síntoma parecido a la parotiditis, es la presencia de inflamación de la glándula parótida; lo cual ocurre durante la tercera semana después de la vacunación.

Se han informado casos de meningitis aséptica de forma muy rara, presentándose entre 15 a 35 días después de la inmunización. La meningitis asociada a la vacuna se resuelve de manera espontánea en menos de una semana y sin secuelas.

Algunos estudios han identificado una asociación con la vacuna y el desarrollo de meningitis aséptica, pero exclusivamente con la cepa Urabe AM 9 de parotiditis; en donde se ha aislado un virus urleano del líquido cefalorraquídeo; en algunos casos, mediante un método basado en la amplificación viral y la secuenciación nucleotídica, se ha permitido la identificación del virus vacunal cepa Urabe AM 9 de parotiditis. La frecuencia de aparición de la meningitis no bacteriana o aséptica es mucho menos importante que la relacionada a las meningitis desarrolladas por la infección debida al virus de la parotiditis.

No hay evidencia de un mayor riesgo de meningitis aséptica después de la vacunación con SRP que contiene la cepa Jeryl-Lynn de parotiditis.

El componente vacunal de Rubéola puede provocar síntomas como exantema, dolor leve en articulaciones, esto es artralgia (25%) y artritis (10%) e inflamación de nódulos linfáticos, esto último aparece 1 a 2 días después de la vacunación; ocurre con mayor incidencia en mujeres adolescentes y adultas, la artralgia y la artritis aparecen de 7 a 21 días después de la vacunación y persisten de días hasta 2 semanas. Sin embargo, estos eventos son muy raros en niños y hombres que reciben la vacuna triple viral (0% a 3%); los síntomas típicamente empiezan a manifestarse de 1 a 3 semanas después de la vacunación y tardan de un día a dos semanas. Estos eventos son transitorios y parecen ocurrir sólo en personas no inmunes.

La trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30,000 dosis administradas.

Los eventos alérgicos suelen aparecer dentro de los 20 minutos posteriores a la vacunación con SRP, hay casos que se presentan varias horas después de la vacunación con dificultad para respirar, diarrea y angioedema severo; el pronto y oportuno tratamiento del evento mediante adrenalina evita consecuencias fatales. La anafilaxia posvacunal presenta una tasa de 1 por cada millón de dosis aplicadas.

La urticaria se ha reportado que se presenta desde pocos minutos hasta 15 días posteriores a la vacunación con SRP. Síntomas parecidos a asma se han reportado a los 10 minutos e inclusive hasta 13 días después de la vacunación. Sin embargo todos estos síntomas no necesariamente son provocados por la aplicación de la vacuna.

Otros eventos que se han presentado posterior a la comercialización son considerados muy raros y no se ha demostrado la asociación causal con la vacuna: púrpura trombocitopénica (33 por cada 1 millón de dosis, se presenta 15-35 días después de la vacunación y con una duración de 3-6 semanas), meningitis, epididimitis,

síndrome atípico leve o atenuado similar al sarampión-paperas, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, neuritis periférica, encefalitis (una incidencia de 0.1 por 100,000 dosis aplicadas de vacuna para los tres componentes virales combinados, comparado con el riesgo de encefalitis causada por las enfermedades naturales: sarampión 1 de cada 1,000 a 2,000 casos, parotiditis de 2 a 4 de cada 1,000 casos, rubéola 1 de cada 6,000 casos); eritema multiforme, síndrome de Kawasaki.

Por administración intravenosa accidental, puede ocurrir eventos graves como el choque; por sobredosis no se ha asociado evento adverso alguno, sin embargo es necesario dar seguimiento al sujeto a quien se le aplicó más de la dosis recomendada.

Hasta el momento, no existe ninguna evidencia científica para sostener que existe relación entre el autismo y la vacuna triple viral. Diversos estudios científicos que se han diseñado y realizado cuidadosamente, no han encontrado ningún vínculo entre la vacuna SRP y el autismo.

Una vez que la vacuna ha sido reconstituida, debe aplicarse lo más pronto posible, no dejar transcurrir más de 8 horas desde su preparación.

Las vacunas están contraindicadas durante el embarazo y se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

No debe administrarse a personas con respuestas inmunológicas alteradas, como en los individuos con inmunodeficiencia primaria o secundaria. Sin embargo, se puede aplicar en sujetos con VIH sin evidencia de inmunosupresión severa (cuando los porcentajes de CD4 son $\geq 15\%$ por ≥ 6 meses para los ≤ 5 años de edad y porcentajes de CD4 $\geq 15\%$ y conteo de CD4 ≥ 200 linfocitos/mm³ por ≥ 6 meses para personas > 5 años de edad).

Está contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna.

Si se requiere hacer la prueba de tuberculina, ésta debe realizarse antes o simultáneamente con la vacunación, ya que la vacuna de virus vivos de sarampión (y posiblemente de parotiditis) puede provocar una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina, lo cual puede durar entre 4 a 6 semanas.

La vacuna puede administrarse concomitante a otras vacunas de virus vivos atenuados, si no es posible se debe dejar un intervalo de por lo menos un mes entre ambas vacunaciones. En el siguiente cuadro se resume la frecuencia de eventos:

Tabla 9.11.3. ESAVI por vacuna Priorix

ESAVI Vacuna Priorix™		
Frecuencia*	Órgano o sistema involucrado	Eventos
Frecuente	Piel y tejido subcutáneo	Exantema
Muy frecuente	Trastornos generales y del lugar de administración	Enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)
Frecuente		Dolor e inflamación en el lugar de la inyección, fiebre $> 39.5^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $> 39^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)
Poco frecuente	Gastrointestinales	Hipertrofia de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Poco frecuente	Trastornos respiratorios	Tos, bronquitis
Poco frecuente	Oculares	Conjuntivitis
Raro	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones febriles
Poco frecuente	Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo, llanto anormal, insomnio
Poco frecuente	Metabolismo y nutrición	Anorexia
Raro	Sistema inmunológico	Reacciones alérgicas
Poco frecuente	Trastornos de la sangre y sistema linfático	Linfadenopatía
Frecuente	Infecciones	Infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuente		Otitis media

* Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); Muy raras: $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Información obtenida del IPP del producto y monografía del producto (resultados obtenidos en diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México)

Posterior a la comercialización de la vacuna Priorix® se han reportado otros eventos, sin relación causal definitiva, como:

- Meningitis
- Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
- Reacciones anafilácticas
- Mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, neuritis periférica, encefalitis (la frecuencia de esta última se encuentra por debajo de 1 por 10 millones de dosis; el riesgo de encefalitis después de la administración de la vacuna es mucho menor que el riesgo de encefalitis causada por enfermedades naturales).
- Eritema multiforme
- Artralgia, artritis
- Síndrome de Kawasaki

El tiempo que transcurre entre la aplicación de la vacuna y la aparición de los síntomas es muy útil para prever los eventos que se pueden presentar.

Tabla 9.11.4. ESAVI vacunas SRP y SR

Resumen de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación por componente de vacuna SRP o SR				
Componente	Frecuencia	Manifestaciones clínicas	Tiempo postvacunal	Duración
Sarampión	5-15%	Fiebre, coriza, conjuntivitis.	5-12 días	1-2 días
	2%	Exantema	7-14 días	2 días
	33/1,000,000 dosis	Púrpura trombocitopénica	15-35 días	3-6 semanas
Rubéola	5-15%	Fiebre, exantemas y linfadenopatía	7-21 días	2 días
	0-3% (niños y hombres) 25% (mujeres adolescentes y adultas)	Artralgias, artritis	7-21 días	1 día hasta 3 semanas
Parotiditis		Fiebre	5-14 días	
	1-2%	Inflamación de la glándula parótida	21 días	
	1/11,000 cepa Urabe	Meningitis aséptica	5-35 días	

Bibliografía

1. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition Second Printing, May, 2012.
2. Vacunas contra sarampión, rubéola y parotiditis que se encuentran disponibles con autorización por la COFEPRIS (Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios)
3. White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. Am J Public Health, 1985; 75 (7): 739-44.
4. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. Pediatr Infect Dis J, 2000; 19 (12): 1127-34
5. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. N Engl J Med, 2001; 345 (9): 656-61
6. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Chen R, Glasser J, et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. Pediatr Infect Dis J, 1997; 16 (5): 500-3.
7. Peltola H. Mumps vaccination and meningitis. Lancet, 1993; 341 (8851): 994-5.
8. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. Lancet, 1993; 341 (8851): 979-82.
9. Hornig M, Briesse T, Buie T, Bauman ML, Lauwers G, Siemietzki U, et al. Lack of Association between Measles Virus Vaccine and Autism with Enteropathy: A Case-Control Study. PLoS ONE, 2008; 3 (9): e3140
10. Taylor B, Miller E, Farrington P, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. (). Autism and measles,

- mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *The Lancet*, 1999; 353 (9169): 2026-2029
11. DeStefano F, Chen RT. Negative association between MMR and autism. *Lancet*, 1999; 353 (9169): 1987-8.
 12. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr*, 2013; 163 (2): 561-567.
 13. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *The Lancet*, 1999; 353 (9169): 2026-2029
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1996; 45 (12).
 15. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*, 2001; 107 (2): E27.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)]. *MMWR*, 2013; 62(4): 12-25.
 17. Priorix® suspensión inyectable. Información para prescribir amplia/Gds09Ipi05/ Actualización: 06may09. Versión: GDS09 IPI 05 (03-Jun-2010)

9.12 ESAVI por vacuna Oral Antipoliomielítica (VOP)

Vacunas disponibles

En 1951 se inició el desarrollo de la vacuna con poliovirus atenuados por Koprowski del Instituto Wistar y en Filadelfia por Sabin en la Fundación para la Investigación del Hospital de Niños en Cincinnati. En 1958 Sabin fabrica la vacuna antipoliomielítica trivalente oral de virus vivos atenuados.

La vacuna oral contra la poliomielitis o vacuna Sabin, ha sido la vacuna de elección en la Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Poliomielitis; se ha erradicado la cepa salvaje de virus de la polio tipo 2 (WPV2, por sus siglas en inglés), esta cepa no se ha detectado en todo el mundo desde 1999; se ha eliminado el WPV de tipo 1 y tipo 3 en tres de las seis regiones de la OMS, y se redujo drásticamente (>99%) el número de casos en las otras tres regiones.

En 1960, en México se inició la preparación de la vacuna trivalente antipoliomielítica oral bajo la supervisión de su creador, el Dr. Albert Sabin en el Instituto Nacional de Virología, actualmente BIRMEX (Biológicos y Reactivos de México). A partir de 1962 se emplea la vacuna oral contra la poliomielitis. El último caso de poliomielitis por virus salvaje en México fue en 1990.

Actualmente la vacuna se otorga en la Primera y Segunda Semana Nacional de Salud, con la finalidad de mantener la erradicación del virus autóctono en el territorio nacional, a niños de 6 meses a 4 años de edad, mediante dos gotas equivalentes a 0.1 mL, por vía oral. Esta vacuna presenta varias ventajas:

1) Los virus vacunales se comportan, en algunos aspectos, como los virus salvajes. Se multiplican en el aparato digestivo e inducen excelente inmunidad local. Se excretan en las heces de las personas recién vacunadas durante 6 a 8 semanas después de una dosis, la máxima excreción viral ocurre en la primera y segunda semana después de la vacunación,

particularmente después de la primera dosis (sin embargo, existen reportes de individuos con inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia que pueden excretar el virus hasta por 34 meses). De esta forma se propagan de forma natural, diseminándose en la comunidad y remplazando, poco a poco, a las cepas salvajes. De esta forma, los individuos no vacunados pueden adquirir los virus de la vacuna y resultar inmunizados, quedando protegidos frente a la infección. Este fenómeno, llamado “efecto de rebaño”, ha sido determinante para conseguir la erradicación de la polio en muchos lugares del mundo.

2) La vía de administración es oral, es sencilla y menos costosa, facilitando las campañas masivas de vacunación.

El virus de la poliomielitis es estable en medios muy ácidos, como en el estómago, y soportan temperaturas de casi 50 °C. Estas características favorecen su transmisión a través del agua y los alimentos. Bajo condiciones apropiadas, pueden sobrevivir en las aguas residuales durante cuatro meses.

La vacuna antipoliomielítica oral se compone de los poliovirus atenuados de las cepas de poliovirus salvaje a través de pases en células no humanas, obteniéndose las 3 cepas de la vacuna (Sabin 1, Sabin 2 y Sabin3). Los resultados de la atenuación disminuyen la neurovirulencia y la transmisibilidad.

Las titulaciones estándar requeridas de acuerdo a la OMS son: para el tipo-1 $\geq 10^{6.0}$ unidades infecciosas por dosis, para el tipo-2 $10^{5.0}$ unidades infecciosas por dosis y para el tipo-3 $10^{5.8}$ unidades infecciosas por dosis.

Las vacunas disponibles en México se resumen en el cuadro siguiente:

Vacunas Orales contra Poliomiélitis disponibles en México	
Vacuna/Fabricante	Composición
Vacuna antipoliomielítica trivalente oral/Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	Dosis de 0.1 mL. Poliovirus atenuados: Tipo 1: 1,000,000DICC ₅₀ Tipo 2: 100,000DICC ₅₀ Tipo 3: 600,000DICC ₅₀ 25 µg de estreptomina y neomicina. Sin adyuvantes ni conservadores.
Vacuna Poliomiélica Oral Merieux/ Aventis Pasteur, S.A.	Virus poliomiélicos: Tipo I, Tipo II, Tipo III
Polioral®/Novartis Vaccines and Diagnostics	Polivirus Tipo 1 (Cepa LS-c, 2ab); Polivirus Tipo 2 (Cepa p712, Ch, 2ab); Polivirus Tipo 3 (Cepa León 12 a, b)
Vopix®/Pt Bio Farma, Ji. Pasteur	Virus vivos atenuados de la poliomiélitis, tipo Sabin producidos en cultivos de riñón de mono
DICC ₅₀ : dosis media infectante para cultivos de tejidos. Información obtenida del IPP del producto, monografía del producto y de acuerdo a las vacunas autorizadas por COFEPRIS para su comercialización en México.	

Aparte de la vacuna antipoliomielítica oral trivalente (VOPT), existe la vacuna monovalente, contra el tipo-1 (mVOP1) y contra el tipo-3 (mVOP3), que se emplean en otros países desde 2005. Existen también, desde el 2009, dos vacunas bivalentes (bVOP tipo-1 y tipo-3), de uso en otros países.

ESAVI:

La vacuna oral trivalente contra la poliomiélitis es segura, sin embargo hay eventos raros que se pueden presentar y la temporalidad dependerá del tipo de evento:

- **Poliomiélitis paralítica asociada con vacuna o Post vacunal** (VAPP por sus siglas en inglés). Es el más importante de los eventos adversos poco frecuentes. Los casos son clínicamente indistinguibles de poliomiélitis causada por el virus de la poliomiélitis salvaje, pero se puede diferenciar mediante análisis de laboratorio. La incidencia estimada es de 4 casos por 1, 000,000 de nacimientos por año en los países que utilizan VOP. Antes de 1997, cuando la VOP era la única vacuna contra la polio utilizada en los Estados Unidos, el riesgo de VAPP en los receptores de la primera dosis de vacuna antipoliomielítica oral se estimaba en alrededor de 1 caso/750,000 niños. En los países industrializados, el riesgo de VAPP se reduce más de 10 veces con la consiguiente dosis de VOP.

Se define operativamente como una parálisis flácida aguda de una o más extremidades con disminución o ausencia de reflejos de estiramiento muscular pero sin pérdida sensorial, sin otra causa aparente de la parálisis.

La VAPP se produce tanto en los receptores de VOP y en sus contactos no vacunados, y es más frecuentemente asociada al virus Sabin tipo 3 (60% de los casos), seguido de Sabin 2 y Sabin 1:

- Caso Receptor: Cuando la parálisis aparece entre el día 4 al día 40 después de haber recibido la VOP. El riesgo de un caso receptor después de la primera dosis de VOP se estima de 1 persona por cada 1.5 millones de dosis.
- Caso contacto: Cuando la parálisis ocurre en un individuo durante el 4° día hasta los 85 días después del contacto con una persona que haya recibido la vacuna VOP en los 30 días previos a la parálisis. Puede presentarse un déficit neurológico 60 días

después o defunción sin que haya otra causa aparente. El riesgo de un caso contacto, resultado de la exposición de la primera dosis del receptor, es de 1 persona por cada 2.2 millones de dosis. En personas con inmunodeficiencias el riesgo es 3,200 a 6,800 veces más alto que en receptores de VOP inmunológicamente sanos.

Para las subsecuentes dosis, el riesgo es sustancialmente menor para el caso receptor y el caso contacto.

En México, los últimos casos registrados por VAPP fueron en Comalcalco, Tabasco en julio de 2004 y en Tizayuca, Hidalgo en enero de 2006.

Otros eventos como la fiebre, malestar, cefalea, vómitos y diarrea son inespecíficos y ninguno ha sido reconocido como causado por la vacuna. No hay otros eventos adversos adicionales que hayan sido asociados con la administración concomitante de VOP u otras vacunas infantiles, incluyendo la vacuna contra el rotavirus.

En cuanto a las contraindicaciones y precauciones para el uso de la vacuna, es preferible evitar la vacunación si:

- La persona a vacunar ha tenido previamente una reacción alérgica a VOP o a cualquier componente contenido en esta vacuna. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de toda la piel con prurito, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o la lengua.
- Si hay alergia comprobada a la neomicina o a la polimixina (antibióticos).
- Presentar una enfermedad febril aguda grave, diarrea persistente o vómitos. En este caso, se deberá posponer la administración de la vacuna.
- Personas que padecen inmunodeficiencias primarias o secundarias. Para estas personas se recomienda utilizar la vacuna de polio inactivada.
- Se debe tener precaución en las personas que se encuentran en tratamiento con dosis inmunosupresoras de corticoesteroides u otros inmunosupresores o medicamentos citotóxicos; así como en las personas con

padecimientos hematológicos u otras neoplasias, para mayor referencia consultar el manual de Vacunación vigente.

- En niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) asintomáticos y sintomáticos. Estos niños deberán vacunarse con vacuna inactivada.
- No administrar a convivientes de individuos que tienen inmunodeficiencia o bajo tratamiento con inmunosupresores.
- En personas que se les ha realizado una intervención quirúrgica en orofaringe incluyendo extracción dentaria se debe evitar la administración de VOP, y posterior a la vacunación se debe evitar este tipo de intervenciones hasta dos semanas.

Ya que la persona vacunada puede excretar los virus en las heces, es importante mantener una cuidadosa higiene personal, por ejemplo, no dejar de lavarse las manos después de cambiar el pañal del niño vacunado. Es conveniente reforzar esta precaución al menos hasta mes y medio después de haber sido vacunado.

Las mujeres deben evitar embarazarse durante los tres meses posteriores a la vacunación. La VOP se puede utilizar durante la lactancia.

Por otra parte, el virus Sabin se puede propagar en las poblaciones donde la cobertura de la vacuna antipoliomielítica oral es baja y otros factores de riesgo están presentes como el hacinamiento, falta de higiene y clima tropical; el virus Sabin puede adquirir características de neurovirulencia (capacidad de causar parálisis) y transmisibilidad de los poliovirus salvajes, a consecuencia de mutaciones o recombinaciones de su genoma viral que ocasionan pérdida de la atenuación, y dejan de ser semejantes a la cepa Sabin; pueden provocar casos de poliomyelitis y brotes de virus derivados de la vacuna contra polio circulantes (cVDPV, por sus siglas en inglés).

Del año 2000 al 2009 se registraron 12 brotes de cVDPV en 3 continentes, el mayor brote fue causado por cVDPV tipo 2, en Nigeria. Se identificaron brechas de inmunidad

como potenciales factores de riesgo y para el control del brote se empleó VOP.

En pocos individuos con síndrome de inmunodeficiencia común variable, se ha encontrado que los virus Sabin pueden replicarse por periodos prolongados, al no ser capaces de montar una respuesta inmune estas personas no pueden eliminar la infección intestinal por virus vacunal, la que suele eliminarse en un plazo de seis a ocho semanas; lo que resulta en una excreción crónica de virus derivados de polio (VDPV), con neurovirulencia aumentada; tales virus se denominan poliovirus derivados de la vacuna asociados a inmunodeficiencia (iVDPV, por sus siglas en inglés).

Cuando no hay casos de parálisis flácida aguda (PFA) relacionados con un poliovirus derivado en la comunidad y los virus derivados de la vacuna se aíslan de personas sin inmunodeficiencias conocidas o se aíslan de las aguas residuales cuya fuente de origen es desconocida, se les llama poliovirus derivados de vacuna ambiguos (aVDPV, por sus siglas en inglés).

Se ha observado que la mutación del genoma de los virus derivados de poliovirus vacunal es aproximadamente 1% para los tipos 1 y 3 y 0.6% para el tipo 2 (mayor potencia de mutación), lo cual es indicativo de una extensa replicación de estos virus mucho más prolongada que el periodo de replicación de virus vacunal que es de 4 a 6 semanas luego de haber recibido la vacuna oral.

Los VDPV fueron identificados por primera vez en las Américas en un brote de poliomiélitis paralítica que ocurrió en Haití y la República Dominicana en 2000-2001, con 21 casos por un VDPV tipo 1.

Bibliografía

1. Bulletin of the World Health Organization. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a Who enquiry. 66(6):739-746 (1998).
2. Fine PEM, Carneiro IAM. Transmissibility and Persistence of Oral Polio Vaccine Viruses: Implications for the Global Poliomyelitis Eradication Initiative. Am J Epidemiol, 1999; 150 (10): 1001-1017.
3. Hara M; Saito Y; Komatsu T; Kodama H; Abo W; Chiba S, et al. Antigenic analysis of polioviruses isolated from a child with agammaglobulinemia and paralytic poliomyelitis after Sabin vaccine administration. Microbiol Immunol 1981; 25 (9): 905-913.
4. The Wistar institute. Former Wistar Institute Director Hilary Koprowski, M.D., Wins 2007 Sabin Gold Medal. (Fecha de entrada 10 octubre 2013) URL disponible en: <http://www.wistar.org/news-and-media/press-releases/former-wistar-institute-director-hilary-koprowski-md-wins-2007-sabin-g>
5. Santos PJI. El Programa Nacional de Vacunación: Orgullo de México. Rev Fac Med UNAM, 2002; 45 (3): 142-153.
6. World Health Organization. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. Weekly epidemiological record, 2010; 85(23): 213-228.
7. Kumate, J. La vacunación antipoliomiélitis en el año 2000. Bol Med Hosp Infant Mex, 2000; 57 (3).
8. COFEPRIS. Vacunas autorizadas en México 2012. (Fecha de entrada 10 octubre 2013). URL disponible en: www.cofepris.gob.mx/Vacunas2012.pdf
9. Esteves- Jaramillo Alejandra, Richardson López Collada Vesta L. Hacia la erradicación de la poliomiélitis: Logros y retos en México. Salud Pública de México, 2012; 54 (5): 537-543.
10. American Academy of Pediatrics. Poliomyelitis Prevention: Revised Recommendations for Use of Inactivated and Live Oral Poliovirus Vaccines. Pediatrics, 1999; 103 (1): 171-172.
11. American Academy of Pediatrics. Poliomyelitis Prevention: Recommendations for Use of Inactivated Poliovirus Vaccine

- and Live Oral Poliovirus Vaccine Committee on Infectious Diseases Pediatrics 1997; 99 (2): 300-305.
12. Esteves-Jaramillo A, Herbas RIMJ, Richardson LCV. Poliomieltis paralitica asociada a la vacuna (PPAV): Reporte de dos casos en México. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, 2012; XXVI (101): 192-196.
 13. Organización Panamericana de la Salud.. Poliomieltis Paralitica por poliovirus derivado de la vacuna. ¿Qué es y qué hacer? Boletín de inmunización, 2012; XXXIV (2): 3-7.
 14. Miller, Neil Z. The polio vaccine: a critical assessment of its arcane history, efficacy, and long-term health consequences. Medical Veritas 1 (2004): 239-251.
 15. Bulletin of the World health Organization. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America. 1995, 73 (1):33-40.
 16. Global Polio Eradication Initiative. Polio and Prevention. The virus. Vaccine-derived polioviruses (VDPV). (Fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevirus/Vaccinederivedpolioviruses.aspx>
 17. Global Polio Eradication Initiative. Polio and Prevention. The vaccines. (Fecha de entrada 20 enero 2014). URL disponible en: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevirus/Vaccinederivedpolioviruses.aspx>

10. Información a Medios Masivos de Comunicación y Familiares

Comunicación sobre la Seguridad de las Vacunas

Comunicar los riesgos y beneficios de la vacunación de manera franca y completa es indispensable para el éxito del Programa de Vacunación. El personal de salud involucrado en las actividades de vacunación deberá informar a los familiares y cuidadores de los niños vacunados sobre los posibles ESAVI, el manejo de los mismos y en qué instancias buscar atención médica. Para ello, el personal vacunador debe tener la confianza necesaria para abordar las inquietudes de la comunidad y sentir el apoyo del personal superior para resolver dudas que se encuentren fuera de su área de conocimiento.

Además de la información que proporciona el personal de salud a la comunidad, debemos reconocer el impacto que tienen los medios masivos de comunicación en la opinión de la gente acerca del Programa de Vacunación. Es por esto que es necesario contar con el apoyo de los medios; principalmente durante las Semanas Nacionales de Salud. A continuación se presentan recomendaciones específicas para promover una buena comunicación con la población y los medios ante la presencia de un ESAVI.

Recomendaciones para la Comunicación Efectiva

1. Sea honesto. Sea franco y abierto con lo que ha sucedido. Si no sabe algo; reconózcalo y prometa investigarlo.
2. Sea cuidadoso. Preséntese como una persona competente.
3. Sea responsable. Acepte la responsabilidad correspondiente a su puesto; evite culpar a otras personas o estar a la defensiva.
4. Sea sensible. Este abierto a las necesidades de la comunidad y los medios y organice una conferencia de prensa cuando sea necesario.
5. Sea consciente de su lenguaje corporal.

6. Sea positivo. Hasta donde sea posible, mantenga una actitud positiva y utilice términos favorables; por ejemplo la “inocuidad de la vacuna” en vez de “ESAVI”.
7. Este preparado para dar mensajes claves y anticipe preguntas que pudieran hacerle.
8. Sea serio.
9. Esté calmado. No sobre reaccione y evite dar información que pudiera resultar alarmante si no ha sido solicitada.
10. Sienta seguridad en usted mismo.
11. Sea educado.
12. Comprenda los puntos más vulnerables y esté preparado para contestar preguntas al respecto.
13. Pase de las áreas difíciles a un terreno seguro.
14. Sea claro. Evite utilizar jergas o términos médicos complicados.

Preparación de una Conferencia de Prensa

1. Determine quién será el vocero en la conferencia. Cada institución asignará al que crea conveniente (de acuerdo a su capacidad técnica-científica, facilidad de comunicación).
2. Prevea las preguntas, preparé las respuestas y determine los mensajes clave a comunicar.
3. Tenga lista la siguiente información:
 - Puntos clave del caso incluyendo una lista completa de los ESAVI de la vacuna involucrada. en un lenguaje adecuado para la población en general.
 - Determinación de si el evento está en curso o si se prevén nuevos casos.
 - Un esquema de medidas tomadas y/o planificadas.
 - Si la causa del evento es ya conocida.

En ocasiones, la presencia de un ESAVI pudiera resultar en una situación de crisis; para la cual debe de estar preparado.

Manejo de las Situaciones de Crisis

La OPS define una crisis como: “Una situación donde se produce una pérdida real o potencial de confianza en las vacunas y/o en el servicio

de vacunación, precipitada por información sobre un evento adverso”.

Un ESAVI puede generar una crisis debido a que afecta a personas sanas y aparece de forma inesperada. La aparición de una crisis es propiciada cuando el ESAVI no se atiende inmediatamente, no se le da la importancia debida o cuando la noticia sale a los medios y la demanda de la población por explicaciones no es cumplida de forma adecuada.

Las situaciones de crisis se pueden evitar mediante el compromiso político, trabajo intersectorial (social, económico, comercio, turismo, transporte), organización y planificación en todos los niveles de administración, capacitación a todo el personal del sector público y privado, disponibilidad de información actualizada para diferentes audiencias, acceso y respuesta oportuna a dudas empleando diversos medios (folletos, páginas web, redes sociales, correo electrónico), alianzas permanentes con los medios de comunicación, involucrando a sociedades científicas y profesionales en el programa de vacunación, involucrando a líderes (sacerdotes, maestros, líderes sindicales, etc.) y conformando grupos de respuesta inmediata e integrada ante un ESAVI y una situación de crisis.

Todos debemos de estar preparados para el manejo adecuado de una crisis y anticiparnos a lo que pudiese pasar. Para ello es importante que el personal de salud que realiza tareas de vacunación esté capacitado sobre el manejo de una crisis y la correcta comunicación con medios y familiares. Además, cada institución deberá contar con un plan para reaccionar ante una crisis en caso de que ésta suceda. El plan debe de incluir lo siguiente:

1. Formar el equipo de respuesta con un comité técnico y asesor, comunicadores, equipo multidisciplinario de atención y asesores legales. El **Comité Técnico** es el encargado de la investigación inmediata de los casos notificados y debe ser integrado por un epidemiólogo y el responsable estatal del programa de vacunación. El **Comité Asesor** es el responsable de brindar orientación técnica científica a

partir de la cual se genera la estrategia comunicacional para enfrentar las crisis por lo que debe ser integrado por representantes de colegios y consejos profesionales (pediatras, médicos forenses, etc.).

2. Recolectar información relevante como experiencias previas en la Secretaría de Salud, bibliografía nacional e internacional y de agencias técnicas internacionales como OPS, OMS, CDC, etc.
3. Coordinar esfuerzos con hospitales de referencia y centros de rehabilitación, laboratorios de referencia como el InDRE, Autoridad Regulatoria Nacional, COFEPRIS, y organizaciones internacionales como la OPS, además de contar con un equipo de comunicación social.
4. Control del daño: Este punto consiste en trabajar con los padres y las personas afectadas para dar apoyo psicológico y emocional; mantener informado al trabajador de salud, capacitarlo y darle apoyo emocional y legal; así como realizar una encuesta rápida para conocer la opinión de la población.
5. Investigación epidemiológica: En este punto el equipo de respuesta tendrá que incorporar la información del paciente afectado (historia clínica, notas de evolución, expediente completo, reporte de autopsia, etc.), la información completa sobre la vacuna involucrada y el proceso de vacunación para poder clasificar correctamente el caso de ESAVI.
6. Plan de comunicación para la crisis: Primero que nada se debe de identificar el problema y el público objetivo, posteriormente elegir el portavoz y desarrollar habilidades de comunicación. Se deben prever las preguntas y preparar las respuestas; así como determinar los mensajes clave a comunicar. Los mensajes clave a favor de la vacunación incluyen:
 - Los beneficios de la vacunación en la prevención de enfermedades.
 - Es más arriesgado padecer la enfermedad que ser vacunado.
 - Las vacunas pueden causar ESAVI pero generalmente son leves y desaparecen espontáneamente.

- Antes de la introducción de las vacunas, las enfermedades prevenibles por vacunación causaron millones de muertes y de no contar con la vacuna la situación sería la misma.
- La seguridad de las vacunas es de primordial importancia para los proveedores de las mismas y cualquier sospecha de algún problema se investigará y corregirá.

Se deben de establecer alianzas con los medios de comunicación masivos e iniciar con una declaración preliminar y posteriormente mantener informados a los medios sobre los resultados de la investigación técnica. Al final se debe convocar a los medios para dar a conocer los resultados y las acciones correctivas planeadas y ejecutadas.

7. Desarrollar un plan de evaluación basado en indicadores para evaluar lo sucedido con el fin de mejorar el plan de acuerdo a lo aprendido. Elaborar algoritmos que establezcan claramente los flujos, referencias y responsabilidades. Éstos deberán estar disponibles para todo el personal y debemos de asegurarnos que todos los conocen y comprenden.

La imagen que se muestra a continuación presenta las diferentes etapas de una crisis y que se debe de hacer en cada una de ellas. Tome en cuenta que una crisis que es manejada de forma correcta tiene el potencial de fortalecer el programa y aumentar la confianza de la comunidad en las vacunas.

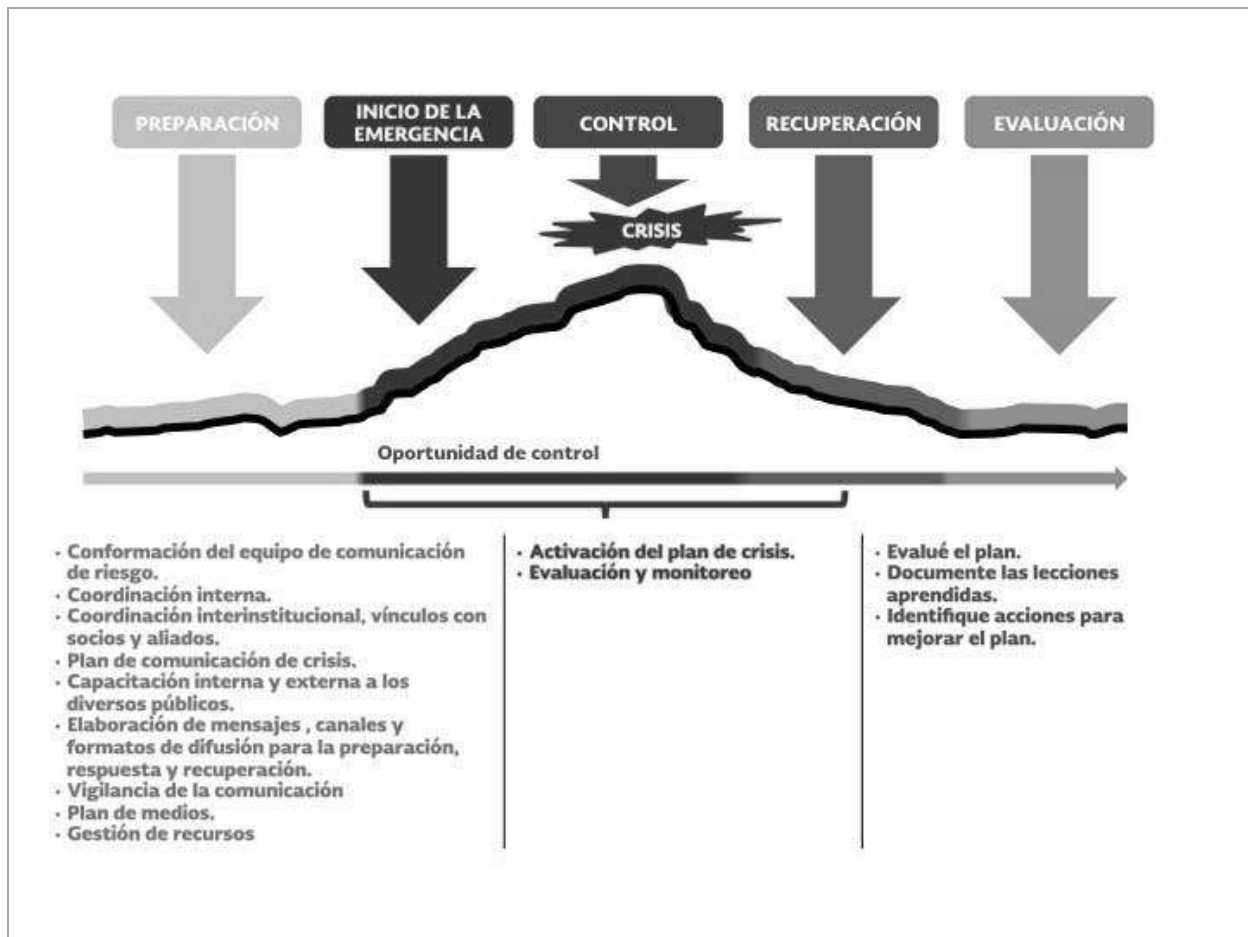


Diagrama 10.1. Etapas de una crisis y acciones

Bibliografía

1. Pan American Health Organization/World Health Organization. Pan American Health Organization Regional Office of the World Health Organization Division of Vaccines and Immunization: How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization; 2002
2. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.Organización Panamericana de la Salud Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud: Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo IV aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización; 2007
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud Área de Salud Familiar y Comunitaria: Vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 y prevención de crisis 2010.
4. Bravo P. Prevención y manejo de crisis. En: Taller en Vacunación Segura. Colombia: World Health Organization; 2013.

11. ESAVI en Semanas Nacionales de Salud

Durante la Semana Nacional de Salud (SNS) un gran número de niñas y niños son vacunados; por lo que se espera un aumento en el número de ESAVI.

Es importante recalcar que éste aumento no se debe necesariamente a prácticas inadecuadas o al tipo de vacunas administradas durante las mismas; sino a un aumento aparente que se presenta al aplicar tantas vacunas en un periodo corto de tiempo. En la SNS hay mayor probabilidad de que se reporte un ESAVI a pesar de que la tasa permanezca igual.

Sin embargo, el aumento en número de dosis aplicadas y la presión por vacunar a un gran número de personas en poco tiempo presenta una oportunidad para que se cometan más errores. Para evitar errores; se debe de capacitar a todo el personal que participará en el manejo, aplicación y desecho de los biológicos en la SNS.

Durante las SNS, tanto la población como el personal de salud están más alerta a los eventos adversos que pudieran presentarse y los rumores circulan con mayor facilidad. Es por eso que los ESAVI que se presentan deben de ser manejados de forma oportuna y adecuada para evitar que se dañe la percepción que tiene la población sobre las vacunas y su participación en la campaña.

En general, la comunicación con la población y los medios de comunicación debe de hacerse de la forma antes presentada; sólo debe agregarse que durante la SNS la comunicación debe de ser oportuna y veloz para garantizar que se cumplan las metas de la misma. Incluso, se pudiera contar previamente con probables preguntas y respuestas para otorgar a los medios en caso de ser necesario.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). World Health Organization's Department of Immunization, Vaccines and Biologicals: Safety of mass immunization campaigns. WHO; 2012.
2. Pan American Health Organization (PAHO)/World Health Organization (WHO). Pan American Health Organization Regional Office of the World Health Organization Division of Vaccines and Immunization: How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization? PAHO/WHO; 2002.
3. Santos JI, Nakamura MA, Villa JP, et al. Eventos temporalmente asociados a la vacunación: manual de procedimientos técnicos.: Consejo Nacional de Vacunación. 2002 1:39-49.
4. World Health Organization. Vaccine Safety Basics e-learning course [Internet] 2013 [fecha de acceso 16 de abril del 2013]. URL disponible en <http://www.vaccine-safety-training.org/mass-vaccination-campaigns.html>

Anexos

Fecha de notificación: Local		Jurisdicción		Estatad		Nacional	
dd mm aaaa		dd mm aaaa		dd mm aaaa		dd mm aaaa	
Semana Epidemiológica #: _____							
Nombre del paciente: _____							
Apellido paterno		Apellido materno		Nombre (s)			
Edad: _____		Fecha de nacimiento		Género: ☐ 1. Masc. 2. Fem.			
Años Meses Días		dd mm aaaa					
Domicilio: _____							
Calle		Número		Colonia ó barrio			
Localidad		Municipio / Delegación		Estado		Jurisdicción	
Nombre de la Madre, padre ó responsable del niño: _____							
Apellido paterno		Apellido materno		Nombre (s)			

NOTIFICACIÓN			
Institución notificante: ☐ 1. SSA 2. IMSS-OR 3. ISSSTE 4. Otras 5. IMSS-OP 6. DIF 7. PEMEX 8. SEDENA 9. SECMAR 10. PRIVADA			
Notificante: _____		Lugar de trabajo _____	
Institución vacunadora: ☐ (Ver código arriba)		Teléfono _____	
Vacunador: _____		Lugar de trabajo _____	
Nombre		Teléfono	

VACUNA (S) INVOLUCRADA (S)												
Anotar en los cuadros correspondientes, con una X, las dosis aplicadas, la fecha de aplicación de la (s) última de la (s) vacuna (s) relacionada (s) con el ESAVI, (Anexar fotocopia de la Cartilla Nacional de Vacunación). Vía de aplicación (1. I.M., 2. I.V., 3. Subcutánea, 4. Intradérmica, 5. Oral).												
	Dosis					Fecha de aplicación		Hora de aplicación	Laboratorio productor	Núm. de lote	Fecha de caducidad	Vía de aplicación
	1a	2a	3a	4a	Refuerzos	Adicionales	dd					
BCG												
Hepatitis B												
Pentavalente acelular (DPaT+VPI+Hib)												
DPT												
Rotavirus												
Neumococo conjugada												
Influenza												
SRP												
Sabin												
SR												
VPH												
Td												
Otras												
Diluyente para vacunas liofilizadas:												
Inicio de primer signo ó síntoma:						dd	mm	aaaa	Hr.	Min.		
Intervalo entre la vacunación y el primer signo ó síntoma:						Min.	Hr.	Días				

¿ Ha presentado algún tipo de alergia? ☐ SI ☐ NO		¿Cuál?	
Ha presentado alguna enfermedad en los últimos 15 días?			
Tratamiento:			

Tipo de ESAVI:		☐ No Grave	☐ Grave
Descripción de ESAVI (signos, síntomas, hallazgos de laboratorio, enfermedad ó evento desfavorable)			
Observaciones:			

Evaluación de la causalidad:			
☐ A. Asociación causal consistente con la vacunación ☐ A.1 Evento relacionado con la vacuna ☐ A.2 Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna ☐ A.3 Evento relacionado con un error programático/técnico			
☐ B. Indeterminado			
☐ C. Asociación causal inconsistente con la vacunación (Coincidente)			
☐ D. Asociación causal con las condiciones inherentes al vacunado			
☐ E. Inclasificable			

**ESTUDIO DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN Y/O INMUNIZACIÓN (ESAVI)
FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN ESAVI 2**

FICHA DE IDENTIFICACIÓN					
Fecha de notificación: Local		Jurisdicción		Estatad Nacional	
dd mm aaaa		dd mm aaaa		dd mm aaaa	
Semana Epidemiológica					
Nombre del paciente: _____					
Apellido paterno		Apellido materno		Nombre (s)	
Edad: Años Meses Días		Fecha de nacimiento: dd mm aaaa		Género: ☐ 1. Masc. ☐ 2. Fem.	
ANTECEDENTES					
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES			ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS		
HOSPITALIZACIÓN					
Nombre del hospital _____					
Hospital 2 _____					
Fecha de ingreso _____					
Fecha de egreso _____					
Diagnóstico de ingreso _____					
Diagnóstico de egreso _____					
Tratamiento _____					
Estudios de laboratorio y gabinete:					
Fecha	Estudio			Resultado	
_____	_____			_____	
_____	_____			_____	
_____	_____			_____	
_____	_____			_____	
_____	_____			_____	
SEGUIMIENTO					
TIEMPO	Recuperación sin secuelas	Recuperación con secuelas	Defunción	Pérdida de seguimiento (especificar)	Se ignora
7 días					
dd mm aaaa	_____	_____	_____	_____	_____
15 días					
dd mm aaaa	_____	_____	_____	_____	_____
1 mes					
dd mm aaaa	_____	_____	_____	_____	_____
6 meses					
dd mm aaaa	_____	_____	_____	_____	_____
1 año					
dd mm aaaa	_____	_____	_____	_____	_____
CLASIFICACIÓN FINAL DEL ESAVI					
Tipo de ESAVI ☐ No Grave ☐ Grave					
Evaluación de la causalidad	☐ 1. Asociación causal consistente con la vacunación 1.1 Evento relacionado con la vacuna 1.2 Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna 1.3 Evento relacionado con un error programático/técnico ☐ 2. Indeterminado. ☐ 3. Asociación causal inconsistente con la vacunación (Coincidente) . ☐ 4. Asociación causal con las condiciones inherentes al vacunado. ☐ 5. Inclasificable				
Vacuna asociada:	• 1. BCG • 2. Hepatitis B • 3. Pentavalente acelular • 4. DPT • 5. Rotavirus • 6. Neumococo • 7. Influenza • 8. SRP • 9. Sabin • 10. SR • 11. VPH • 12. Td • • • • • 13. Otra ¿cuál? _____ • 14. Ninguna				
Responsable del estudio: _____					
Observaciones: _____					

**ESTUDIO DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN Y/O INMUNIZACIÓN (ESAVI)
FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN ESAVI 2**

FICHA DE IDENTIFICACIÓN									
Fecha de notificación:		Local		Jurisdicción		Estatad		Nacional	
		dd mm aaaa		dd mm aaaa		dd mm aaaa		dd mm aaaa	
Nombre del paciente: _____ Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)									
Edad:		Fecha de nacimiento		Género:					
Años Meses Días		dd mm aaaa				☐ 1. Masc. 2. Fem.			
MEDICO TRATANTE Nombre del médico: _____ Especialidad: _____ Antigüedad en el puesto: _____ Hospital: _____ Institución: _____ Servicio: _____									
Padecimiento actual del paciente: _____ ¿En caso de haber presentado algún síntoma requirió hospitalización? ☐ SI ☐ NO ¿Su evolución fue? _____ ¿A el niño le quedó alguna secuela? _____ ¿de qué tipo? _____									
Después de la exploración, ¿cuál fue el (los) diagnóstico(s) final(es)? _____ ¿Qué tratamiento recibió el paciente? _____									
ENFERMERA VACUNADORA Nombre de la enfermera(o): _____ Escolaridad: _____ Antigüedad en el puesto: _____ Número de niños vacunados con el mismo lote: _____ Número de niños vacunados con el mismo frasco: _____ Unidos: ☐ SI ☐ NO ¿Cuándo fue abierto el frasco? _____ ¿Qué hace cuando le falta el diluyente? ☐ a) Toma el primero del refrigerador ☐ b) Busca el diluyente correspondiente a la vacuna que va a aplicar ☐ c) No aplica la vacuna ¿En el refrigerador se guardan exclusivamente las vacunas? _____ ¿El médico o la enfermera de la unidad utilizan el refrigerador para guardar sus alimentos? _____ ¿Cuándo recibió su última capacitación sobre red de frío, técnicas de aplicación e inmunizaciones? _____									
MADRE, PADRE O RESPONSABLE DEL CASO Nombre de la madre, padre o responsable del niño: _____ Parentesco: _____ Edad: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____ Número de embarazos: _____ Nombre del padre: _____ Edad: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____ ¿Se ha presentado algún problema con anterioridad con la aplicación de la vacuna involucrada? _____ Si, ¿cuál? _____ ¿Quién estuvo al cuidado del niño durante ese día? _____ ¿Ha sido alimentado al seno materno? _____ ¿Qué comió su niño el día en que lo vacunaron? _____ ¿El día que lo vacunaron al niño, había algún enfermo en casa? _____ ¿Quién y de qué? _____ ¿Llevó a su niño al médico? _____ ¿Le recomendaron algún medicamento? _____ ¿Cuál? _____ ¿Usted administró algún medicamento? ¿Cuál? _____ ¿Hubo alguna complicación? _____ ¿A dónde se dirigió y a qué hora? _____ ¿Ameritó ser hospitalizado? _____ ¿Qué le dijeron que tenía el niño? (diagnóstico) _____									

**ESTUDIO DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN Y/O INMUNIZACIÓN (ESAVI)
FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN ESAVI 2**

Fecha de notificación: Local: dd mm aaaa		Jurisdicción: dd mm aaaa		Estatad: dd mm aaaa		Nacional: dd mm aaaa																																														
Nombre del paciente: Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s) Edad: Años Meses Días Genero: 1. Masculino 2. Femenino Fecha de Nacimiento: dd mm aaaa																																																				
No. Semana Epidemiológica: Nombre de la Unidad de Salud: Institución: Domicilio: Ciudad y Estado: Nombre del responsable del manejo del biológico:																																																				
UNIDAD REFRIGERANTE																																																				
a) Tipo: 1. Doméstico 2. Frigorbar 3. Otro		b) Funciona 1. Si 2. No		c) ¿Cuál es la distancia aproximada entre el refrigerador y la pared? cm		d) El refrigerador está nivelado? 1. Si 2. No																																														
e) ¿El o los refrigeradores se encuentran alejados de toda fuente de calor, rayos solares, estufa, calentador, calefactor, etc.? 1 Si 2 NO		f) ¿La puerta de los refrigeradores cierran herméticamente en todo su perímetro? 1 SI 2 NO		g) Si el refrigerador tiene congelador. ¿Cuál es el espesor aproximado de la escarcha? cm		h) ¿Qué almacena en el congelador del refrigerador? 1. Vacunas 2. Medicamentos 3. Alimentos 4. Refrigerantes 5. Bolsas de agua congelada 6. Otros (especifique)																																														
i) ¿Qué productos almacena en los estantes del refrigerador? 1. Vacunas 2. Medicamentos 3. Alimentos 4. Refrigerantes 5. Bolsas de agua congelada 6. Otros (especifique)		j) ¿Qué almacena en la puerta del refrigerador? 1. Nada 2. Botellas con agua o refrigerantes 3. Medicamentos (especifique) 4. Alimentos 5. Otros (especifique)		k) Tipo de termómetro 1. Lineal 2. Max. y Min. 3. Reloj 4. Int. y Ext. 5. Vástago 6. Cristal líquido 7. Otro (especifique)		l) ¿Cuántas veces abre el refrigerador al día?																																														
m) Funciona 1. Si 2. No		n) ¿En qué parte del refrigerador se encuentra el termómetro o sensor? 1. Superior 2. Medio 3. Inferior 4. En la puerta		o) ¿Qué temperatura marca el termómetro del refrigerador en el momento de la visita? °C		p) Verifique la temperatura del refrigerador con el termómetro de vástago y anótelas. °C																																														
q) ¿Tiene los registros de temperatura de los últimos 6 meses? 1 SI 2 NO		r) Si la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa registre las variaciones de temperatura en los últimos 6 meses (en grados centígrados) <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Mes</th> <th>Minimo</th> <th>Máximo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>		Mes	Minimo	Máximo																			s) ¿El cable eléctrico, clavija y contacto se encuentran en buenas condiciones? 1. Si 2. No		t) ¿Existe un directorio de personas encargadas del manejo y funcionamiento de las unidades refrigerantes en caso de falla eléctrica? 1. Si 2. No																									
Mes	Minimo	Máximo																																																		
u) En caso de falla eléctrica, ¿qué medidas tomaría de forma inmediata?		v) ¿Existe un programa de mantenimiento preventivo? 1. Si 2. No		w) ¿Cuenta con un cronograma de actividades de dicho programa? 1. Si 2. No		x) ¿Existe un programa de mantenimiento preventivo? 1. Si 2. No																																														
TERMO AUXILIAR																																																				
a) ¿Existe termo? 1 SI 2 NO		b) ¿Tipo de termo? 1. OPS 2. COLLEMAN 3. RUBERMAID 4. UNICEL 5. BEIJING II 6. UNICEF 7. OTRO (especifique)		c) El termo esta en buenas condiciones: 1 SI 2 NO		d) ¿Tiene termómetro para registrar la temperatura del termo? 1 SI 2 NO																																														
e) ¿Registra la temperatura al recibir y/o enviar el biológico en el termo? 1. Al recibir 2. Al enviar 3. Ambas 4. Ninguna		f) ¿Existe algún registro de esto? 1 SI 2 NO		g) ¿Cómo está preparado el termo? 1. Adecuado 2. Inadecuado		h) ¿Con qué frecuencia le suministran el biológico? 1. Mensual 2. Bimestral 3. Por demanda extraordinaria 4. Otro (especifique)																																														
INSUMOS																																																				
a) ¿Cuenta con una libreta o tarjetas donde registre las entradas y salidas de biológico? 1 SI 2 NO		b) Su libreta cuenta con las siguientes variables? <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Si</th> <th>No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Tipo de biológico</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Fecha de recepción</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Número de frascos recibidos</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Número de dosis</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Fecha de caducidad</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Número de lote</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Destino de biológico</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Existencia actual</td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Si	No	Tipo de biológico			Fecha de recepción			Número de frascos recibidos			Número de dosis			Fecha de caducidad			Número de lote			Destino de biológico			Existencia actual			c) ¿En dónde se encuentran las siguientes vacunas y diluyentes? <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Si</th> <th>No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>SABIN</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>BCG</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DPT</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Diluyentes</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Triple Viral</td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Si	No	SABIN			BCG			DPT			Diluyentes			Triple Viral			d) ¿Las charolas con vacuna se identifican con etiquetas o tarjetas? 1. SI 2. NO	
	Si	No																																																		
Tipo de biológico																																																				
Fecha de recepción																																																				
Número de frascos recibidos																																																				
Número de dosis																																																				
Fecha de caducidad																																																				
Número de lote																																																				
Destino de biológico																																																				
Existencia actual																																																				
	Si	No																																																		
SABIN																																																				
BCG																																																				
DPT																																																				
Diluyentes																																																				
Triple Viral																																																				
e) En caso afirmativo. ¿Contienen los siguientes datos? 1. SI 2. NO		f) ¿En qué se encuentra colocada la vacuna? 1. Estante superior 2. Estante medio 3. Estante inferior 4. Cajón de verduras 5. Puerta		g) ¿En qué se encuentra colocada la vacuna? 1. Empaques originales 2. Charolas sin perforar 3. Charolas perforadas 4. Sin charolas 5. Bolsas de plástico 6. Otros (especifique)		h) En caso afirmativo. ¿Contienen los siguientes datos? 1. SI 2. NO																																														
OBSERVACIONES																																																				

FORMATO ÚNICO PARA EL ENVÍO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS
DATOS DE LA INSTITUCIÓN SOLICITANTE

REM-F-12

No. de paquete: _____ Fecha de envío: ____/____/____

Institución solicitante: _____

Calle: _____ Colonia: _____

Municipio: _____ Estado: _____ C.P. _____

Teléfono: _____ Fax:(indispensable) _____ E-mail: _____

Nombre del médico solicitante: _____

DATOS DEL PACIENTE

Nombre y/o Referencia: _____

Nombre(s) _____ Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____

Domicilio: _____ Colonia: _____

Estado: _____ Municipio: _____ Localidad: _____ C.P. _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ o Edad: ____ Años ____ Meses ____ Días Sexo: ☐ M ☐ F ☐ I CURP: _____

Entidad de nacimiento _____ Nacionalidad: _____ Hospitalizado: ☐ Si ☐ No Situación: ☐ Vivo ☐ Muerto

INFORMACIÓN SOBRE LA MUESTRA

Justificación del envío: ☐ Diagnóstico ☐ Referencia ☐ Control de calidad Tipo de Vigilancia: ☐ Rutina ☐ Brote ☐ Contingencia

Origen: ☐ Humana ☐ Animal ☐ Alimento ☐ Ambiental

Tipo de muestra: ☐ Plasma ☐ Suero ☐ Orina ☐ Cepa ☐ Hisopo ☐ LCR ☐ Espudo ☐ Cerebro ☐ Hemocultivo

☐ Saliva ☐ Exudado faríngeo ☐ Exudado nasofaríngeo ☐ Biopsia ☐ Laminilla ☐ Gargarismo ☐ Impronta

☐ Sangre ☐ Piel ☐ Tejido cerebral ☐ Piel cabelluda ☐ Lavado nasofaríngeo ☐ Agua

Heces: ☐ Sólidas ☐ Pastosas ☐ Líquidas

Otras: _____

Cantidad o volumen _____ Fecha de toma: ____/____/____ Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____

DIAGNÓSTICO SOLICITADO

Impresión diagnóstica: _____

Estudio solicitado: _____

Clave _____ Descripción _____

INFORMACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO

Estudios realizados previamente: _____

Vive en zona endémica: _____ ¿Se presentó algún tipo de parálisis? ☐ Si ☐ No

Fecha de inicio de la parálisis: ____/____/____ ¿Ha estado en contacto con casos similares? ☐ Si ☐ No ☐ Se ignora

En caso afirmativo indique la fecha: ____/____/____ y el lugar geográfico _____

¿Efectuó algún viaje los días previos al inicio de la enfermedad? ☐ Si ☐ No ¿Cuántos días antes? _____

Especifique los lugares visitados: _____

Ingestión de lácteos ☐ Si ☐ No ¿Cuales?: _____ Ingestión de carne de res o cerdo ☐ Si ☐ No

Exposición con animales: ☐ Si ☐ No Especie animal: _____

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PARA EL DIAGNÓSTICO

En casos de sospecha de **RABIA** conteste lo siguiente: ¿Sufrió agresión por parte de algún animal? ☐ Si ☐ No Fecha de la agresión: ____/____/____

Especie agresora: _____

Sitio anatómico de la lesión: _____ Núm. de personas que estuvieron en contacto con el animal: _____

Edad del animal: _____ Fecha de muerte del animal: ____/____/____ Causa de la muerte: _____

Tipo de vacuna: _____ Fecha de última dosis: ____/____/____ No. de caso: _____

Datos clínicos del animal: ☐ Agresividad ☐ Fotofobia ☐ Aerofobia ☐ Hidrofobia ☐ Salivación profusa ☐ Incoordinación ☐ Parálisis ☐ Agresor ☐ Víctima

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PARA EL DIAGNÓSTICO

En caso de sospecha de **Tuberculosis** conteste lo siguiente:

¿Ha recibido tratamiento antituberculosis? ☐ Si ☐ No

En caso afirmativo indique cual(es):

☐ Estreptomina ☐ Isoniacida ☐ Rifampicina ☐ Etambutol
☐ Pirazinamida ☐ Etionamida Otras: _____

Fecha última toma: ____/____/____

Antecedentes citopatológicos:

Tipo de revisión: ☐ Primera vez ☐ Después de 3 años ☐ Subsecuente

Actividad sexual: ☐ Si ☐ No Edad de inicio: _____

Número de parejas sexuales: _____

Antecedentes de Vacunación para VPH: ☐ Si ☐ No

Fecha de vacunación: ____/____/____

Sintomatología: ☐ Ardor ☐ Prurito ☐ Secreción y/o Leucorrea

Situación Gineco-obstétrica: ☐ Puerperio o postaborto ☐ Postmenopausia

☐ DIU ☐ Uso de hormonas ☐ Histerectomía ☐ Embarazo actual

☐ Tratamiento farmacológico ☐ Tratamiento colposcópico previo ☐ Ninguno

Factores de riesgo para infección por VIH:

☐ Pareja ☐ Hepatitis ☐ Transfusión ☐ Hemofílico ☐ Hijo de madre infectada

☐ Heterosexual ☐ Homosexual ☐ Bisexual ☐ Sexoservidor(a)

☐ Uso de droga IV ☐ Número de parejas

Fiebre:

Fecha de inicio: ____/____/____ Temperatura: _____

Duración: _____ Días Periodicidad: _____

Signos y síntomas generales:

☐ Enfermedad crónica ☐ Pérdida de peso ☐ Fatiga ☐ Artralgias

☐ Escalofrío ☐ Mialgias ☐ Sudoración profusa ☐ Postración ☐ Náuseas

☐ Dolor retroocular ☐ Disminución de agudeza visual ☐ Conjuntivitis

☐ Cefalea ☐ Presencia de quiste/nódulo ☐ Uveitis ☐ Geofagia

☐ Ictericia ☐ Lesión en mucosas ☐ Coriorretinitis ☐ Esplenomegalia

☐ Hepatomegalia ☐ Edema ☐ Linfadenopatía (Cervical, Supraclavicular o Retroauricular)

Exantema y piel:

☐ Macular ☐ Papular ☐ Eritematoso ☐ Vesicular ☐ Pústula ☐ Úlcera

☐ Costra ☐ Presencia de nódulos ☐ Koplik ☐ Chagoma de inoculación

Fecha de inicio: ____/____/____ Fecha de término: ____/____/____

Respiratorios:

☐ Congestión nasal ☐ Rinitis ☐ Rinorrea ☐ Dolor o ardor de garganta

☐ Disfonia ☐ Faringitis ☐ Tos seca ☐ Disnea ☐ Neumonía

☐ Cianosis ☐ Apneas ☐ Tos productiva ☐ Hemoptisis ☐ Coriza

Cardiovascular:

☐ Miocarditis ☐ Endocarditis ☐ Pericarditis ☐ Vasculitis ☐ Flebitis

Sistema Nervioso Central:

☐ Convulsiones ☐ Incoordinación ☐ Cambios de conducta ☐ Fotofobia

☐ Meningitis ☐ Hidrocefalia ☐ Parálisis ☐ Paranoia ☐ Alucinaciones

☐ Hidrofobia ☐ Calcificaciones ☐ Hipertensión endocraneal ☐ Coma

☐ Cambio del ciclo circadiano

Génito urinario:

☐ Dolor durante la micción ☐ Uretritis ☐ Insuficiencia renal

Lesiones en genitales: ☐ Úlceras ☐ Vesículas

☐ Chancro ☐ Chancroide ☐ Flujo vaginal ☐ Embarazo

Fecha de última regla: ____/____/____

Semanas de gestación: _____

Gastrointestinal:

☐ Anorexia ☐ Dolor abdominal ☐ Constipación ☐ Tenesmo

☐ Diarrea recurrente ☐ Diarrea sanguinolenta ☐ Mucosa

Consistencia de diarrea: ☐ Sólida ☐ Pastosa ☐ Líquida ☐ Prolongada (<1 sem.)

- No. de evacuaciones en las últimas 24 horas: _____

- No. de evacuaciones en los últimos 15 días ☐ Si ☐ No

- No. de cuadros diarreicos durante el año: _____

☐ Deshidratación: ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Severa

Num. de vómitos en las últimas 24 hrs. _____ Num. de días con vómito: _____

Ha expulsado lombrices: ☐ Si ☐ No Fecha de expulsión: ____/____/____

Ha expulsado proglótidos: ☐ Si ☐ No Fecha de expulsión: ____/____/____

Estadio de la enfermedad

☐ Agudo ☐ Crónico ☐ Sintomático ☐ Asintomático ☐ Localizado

☐ Diseminado ☐ Recaída ☐ Convaleciente ☐ Defunción

Otros: _____

Hemorragias y otras alteraciones hematológicas:

☐ Fragilidad capilar ☐ Petequias ☐ Equimosis ☐ Gingivorragia ☐ Epistaxis

☐ Melena ☐ Hematuria ☐ Rectorragia ☐ Hematemesis ☐ Metrorragia

☐ Shock ☐ Plaquetopenia ☐ Hemocentración ☐ Eosinofilia

Tratamiento:

¿Ha recibido tratamiento? ☐ Si ☐ No

¿Cual? _____

Fecha de inicio: ____/____/____ Fecha de término: ____/____/____

Dosis ☐ Convencional ☐ Especial

Especifique: _____

Antecedentes vacunales:

Tipo de vacuna: _____

Fecha de primera vacuna: ____/____/____

Fecha de última dosis: ____/____/____

Notas adicionales:

(Resultados de laboratorio y gabinete importantes en el caso)

Fuente de información:

☐ Registro hospitalario ☐ Vig. Epid. Activa ☐ Certificado de defunción

Servicios de atención:

☐ Consulta externa ☐ Hidratación oral ☐ Urgencias ☐ Hospitalización

Motivo del término de la atención:

☐ Mejoría ☐ Alta voluntaria ☐ Defunción

Fecha de término de la atención: ____/____/____

Observaciones:

A) No se recibirá muestra alguna si no viene acompañada de este formato

B) Verificar que el nombre del paciente sea el mismo en la muestra que en este formato

C) Utilizar letra de molde en el formato y en la etiqueta de la muestra

D) La muestra debe identificarse utilizando una cinta de tela adhesiva, escrita con lápiz donde se incluyan los datos relevantes del caso como:

-Nombre o clave, Diagnóstico presuntivo, Fecha de toma, tipo de muestra indicando también si es la 1a. 2a. 3a. etc., Si es cepa anotar la fecha de siembra y el tipo de muestra.

E) Enviar la muestra adecuada y en cantidad suficiente al estudio solicitado

F) No se recibirán muestras en envases de cristal

Anexo A.4

SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS							
ESAVI ESTUDIO INMUNOLÓGICO INFORME DE RESULTADOS							
TIPO Y FECHA DE RECEPCIÓN DE MUESTRA _____				FOLIO (ETAV) _____			
NOMBRE _____				EDAD _____ Años Mes			
DIRECCIÓN _____							
PROCEDENCIA _____							
VACUNA ADMINISTRADA							
VACUNA	FABRICANTE	LOTE NÚMERO	FECHA CADUC.	FECHA ADMSTR.	FECHA EVENTO	DOSIS (NÚMERO)	
☐ BCG							
☐ DOBLE VIRAL (SR)							
☐ HEPATITIS B							
☐ INFLUENZA							
☐ NEUMO CONJUGADA							
☐ PENTA (Frasco DPAT+vip+Hib)							
☐ ROTAVIRUS							
☐ SABIN (POLIO ORAL)							
☐ TRIPLE BACTERIANA (DPT)							
☐ TRIPLE VIRAL (SRP)							
☐ VIRUS PAILOMA							
☐ OTRA							
PRESENCIA DE ANTICUERPOS							
ANTINEUMOCOCICA							
☐ COMPLETA (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA (IgE)	ELISA (InDRE)						
DOBLE VIRAL							
☐ COMPLETA (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA (IgE)	ELISA (InDRE)						
HEPATITIS							
☐ COMPLETA (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA (IgE)	ELISA (InDRE)						
INFLUENZA							
☐ COMPLETA (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA (IgE)	ELISA (InDRE)						
PENTAVALENTE							
☐ COMPLETA Hib (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA Hib (IgE)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA DPT+HepB (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA DPT+HepB (IgE)	ELISA (InDRE)						
TRIPLE BACTERIANA							
☐ COMPLETA (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA (IgE)	ELISA (InDRE)						
TRIPLE VIRAL							
☐ COMPLETA (IgG)	ELISA (InDRE)						
☐ COMPLETA (IgE)	ELISA (InDRE)						
COMPONENTES INDIVIDUALES							
☐ <i>Haemophilus influenzae b</i>	ELISA (InDRE)						
☐ HEPATITIS B	ELISA (Axsym, Abbott)						
☐ INFLUENZA	MICRONEUTRALIZACIÓN (InDRE)						
☐ PAROTIDITIS (IgM)	ELISA (Enzygnost IgM, Siemens)						
☐ PAROTIDITIS (IgG)	ELISA (Enzygnost IgG, Siemens)						
☐ PERTUSIS (CELULAR)	Agglutinación en placa (InDRE)						
☐ RUBÉOLA (IgM)	ELISA (Enzygnost IgM, Siemens)						
☐ RUBÉOLA (IgG)	ELISA (Platelia IgG, Bio-Rad)						
☐ SARAMPIÓN (IgM)	ELISA (Enzygnost IgM, Siemens)						
☐ SARAMPIÓN (IgG)	ELISA (Enzygnost IgG, Siemens)						
☐ TOXOIDE DIFTERICO	HA pasiva (InDRE)						
☐ TOXOIDE TETÁNICO	HA pasiva (InDRE)						
COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES							
☐ COMPLEJOS Ag-Ac	ELISA-Células Raji (InDRE)						
AISLAMIENTO y/o BIOLOGÍA MOLECULAR							
☐ BCG	Cultivo celular -PCR Tiempo Real (InDRE) - Espoligotipificación						
☐ POLIOVIRUS SABIN	Cultivo celular -PCR Tiempo Real (InDRE) - Secuenciación (CDC)						
☐ ROTAVIRUS	PAGE - PCR Tiempo Real (InDRE)						
☐ RUBÉOLA	PCR Tiempo Real (InDRE) - Secuenciación						
☐ SARAMPIÓN	PCR Tiempo Real (InDRE) - Secuenciación						
☐ INFLUENZA*	PCR Tiempo Real (InDRE) - Secuenciación						
OTROS ESTUDIOS/COMENTARIOS							
FECHA DE ENTREGA _____				RESPONSABLE _____			

CCAYAC

COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA

INFORME DE RESULTADOS

Atención:	Dirección:	Fecha:	No. de Informe de Resultados: CCAYAC/X/XX/XXX/XXXX
		Ingreso	
		Oficio de solicitud: Acta:	Fecha: Registro de Muestra: Cantidad recibida:

Nombre del producto:	Descripción:
Lote No.	Lote diluyente:
Fabricante y (o) distribuidor:	
Registro Sanitario No.:	No. de entrada CIS:
Fecha de Fabricación:	Identificación usuario:
Cantidad:	Fecha de caducidad/ Fecha de re-análisis:
Propósito del análisis: Vigilancia sanitaria/Emergencia/Denuncia/Operativo/Sospecha de falsificación/Ruptura de cadena de frío/Reacciones adversas/Particular/Muestra Control/Comprobación	

Determinación	Resultado	Especificación	Referencia	Fecha Análisis

CCAYAC**COMISIÓN DE CONTROL ANALÍTICO Y AMPLIACIÓN DE COBERTURA**
 INFORME DE RESULTADOS
 CCAYAC/X/XX/XXX/XXX

Determinación	Resultado	Especificación	Referencia	Fecha Análisis

Valor fuera de especificación: (Si aplica)

Nota: (Si aplica)

Este informe no podrá ser reproducido parcial ni totalmente sin la previa autorización por escrito de la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

Este resultado se refiere únicamente a la muestra sometida a prueba, que cumplió con los requisitos para ser analizada.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.
 GERENTE DE ANÁLISIS Y DESARROLLO DE PRUEBAS

C.c.p.

 DECA08-GFQ-GMB+REG+
 «RUBRICAS» / «ELABORO_CIFICIO»

Si tiene alguna queja o sugerencia podrá presentarla: en los buzones ubicados en la Coordinación de Recepción de muestras, personalmente en la Secretaría Técnica, mediante un escrito entregado en la Dirección General, vía fax a los números 5573-4262, 5573-31-85 y 5484-5357, vía telefónica al 50805200 ext. 2001 y 2051, por correo electrónico a: ccayac@cofepris.gob.mx, evaluaciones@cofepris.gob.mx, o si lo prefiere directamente en el formato CCAYAC-F-018 para la Recepción de quejas y sugerencias disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Servicios-Analiticos.aspx>, una vez requerido favor de enviarlo a los correos previamente descritos.

Anexo A. 6

Clave única de identificación de notificaciones de ESAVI (CUI)

La identificación de un caso de ESAVI es de suma importancia en el sistema de vigilancia de éstos. Permite tener un control de los casos notificados en todos los niveles establecidos en el flujo de la notificación. Esta clave única de identificación es generada la información existente en la base de datos común.

Esta clave está conformada por los siguientes rubros:



Debe considerarse lo siguiente:

Procedencia: hace referencia a los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización notificados por el Sistema Nacional de Salud (SNS). Consta de 5 dígitos. Cuando la notificación no proviene del Sistema Nacional de Salud (Checar capítulo “Sistema de Farmacovigilancia para ESAVI”) se cambiará por “**NOSNS**”.

Clave de la entidad Federativa: se refiere a la entidad federativa donde ocurrió el ESAVI. Todas las Entidades Federativas se encuentran codificadas alfabéticamente con números correspondientes del 1 al 32. Consta de 2 dígitos.

AU, AS: Aplicación Unitaria (se administró una vacuna) o Aplicación Simultánea (se administró más de una vacuna). Consta de 2 dígitos.

Iniciales del paciente: en la mayoría de los casos se consideran 3 y como máximo 4 dígitos. La primera letra del apellido paterno, la primera letra del apellido materno y la primera letra del nombre. En casos donde hay más de un nombre se podrá utilizar un cuarto dígito, pero si hay más de 2 nombres se deberá usar solo los 2 primeros. Cuando el vacunado aún no tiene registrado un nombre, es decir, en los recién nacidos para este caso se colocará “RN” en lugar del nombre. Si no se contara con algún dígito, por ejemplo el apellido materno, se colocará “_” (guión bajo) en el dígito faltante para indicar la ausencia del dato.

Fecha de nacimiento: se conforma de 6 dígitos dd/mm/aa

Género: Consta de un solo dígito. **1** corresponde a “Masculino”, **2** corresponde a “Femenino”.

Fecha de inicio de síntomas: corresponde a la fecha cuando comenzó el primer signo o síntoma del ESAVI reportado. Se conforma de 6 dígitos dd/mm/aa.

Número consecutivo: se genera de manera automática al comenzar a ingresar la información en la base de datos.

Anexo B.1

Hoja de trabajo para la evaluación de la causalidad de ESAVI en México

Paso 1 (Elegibilidad)

Nombre del paciente	Nombre de una o más de las vacunas administradas	¿Cuál es el diagnóstico válido?	¿El diagnóstico cumple con la definición de caso?
☐	☐	☐	☐

Aquí elabore su propia pregunta sobre causalidad

¿La vacuna/vacunación _____ causó _____? (El evento será revisado en el paso 2)

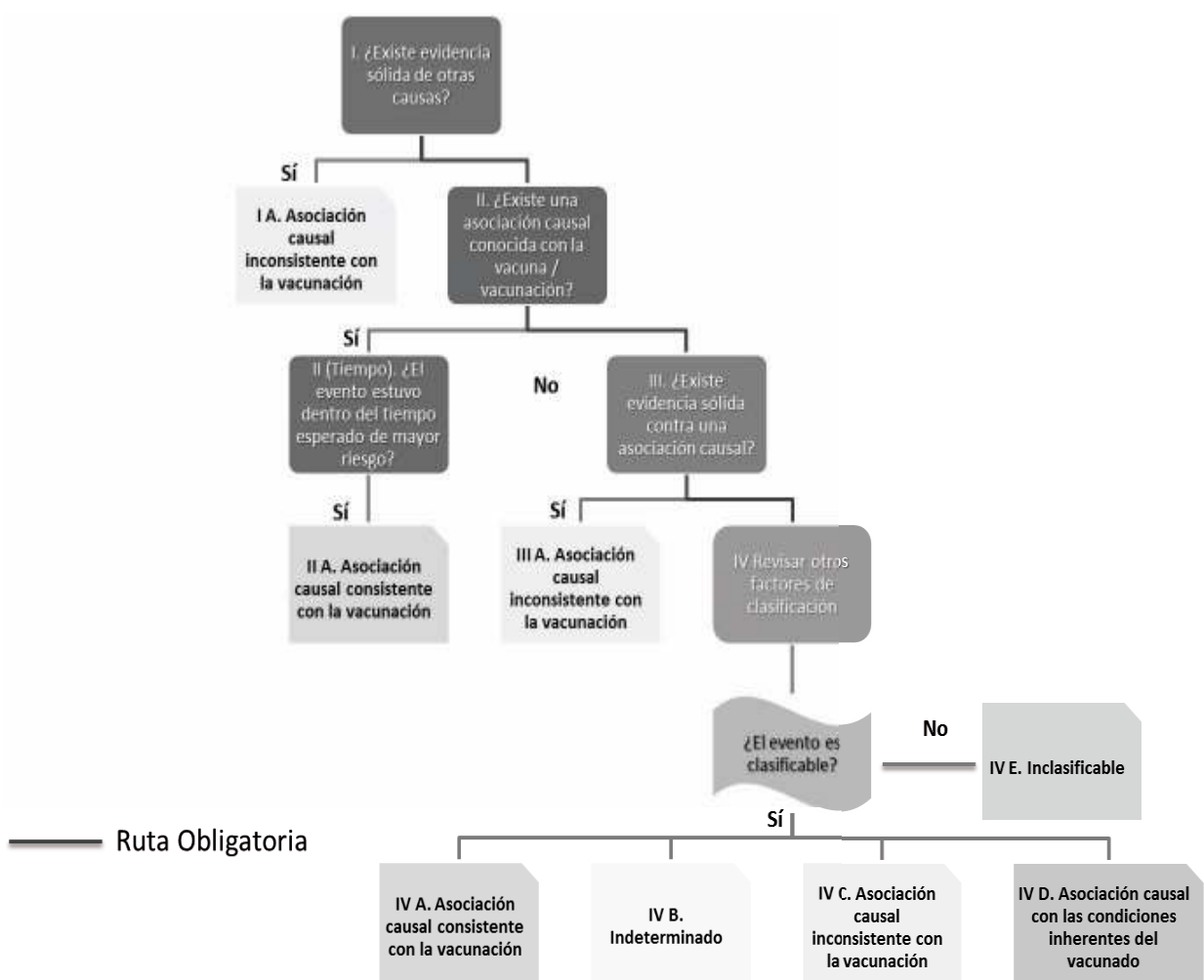
Paso 2 (Lista de verificación del evento) (marcar con un ✓) todas las casillas que correspondan

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?	S	N	NS	NA
Observaciones				
¿El examen clínico o las pruebas de laboratorio realizadas al paciente confirmaron otra causa?	☐	☐	☐	☐
II. ¿Existe una asociación causal conocida con la vacuna o la vacunación?				
Producto(s) de la vacuna				
¿Existe evidencia en la literatura de que esta vacuna o vacunas puedan causar el evento reportado incluso si se administran correctamente?	☐	☐	☐	☐
¿Hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal de la vacuna o cualquiera de sus componentes?	☐	☐	☐	☐
Error en la vacunación (error programático)				
¿Hubo un error al momento de dar o no cumplir con las recomendaciones para el uso de la vacuna (por ejemplo, utilizar más allá de la fecha de vencimiento, receptor incorrecto, etc.)?	☐	☐	☐	☐
¿La vacuna (o alguno de sus componentes) se administró de forma no esterilizada?	☐	☐	☐	☐
¿La condición física de la vacuna (por ejemplo, color, turbidez, presencia de sustancias foráneas, etc.) era anormal al momento de su administración?	☐	☐	☐	☐
¿Hubo un error por parte del vacunador al momento de la constitución/preparación de la vacuna (por ejemplo, producto incorrecto, diluyente incorrecto, mezclado inadecuado, llenado de jeringa inapropiado, etc.)?	☐	☐	☐	☐

¿Hubo un error en la manipulación de la vacuna (por ejemplo, se interrumpió la cadena de frío durante el transporte, almacenamiento y/o sesión de inmunización, etc.)?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿La vacuna se administró incorrectamente (por ejemplo, dosis incorrecta, sitio o vía de administración incorrecto; tamaño de la aguja incorrecto, etc.)?	☐ ☐ ☐ ☐	
Ansiedad por la inmunización		
¿El evento pudo haber sido causado por la ansiedad respecto a la vacunación (por ejemplo, trastorno vasovagal, hiperventilación o estrés)?	☐ ☐ ☐ ☐	
II (tiempo). Si la respuesta es "Sí" a cualquiera de las preguntas en la sección II, ¿el evento estuvo dentro del tiempo esperado de mayor riesgo?		
¿El evento ocurrió dentro de un tiempo apropiado después de la administración de la vacuna?	☐ ☐ ☐ ☐	
III. ¿Existe evidencia sólida contra una asociación causal?		
¿Existe evidencia sólida contra una asociación causal?	☐ ☐ ☐ ☐	
IV. Otros factores que califican para la clasificación		
¿El evento pudo haber ocurrido independientemente de la vacunación (tasa promedio)?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿El evento pudo haber sido una manifestación de otra condición de salud?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Ocurrió un evento comparable después de recibir una dosis previa de una vacuna similar?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Hubo exposición a un factor de riesgo potencial o toxina antes del evento?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Hubo enfermedad aguda antes del evento?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿El evento había ocurrido en el pasado independientemente de la vacunación?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿El paciente estuvo tomando algún medicamento antes de la vacunación?	☐ ☐ ☐ ☐	
¿Existe plausibilidad biológica de que la vacuna pudo haber causado el evento?	☐ ☐ ☐ ☐	

S: Sí N: No NS: No se sabe NA: No aplica

Paso 3 (Algoritmo) Revisar todos los pasos y marcar con un (✓) todas las casillas que correspondan



Notas para el Paso 3:

?

Paso 4 (Clasificación) Marcar con un (✓) todas las casillas que correspondan

	A. Asociación causal consistente con la vacunación	B. Indeterminado	C. Asociación causal inconsistente con la vacunación	D. Asociación causal con las condiciones inherentes al vacunado
Adecuada información disponible	A1. Evento relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada) ☐	B. Factores de clasificación dan como resultado tendencias contradictorias respecto a la consistencia e inconsistencia con la asociación causal con la inmunización. ☐	C. Coincidente Condición(es) subyacente(s) o emergente(s), o condición(es) causada(s) por la exposición a algo que no sea la vacuna ☐	D. Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado ☐
	A2. Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna. ☐			
	A3. Evento relacionado con un error programático/técnico ☐			
	E. No clasificable			
Adecuada información no disponible	No se puede tener mayor información por lo que no puede ser clasificado en otra categoría ☐			

Resumen de la clasificación:

Con la evidencia disponible, podríamos concluir que la clasificación es _____ porque:

Anexo B.2

Frecuencia y ESAVI por tipo de vacunas

Eventos leves y comunes						
Vacuna	Reacción local (dolor, tumefacción, enrojecimiento)		Fiebre		Otros síntomas	
	Frecuencia	Periodo de inicio	Frecuencia	Inicio	Síntomas/Frecuencia	Inicio
BCG	95%	Primera semana				
DPT	Hasta 50%	De 24-48 horas	50%	Primeras 24 horas	Irritabilidad hasta 50%	Primer día
Fiebre amarilla	4%	1-2 días	<4%	A partir del tercer día	Mialgia y cefalea <4%	A partir del tercer día
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	<1-25%	Primer día; duración hasta tres días	<2-10%	Las primeras 48 horas	Irritabilidad/poco común	Primer día
Hepatitis B	Dolor 3-29%	Primer día	1-6%	Primer día	Irritabilidad, cefalea, síntomas gastrointestinales	
VPH (cuadrivalente)	Dolor en 83.9% (severo en 2.8%) Edema 25.4% (severo en 2%) Eritema 24.7% (severo en 0.9%)	Primeros 5 días	4-4.9%	Primeros 15 días	Dolor de cabeza, mareo, vómito.	Los primeros 15 días
VPH (bivalente)	Dolor				Fatiga, cefalea y mialgia	
Influenza estacional inactivada	Dolor 10-64% (adultos)	1-2 días	4.6-11.5% (niños 1-15 años)	6-12 horas	Cefalea, malestar, mialgia <15% (sin exposición previa)	6-12 horas
Sarampión/SR P/SR	Exantema hasta 5% Parotiditis 1-2%	7-14 días 10-21 días	5-15%	5-12%	Hasta 4%	5-12 días

Eventos graves y menos frecuentes				
Vacuna	Evento	Periodo de inicio	Tasa (millón de dosis)	Comentarios
BCG	Linfadenitis supurativa Lesiones osteoarticulares BCGitis diseminada	Primeros 3 meses 6 a 36 meses 0 a 12 meses	387 0.39 1.9	
DPT	Llanto persistente Convulsión Episodio de hipotonía e hiporreactividad (EHH) Anafilaxia Encefalopatía	2-8 horas Primeras 72 horas Primeras 48 horas Menos de dos horas 0 a 7 días	10,000 200 666.7 Extremadamente rara 0 a <10	Prolonga hasta 48 horas Generalmente primeras 12 horas Generalmente primeras 6 horas Generalmente primeros 30 minutos
Fiebre amarilla	Anafilaxia Encefalitis Síndrome viscerotrópico	Menos de dos horas (generalmente primeros 30 minutos) 7-21 días Primeros 10 días	2 0.05 2.22	
Hib	Anafilaxia	Menos de dos horas (generalmente primeros 30 minutos)	rara	
Hepatitis B	Anafilaxia Episodio hipotónico Hiporespuesta (EHH)	Menos de dos horas (generalmente primeros 30 minutos) Inmediato hasta dos días	<1 Muy raro	Fue reportado un aumento de casos de Sx de Guillain Barré después de la vacunación contra la vacuna de hepatitis B de plasma; estudios posteriores de seguimiento de vacunados con la vacuna recombinante no lograron establecer esta asociación.
VPH (cuadrivalente)	Síncope Anafilaxia	Inmediato Menos de dos horas (generalmente primeros 30 minutos)	82 1	
Influenza estacional inactivada	Anafilaxia	Menos de dos horas, (generalmente primeros 30 minutos)	rara	Fue reportado un aumento de casos de Sx de Guillain Barré después de la vacunación porcina en 1976. Estudios posteriores con la vacuna inactivada estacional no más lograron demostrar esta asociación.

Rotavirus				En el pasado una vacuna contra el rotavirus fue asociada a un aumento de casos de invaginación intestinal. A la fecha este evento no fue asociado con las vacunas disponibles.
Sarampión /SRP/SR	Anafilaxia Encefalitis Meningitis (componente parotiditis) Trombocitopenia	Menos de dos horas (generalmente primeros 30 minutos) 15 a 30 días 15 a 21 días 14-21 días	Extremadamente rara 33 <1 a 295 (depende de la cepa) 25-33	
Polio oral (VPO)	Poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV)	4 a 40 días Contacto de receptor de la vacuna hasta 85 días	<1	El riesgo de PPAV es más alto para la primera dosis (1 por 1,400,000 a 3,400,000 de dosis administradas) que para las posteriores y los contactos, 1 por 5,900,000 a 13,030,000 de dosis y 1 por 6,700,000 dosis, respectivamente.
DT/Td/TT	Neuritis del plexo braquial Anafilaxia Absceso estéril	2 a 28 días Menos de dos horas (generalmente primeros 30 minutos) 1 a 6 semanas	5 a 10 1.6 6 a 10	

Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. Aspectos Técnicos y clínicos de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), Módulo IV. Organización Panamericana de la Salud; 2007.
2. Whittembury A, et al. Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización. Rev. Peru.epidemiol.2009; 13 (3).
3. ESAVI, Aspectos Técnicos y Clínicos. En: Taller en Vacunación Segura. Colombia: Organización Panamericana de la Salud; 2013.

Anexo B.3

Características clínicas y tratamiento de los ESAVI

Características clínicas y tratamiento de los ESAVI			
Tipo de evento	Características Clínicas	Tratamiento	Contraindicaciones para las dosis subsiguientes
Evento local grave	Aparición de enrojecimiento (eritema) o edema (inflamación) en el lugar de aplicación del biológico y que se presente: • Edema que se extienda más allá del lugar de aplicación, • Dolor y eritema de más de tres días de duración, que requiera hospitalización. Pueden aparecer después de la administración de cualquier vacuna, son frecuentes luego de la aplicación de la vacuna DPT el enrojecimiento, calor, endurecimiento (induración) y el edema, acompañados o no de dolor poco intenso, restringidos al lugar de la aplicación. Pueden comprometer transitoriamente los movimientos de la extremidad. Esto es causado probablemente por la acción de algunos de los componentes de la vacuna, en especial del adyuvante que contiene aluminio. Ocasionalmente aparece un nódulo indoloro en el lugar de la inyección, que se reabsorbe por completo después de varias semanas. Tienen buen pronóstico y evolución hacia la curación espontánea en la mayoría de los casos.	• Puede necesitar evaluación médica para determinar el manejo clínico apropiado, o requerir analgésicos o compresas frías/calientes en el lugar comprometido.	Ninguna.
Absceso en el lugar de la inyección	Es una lesión que fluctúa o drena líquido en el lugar de aplicación de la vacuna, acompañada o no de fiebre. Por lo general se asocian con infección secundaria (absceso caliente) o con errores en la técnica de aplicación (absceso frío, posiblemente causado por la inoculación subcutánea inadvertida de una vacuna intramuscular). Un absceso puede ser: • Bacteriano: se caracteriza por fiebre, inflamación y pus, y mediante estudio de laboratorio la tinción de Gram es positiva, el cultivo positivo o hay predominio de neutrófilos en el contenido del absceso, aunque la ausencia de algunos de estos hechos no lo descarta. • Estéril: no hay ninguna evidencia de infección bacteriana.	• Evaluación médica para determinar el manejo clínico apropiado como el drenaje del absceso e indicación de tratamiento antimicrobiano.	Ninguna

Linfadenitis por vacuna BCG	Hasta 10% de las personas que recibieron la vacuna BCG pueden presentar infarto ganglionar durante la evolución normal de la lesión vacunal, muy frecuentemente axilar pero también supraclavicular o infraclavicular, único o múltiple, firme, móvil, no supurado y bien perceptible. Habitualmente ocurre en el mismo lado de la inoculación. Aparece de 3 a 6 semanas y hasta 6 meses después de la vacunación, mide hasta 3 cm de diámetro y evoluciona en tiempo variable (1-2 meses). En ciertos casos el tamaño puede ser mayor de 3 cm. No es necesario puncionar ni administrar isoniazida. Se debe ofrecer seguimiento clínico al paciente. A veces se observa fluctuación o supuración del ganglio y formación de fístulas debido, generalmente, a errores en la técnica de administración (subcutánea o intramuscular en lugar de intradérmica). Por lo tanto, se deben observar o tratar cualquiera de las siguientes condiciones: • Un ganglio linfático de más de 3 cm de diámetro. • Fluctuación o fistulización de un ganglio linfático.	• Para los casos de Linfadenitis no supurativa, con ganglios sin evidencias de supuración (sin fluctuaciones), se recomienda la observación clínica; no se indican tratamientos antibióticos tópicos. • Si la lesión tiende a formar fístulas debe ser evaluado por un especialista para cirugía.	Ninguna
Fiebre	Habitualmente la fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) se produce inmediatamente después de la aplicación de una vacuna o hasta 48 horas después (casi siempre de 3 a 6 horas, como en el caso de la vacuna DPT). Con las vacunas de virus vivos la fiebre suele aparecer algunos días después de la inoculación, por ejemplo con la vacuna antisarampionosa SRP, el cuadro febril se presenta de 5 a 12 días después. En general, cuando la vacuna causa fiebre, el cuadro clínico es benigno y limitado.	• Mantener al niño en reposo en un ambiente ventilado, darle agua u otros líquidos. • Utilizar medios físicos para la disminución de la temperatura como baño en agua tibia, compresas frías en la frente y abdomen. • La administración de medicamento antipirético se puede emplear cuando los medios físicos no den resultado o cuando la temperatura ascienda a $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (axilar) o cause mucho malestar al niño; de preferencia usar el paracetamol, apoyarse en la valoración médica previa. Se debe evitar la aspirina. • No aplicar hielo ni alcohol. • Se evaluará al niño por la posibilidad de otras manifestaciones	No hay, sin embargo si se asocia con otro ESAVI grave se contraindica.

		y de infección intercurrente, ya que, de ser persistente, deberá pensarse en otro tratamiento.	
Llanto persistente	Llanto continuo e incontrolable que dura más de 3 horas pero menos de 48, se acompaña de gritos agudos y cede espontáneamente. En general se observa dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aplicación de la vacuna DPT, comúnmente en las primeras dos a ocho horas. A veces adopta la característica de llanto agudo y no usual; los padres informan “nunca haberlo oído antes”. Parece estar relacionado con el dolor, puede persistir de 3 a 24 horas. El pronóstico es bueno. Puede aparecer 1 caso cada 100 vacunados.	•Observar y verificar la intensidad de la reacción local. Si la reacción local es intensa, requerirá valoración médica para determinar la causa y tratamiento.	No hay contraindicación absoluta para las dosis subsiguientes, pero se recomienda tomar precauciones. Es importante analizar los riesgos y beneficios de la vacunación. Si se está en presencia de un brote en la comunidad, se puede evaluar la aplicación de la vacuna, si no, es conveniente continuar con la vacuna doble (Td) o bien evaluar el uso de vacunas acelulares en los países que cuenten con ellas, de acuerdo al grupo de edad.
Convulsiones	Aparición de movimientos involuntarios en el cuerpo asociados a la alteración del nivel de conciencia. Pueden ser generalizados o localizados, y de tipo tónico, clónico o ambos. Las convulsiones pueden presentarse hasta 72 horas después de la aplicación de la vacuna DPT o en el quinto a séptimo días posteriores a la administración de la vacuna antisarampionosa. El cuadro convulsivo es habitualmente generalizado, dura pocos minutos, suele ir acompañado de fiebre y no presenta signos neurológicos focales (movimiento de una sola extremidad). En el caso de la vacuna DPT, se ha descrito tanto en el esquema inicial como después de la administración de dosis de refuerzo. El pronóstico es bueno; no se han demostrado secuelas a corto ni a largo plazo.	•El control del episodio convulsivo corresponde al ámbito local; luego, el paciente debe ser enviado a una unidad hospitalaria para su evaluación neurológica y observación durante 24 horas a fin de descartar otras causas de convulsión y por el riesgo de repetición del episodio. •Colocar al paciente en decúbito lateral. •No introducir nada en la boca ni entre los dientes a fin de tener la vía aérea despejada. •En el caso de crisis convulsivas asociadas con fiebre se indica baño con agua tibia sin alcohol. Puede requerir uso de antitérmico como el	No hay contraindicación absoluta para las dosis subsiguientes, pero se recomienda adoptar precauciones. Es importante analizar los riesgos y beneficios. Si se está en presencia de un brote de tos ferina en la comunidad, se puede evaluar su aplicación o la conveniencia de continuar con Td, o bien el uso de vacunas acelulares, de acuerdo al grupo de edad y si hay disponibilidad. En el caso de la vacuna antisarampionosa, se recomienda manejar el episodio febril (posible causa de la convulsión) y

		paracetamol. •Puede requerir administrar medicamentos, como el diazepam por vía rectal o intravenosa (IV), o midazolam IV o intramuscular. •No administrar medicamentos en caso de que la crisis haya cesado espontáneamente. •Aspirar secreciones. •Suministrar oxígeno húmedo si fuera necesario.	continuar con las siguientes dosis de refuerzo.
Reacción similar al choque (episodio hipotónico-hiporreactivo)	Aparición súbita de palidez, pérdida de la tonicidad muscular y falta de respuesta a los estímulos en las primeras 48 horas (usualmente en menos de 12 horas) siguientes a la vacunación. El episodio es transitorio y desaparece en forma espontánea sin dejar secuelas. Puede estar acompañado de depresión respiratoria, cianosis, sueño prolongado o pérdida de la conciencia. Algunos casos descritos como episodios hipotónico-hiporreactivos o hiporrespuesta (EHH) puedan confundirse con reacciones de tipo anafilácticas. La presencia de urticaria o angioedema, particularmente en la laringe, indica la ocurrencia de una reacción anafiláctica. En ocasiones, la convulsión seguida de pérdida súbita de la tonicidad muscular y de la conciencia puede asemejarse a un EHH. El pronóstico es bueno, con un cuadro generalmente transitorio y autolimitado. Los estudios prospectivos de los niños que tuvieron EHH no demostraron secuelas neurológicas a corto ni a largo plazo.	•Observar rigurosamente hasta la desaparición completa de los síntomas y signos. •Dar tratamiento a las causas de la hipotensión, cianosis o depresión respiratoria. •Enviar a una unidad de mayor complejidad u hospitalaria para su evaluación.	No hay contraindicación absoluta para las dosis subsiguientes, pero se recomienda adoptar precauciones. Es importante analizar los riesgos y beneficios. Si se está en presencia de un brote de tos ferina en la comunidad, se puede evaluar su aplicación o la conveniencia de continuar con Td, o bien el uso de vacunas acelulares, de acuerdo al grupo de edad y si hay disponibilidad.
Reacciones de hipersensibilidad -Choque anafiláctico (anafilaxia, reacción anafiláctica)	Falla circulatoria con alteración del estado de conciencia, hipotensión arterial, debilidad o ausencia de pulsos periféricos, alteraciones de la tonicidad muscular, parálisis parcial o completa, extremidades frías secundarias a la disminución de la circulación periférica, cara rojiza y apnea, con o sin broncoespasmo o laringoespasmo, que conduce a la dificultad respiratoria y a veces paro cardíaco, ocurre inmediatamente después de la inmunización. Aparecen en menos de dos horas después de la aplicación de la vacuna generalmente en la primera media hora. Es muy rara su asociación a las vacunas.	•Las primeras medidas de atención se ponen en práctica en el lugar de la vacunación; una vez estabilizado, el paciente debe ser enviado a un centro de mayor complejidad. •Permanecerá hospitalizado en un centro especializado al menos 36 horas debido a que en ocasiones se puede presentar un segundo episodio hasta 24	La contraindicación es absoluta para las siguientes dosis de la vacuna aplicada.

	Aún no se ha conseguido identificar la relación causal entre la anafilaxia y uno de los componentes de la vacuna DPT, ni con los de otras vacunas tales como la SRP y contra la hepatitis B. Las manifestaciones pueden ser: •Dermatológicas (prurito, angioedema, urticaria generalizada o eritema). •Cardiocirculatorias (hipotensión, arritmias, choque, etc.). •Respiratorias (edema de laringe, estridor, dificultad respiratoria, tos, disnea, sibilancias), •Neurológicas (síncope, convulsión, alteración del nivel de conciencia, etc.).	horas después de la recuperación del primero. •Toda unidad que aplique vacunas debe contar con lo mínimo indispensable para atender un caso de este tipo. •El personal médico y de enfermería debe estar capacitado para reconocer y atender un choque anafiláctico. La celeridad del tratamiento es fundamental. El tratamiento consiste en: •Mantener las vías áreas permeables •Administrar adrenalina, hidrocortisona y/o oxígeno con máscara o ambú o intubación. Esto dependerá del caso, ver capítulo de manejo de anafilaxia.	
Reacciones de hipersensibilidad - Alteraciones cutáneas	Se caracterizan por una o más de las siguientes manifestaciones: urticaria, exantema, sibilancias, edema facial o generalizado. Las alteraciones cutáneas (urticaria, exantema macular, papular, maculopapular) que aparezcan horas o días después de la aplicación de la vacuna son frecuentemente el resultado de reacciones antígeno/anticuerpo, sin significación patológica importante, o tienen otras causas como por ejemplo virosis. Es poco probable su reaparición luego de la aplicación de las dosis subsiguientes.	•Solo en caso de urticaria o exantema pruriginoso se utilizan antihistamínicos por vía oral, la dosis y el tipo la determina el médico. •Podrían requerir evaluación por un especialista.	Ninguna
Reacciones de hipersensibilidad -Exantema	Lesión dérmica eruptiva de tipo maculopapular y eritematosa habitualmente generalizada. Pueden presentar exantema 5% de los que hayan recibido la vacuna antisarampionosa o antirrubéolica, de 7 a 21 días después de la vacunación y con una duración aproximada de 1 a 2 días, incluso hasta 4 días.	Ninguno.	Ninguna
Encefalopatía	Es la aparición aguda de una enfermedad grave, temporalmente vinculada con la vacunación, y caracterizada por alguno de los siguientes síntomas: •Crisis convulsivas	•Enviar al paciente a una unidad de mayor complejidad para su evaluación y tratamiento	Sí, la contraindicación es absoluta para todas las dosis. En el caso de

	•Alteración grave del estado de la conciencia durante uno o más días •Trastornos de conducta durante uno o más días. Los síntomas pueden presentarse dentro de los primeros siete días después de la vacunación.	neurológico.	aplicación de vacuna DPT continuar con Td o Tdpa, de acuerdo a la edad y disponibilidad.
Encefalitis	Se caracteriza por los síntomas y signos señalados en la encefalopatía, provocados por la inflamación cerebral; además, se puede observar pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cualquier encefalitis que se manifieste en el transcurso de las cuatro semanas posteriores a la inmunización debe ser investigada e informada. Generalmente es un evento que se desarrolla dentro de las primeras 48 horas, aunque puede aparecer en los siete primeros días después de la administración de la vacuna DPT (encefalopatía), y de 7 a 12 días después con las vacunas antisarampionosa como la SRP o antiarampionosa (encefalitis).	•Enviar al paciente a una unidad de mayor complejidad para su evaluación y tratamiento neurológico.	Sí, la contraindicación es absoluta para todas las dosis. En el caso de aplicación de vacuna DPT continuar con Td o Tdpa, de acuerdo a la edad y disponibilidad.
Poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV o VAPP por sus siglas en inglés)	Hay dos casos asociados a la vacuna: 1. Caso de poliomielitis en receptores de la vacuna: parálisis flácida y aguda que se inicia entre 4 y 40 días después de recibir la vacuna antipoliomielítica oral (VOP), y que presenta secuela neurológica compatible con poliomielitis 60 días después del inicio del déficit motor. 2. Caso de poliomielitis asociada a la vacuna de contactos: parálisis flácida aguda que surge luego del contacto con el niño que ha recibido la VOP. La parálisis aparece de 4 a 85 días después de la vacunación y presenta secuela neurológica compatible con poliomielitis a los 60 días de la aparición del déficit motor. Se caracteriza por un cuadro agudo febril acompañado de déficit motor de intensidad variable, generalmente asimétrico, que afecta sobre todo a los miembros inferiores y puede comprometer la musculatura respiratoria. No hay alteración de la sensibilidad, pero pueden presentarse dolores espontáneos. El cuadro agudo desaparece después de algunos días, hay mejora del déficit motor y comienzan a instalarse las atrofas, tornándose evidentes la hipotonía y la disminución o abolición de los reflejos. La poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV) es muy rara para receptores de la vacuna o contactos de vacunados. La cepa vacunal Sabin 1 es muy segura y casi nunca se asocia con ningún efecto	•Es necesaria la evaluación de un especialista; el tratamiento es sintomático y está orientado a disminuir las secuelas. •El aislamiento del poliovirus vacunal en las heces es condición imprescindible para que el caso se considere como asociado a la vacuna. •Por lo tanto, se debe recolectar una muestra de heces lo más pronto posible, en los primeros 15 días posteriores al inicio de la parálisis, para el cultivo y aislamiento del virus. •Comunicar en forma inmediata.	No hay contraindicación para las dosis subsiguientes. Sin embargo, en caso de inmunodeficiencia continuar el esquema con VIP (vacuna inactivada inyectable).

	colateral de parálisis; la cepa Sabin 2 se ha asociado con casos de parálisis en contactos de los vacunados, y la cepa Sabin 3 ha causado los pocos casos de parálisis (OMS).		
Púrpura trombocitopénica	Son lesiones dérmicas de tipo hemorrágico (petequias y equimosis) debidas a la disminución del número de plaquetas; también se observa sangrado en las mucosas y en los órganos internos. Puede aparecer en los dos primeros meses después de la vacunación; la frecuencia varía de 1 caso cada 30,000 a 40,000 personas inmunizadas con vacunas antisarampionosa o anti-rubeola, y es poco frecuente con la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. La mayoría de esos casos presentan evolución favorable.	•Requiere la evaluación de un especialista. •Enviar a un centro hospitalario de mayor complejidad.	En casos de púrpura posterior a la vacunación, se debe evaluar la gravedad del cuadro clínico y de acuerdo a ello indicar o no una nueva dosis.
Diseminación del BCG "BCGosis" diseminada	Infección diseminada que se produce en el transcurso de los primeros 12 meses posteriores a la vacunación con BCG y se confirma mediante el aislamiento de la cepa de <i>Mycobacterium bovis</i> de esta vacuna. Se ha notificado infección generalizada por la vacuna BCG, a veces mortal. Es una consecuencia desconocida o rara de esta vacuna y se ha observado en niños con inmunodeficiencia grave (VIH, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Di George y otros). La frecuencia notificada es de menos de 1 caso por 1, 000,000 de dosis.	•Requiere la evaluación y tratamiento por un especialista. •Enviar a un centro hospitalario de mayor complejidad.	Están contraindicadas dosis sucesivas. Evaluar el uso de otras vacunas atenuadas.
Osteítis, osteomielitis por BCG	Infección del hueso con <i>Mycobacterium bovis</i> de la vacuna BCG.	•Requiere la evaluación y tratamiento por un especialista. •Enviar a un centro hospitalario de mayor complejidad.	Están contraindicadas dosis sucesivas.
Choque séptico	Aparición súbita de fiebre, vómitos y heces líquidas pocas horas después de la vacunación, que a menudo conducen a la muerte en un plazo de 24 a 48 horas.	•Las primeras medidas se ponen en práctica en el lugar donde se realiza la vacunación; una vez estabilizado, el paciente debe enviarse a un centro de mayor complejidad. •Es una emergencia y el paciente debe ser enviado a una unidad hospitalaria para recibir el tratamiento adecuado (soporte hidroelectrolítico, antibióticos, oxígeno, uso de vasopresores y	Ninguna.

		otras medidas de cuidados intensivos).	
Septicemia	Aparición aguda de una enfermedad generalizada grave por infección bacteriana, confirmada por hemocultivos positivos.	•Las primeras medidas se ponen en práctica en el lugar donde se realiza la vacunación; una vez estabilizado, el paciente debe enviarse a un centro de mayor complejidad. •Es una emergencia y el paciente debe ser enviado a una unidad hospitalaria para recibir el tratamiento adecuado (soporte hidroelectrolítico, antibióticos, oxígeno, uso de vasopresores y otras medidas de cuidados intensivos).	Ninguna.
Neuritis periférica (braquial o ciática)	Es la afección periférica de un nervio. Según la zona de aplicación de la vacuna, puede ser braquial o ciática. Se presenta con dolor del área y extremidad afectada (hombro, brazo, glúteo o muslo), seguida de debilidad y posterior disminución de la masa muscular; la pérdida sensorial no es significativa. Se presenta de 2 a 28 días después de la vacunación y es posiblemente la manifestación de una enfermedad del sistema inmunitario o bien de daño directo al nervio por la inyección.	•Enviar a un centro de mayor complejidad para su diagnóstico y posterior rehabilitación. •El tratamiento es sintomático, con analgésicos. •Es necesaria la evaluación por un especialista.	Ninguna.
Síndrome Guillain Barre (SGB)	Parálisis flácida simétrica, ascendente y progresiva. El SGB no se ha asociado a inmunización contra la influenza en niños. La incidencia del SGB en la población general es muy baja. La evidencia científica favorece la aceptación de causalidad pero no es suficiente para confirmar la asociación entre los toxoides diftérico y tetánico en su forma monovalente o combinada y la neuritis braquial o el SGB. De la misma forma, la evidencia favorece la ausencia de existencia de una relación causal entre el SGB y la vacuna antipoliomielítica oral, y tampoco es aceptable la presencia de una asociación de vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis, tanto solas como combinadas, así como la vacuna de la hepatitis B, con el SGB.	•Es una emergencia, el paciente debe ser enviado a una unidad hospitalaria para recibir el tratamiento adecuado según la progresión y gravedad puede requerir la atención en Unidad de Cuidados Intensivos para apoyo ventilatorio. •Se deben descartar otras posibles causas.	Las personas con antecedentes de este síndrome presentan una probabilidad más elevada para su posterior desarrollo. Por consiguiente, es de esperar que sea elevada la probabilidad del SGB después de la vacunación entre estas personas. Se debe evitar la vacunación anti-influenza en las personas que se sabe han presentado el SGB.

Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Módulo IV Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Washington, D.C.: OPS, ©2007.

Anexo B.4

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicación: condición en una persona que incrementa enormemente la posibilidad de un evento adverso grave. La vacuna no debe ser aplicada si alguien presenta alguna contraindicación. Las contraindicaciones permanentes a las vacunas y por las cuales no deben ser administradas, son:

- Antecedente de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a una dosis previa de cualquier componente de la vacuna.
- Encefalopatía sin causa conocida que ocurra dentro de los siete días de la aplicación de una dosis de vacunas que contengan la fracción pertussis (por ejemplo, DTP o la DTaP).
- Para vacunas virales vivas atenuadas la administración se debe realizar cuando las siguientes condiciones ya no esté presente (se consideran contraindicaciones temporales):
- Inmunosupresión (en la mayoría de los casos).
- Embarazo.
- En la reacción alérgica grave hay inicio gradual o repentino de síntomas y signos como prurito generalizado, enrojecimiento, urticaria, edema de los labios, la cara o la garganta, broncoespasmo (sibilancias), falta de respiración, choque o colapso cardiovascular; que ocurren posterior a la administración de vacunas o cualquier sustancia ajena al organismo (medicamentos, alimentos, etc.).

Precaución: enfermedad en un paciente que podría incrementar la posibilidad de una reacción adversa grave si se administra la vacuna, o puede comprometer la capacidad de la vacuna para producir inmunidad. La vacuna debe aplazarse cuando hay una precaución permanente o temporal y vacunar en cuanto la condición se haya estabilizado o resuelto; cuando hay antecedentes de haber presentado en vacunación previa algún síntoma como fiebre, crisis convulsivas o algún otro, se deben considerar los beneficios de vacunar, los cuales deben superar los riesgos.

Las precauciones temporales para todas las vacunas:

- Enfermedad aguda grave o moderada.
- Administración reciente de producto sanguíneo que contiene anticuerpos tales como la inmunoglobulina, esto aplica para vacunas de virus vivos atenuados.

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas		
Vacuna	Contraindicaciones	Precauciones
BCG	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna. Inmunosupresión (por enfermedad o por tratamiento, por ejemplo personas infectadas por el VIH, candidatos para recibir trasplantes de órganos, quimioterapia o uso de esteroides a dosis inmunosupresora). Embarazo. Recién nacidos con peso menor a 2,000 gramos.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. ^t

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas		
Vacuna	Contraindicaciones	Precauciones
Vacuna Inactivada contra poliomielitis (IPV)	Reacción alérgica grave (por ejemplo anafilaxia) después de una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.	Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre. Embarazo.
Sabin	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a dosis previa o a cualquier componente de la vacuna, incluye neomicina y polimixina. Inmunodeficiencias primarias (congénitas) y secundarias (adquiridas). Tratamientos con corticoesteroides y otros inmunosupresores o medicamentos citotóxicos. Padecimientos hematológicos u otras neoplasias. No administrar a convivientes de individuos que tienen inmunodeficiencia o bajo tratamiento con inmunosupresores. Infectados con VIH sintomáticos y asintomáticos. Embarazadas, evitar el embarazo en los 3 meses posteriores a la vacunación.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. No administrar a personas que han tenido intervención quirúrgica en orofaringe y extracciones dentales y estas intervenciones se deberán evitar 2 semanas después de la vacunación.
Hepatitis B	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre.
Vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna. Edad menor de 6 semanas.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre.
Difteria, Tétanos, Pertussis acelular (DTaP)	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna. Encefalopatía (por ejemplo coma, disminución del nivel de conciencia o crisis convulsivas prolongadas) sin una causa identificada, durante los 7 días de la administración de una dosis previa de vacuna DTP o DTaP. Desorden neurológico progresivo, incluyendo espasmos infantiles no controlado, epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva: diferir la vacuna DTaP hasta que el estado neurológico se haya estabilizado y diagnosticado. No se aplique a niños mayores de 6 años 11 meses de edad. Personas que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y el tétanos.	Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre. Antecedente de fiebre $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ o más en las 48 horas después de la vacunación con DTP o DTaP. Antecedente de desmayo o estado similar al choque (episodio hipotónico hiporrespuesta), durante las 48 horas de recibir una dosis de DTP/DTaP. Antecedente de crisis convulsivas durante los 3 días posteriores de haber recibido una dosis previa de DTP/DTaP. Antecedente de llanto inconsolable, persistente que dura 3 horas o más dentro de las 48 después de haber recibido una dosis de DTP/DTaP. Antecedente de Síndrome de Guillain-Barré (GBS) dentro de 6 semanas después de una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico. Historia de reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus* después de una dosis previa de vacuna que contenga toxoide tetánico; en este caso se debe diferir la vacunación hasta por lo menos 10 años de la última vacuna con toxoide tetánico.

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas		
Vacuna	Contraindicaciones	Precauciones
Rotavirus	Reacción alérgica grave (por ejemplo anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna. Inmunodeficiencia Combinada Severa. Antecedente de invaginación intestinal.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. Enfermedad gastrointestinal crónica [¶] . Gastroenteritis aguda moderada o grave. Otras inmunodeficiencias [‡] .
Vacuna conjugada contra neumococo (13 valente)	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna., incluyendo cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre.
Influenza inactivada	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la proteína del huevo. Lactantes menores de 6 meses de edad. Pacientes con antecedentes de síndrome de Guillain Barré que se haya presentado en las seis semanas siguientes a la administración de una dosis de vacuna contra influenza.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. Las personas con antecedente de presentar sólo urticaria o ronchas con la exposición al huevo, podrán recibir la vacuna con precauciones de seguridad*.
Sarampión Rubeola (SR) y Parotiditis (SRP)[§]	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna incluye a las proteínas del huevo. Conocimiento de inmunodeficiencia grave (por ejemplo tumores hematológicos o sólidos, tratamiento con quimioterapia, terapia inmunosupresora prolongada** o pacientes con infección por VIH que se encuentren gravemente inmunocomprometidos). Embarazo.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. Administración, en los últimos 11 meses, de productos que contengan anticuerpos (el intervalo de dosis de vacuna dependerá del tipo de producto). Antecedente de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica. Necesidad de realizar prueba cutánea de tuberculina***. Antecedente de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica; mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia clínicamente significativa después de la vacunación.
Varicela	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la neomicina. Conocimiento de inmunodeficiencia severa (por ejemplo tumores hematológicos y sólidos, los que reciben quimioterapia, inmunodeficiencia congénita, terapia inmunosupresora prolongada** o pacientes con infección por VIH que tengan grave inmunocompromiso). Embarazo.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. Administración, en los últimos 11 meses, de productos que contengan anticuerpos (el intervalo de dosis de vacuna dependerá del tipo de producto). Ingesta de antivirales (por ejemplo aciclovir, famciclovir, valaciclovir) 24 horas antes de la vacunación. Evite el uso de estos medicamentos antivirales durante 14 días después de la vacunación.

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas		
Vacuna	Contraindicaciones	Precauciones
Hepatitis A	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre.
VPH	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. Embarazo.
Meningococo, conjugada (VCM4). Meningococo, de polisacáridos (VPSM4).	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre.
Tétanos, difteria, pertussis (Tdpa); difteria (Td)	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna. Para vacunas que contienen pertussis: Encefalopatía (por ejemplo coma, disminución del nivel de conciencia o crisis convulsivas prolongadas) sin una causa identificada dentro de los 7 días de la administración de una dosis previa de vacuna Tdpa o vacuna contra difteria, tos ferina y tétanos (DTP) o contra difteria, tétanos y tosferina acelular (DTaP o Tdpa). Desorden neurológico progresivo o inestable, convulsiones no controladas o encefalopatía progresiva que actualmente padezca el paciente, en estos casos se debe diferir la vacuna hasta que tenga tratamiento o la condición se haya estabilizado. Personas que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra difteria y el tétanos.	Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre. Antecedente de síndrome de Guillain-Barré (SGB) durante las 6 semanas después de una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico. Antecedente de reacción tipo Arthus con una dosis previa de vacuna que contenga toxoide diftérico o tetánico, en este caso diferir la vacunación por lo menos 10 años, a partir de la última dosis. Antecedente de fiebre $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ en las 48 horas después de la vacunación con DPT o DTaP. Antecedente de desmayo o estado similar al choque (episodio hipotónico hiporrespuesta), durante las 48 horas de recibir una dosis de DTP/DTaP. Antecedente de llanto inconsolable, persistente con duración de 3 horas o más dentro de las 48 horas después de haber recibido una dosis de DTP/DTaP.
Toxoides Diftérico y Tetánico (Td o DT)	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a dosis previa o a cualquier componente de la vacuna	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre. Antecedente de Síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas después de una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico. Historia de reacciones de hipersensibilidad tipo arthus* después de una dosis previa de vacuna que contenga toxoide tetánico; diferir la vacunación por lo menos 10 años de la última dosis con toxoide tetánico.

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas		
Vacuna	Contraindicaciones	Precauciones
Vacuna de polisacáridos contra neumococo	Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.	Padecimiento agudo grave o moderado con o sin fiebre.
Zoster	Reacción alérgica grave (por ejemplo anafilaxia) después de una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna. Conocimiento de inmunodeficiencia grave (por ejemplo tumores hematológicos o sólidos, tratamiento con quimioterapia, terapia inmunosupresora prolongada** o pacientes con infección por VIH que se encuentren gravemente inmunocomprometidos). Embarazo.	Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre. Tratamiento con antivirales, por ejemplo Aciclovir, famciclovir o valaciclovir 24 horas antes de la vacunación. Evite el uso de estos medicamentos antivirales durante 14 días después de la vacunación.

VIH. Virus de la Inmunodeficiencia Humana. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

*La prueba cutánea de la tuberculina en la piel (TST, por sus siglas en inglés) y las pruebas especiales de sangre para detectar la infección por tuberculosis no están contraindicadas en las personas que han recibido la vacuna BCG. Sin embargo, la vacuna BCG puede causar una reacción falsa positiva a la prueba cutánea de la tuberculina, lo que complicaría las decisiones sobre el tratamiento a prescribir. La presencia o el tamaño de una reacción a la tuberculina en las personas que han recibido la vacuna BCG no predicen si esta vacuna brindará alguna protección contra la tuberculosis activa. El tamaño de una reacción a la tuberculina en una persona que ha sido vacunada con BCG no es un factor que determine si la reacción fue causada por una infección de tuberculosis latente o por la pasada administración de la BCG. A diferencia de la prueba cutánea de la tuberculina, las pruebas de sangre para detectar la infección por tuberculosis no se ven afectadas por la administración previa de la vacuna BCG y es menos probable que arrojen resultados falsos positivos.

*La reacción tipo Arthus es rara en niños, es una reacción de hipersensibilidad tipo III. Se presenta una vasculitis local, hay dolor, hinchazón, induración edema, hemorragia y necrosis; los síntomas y signos ocurren 4 a 12 horas después de la vacunación.

*Niños con condiciones preexistentes gastrointestinales por ejemplo síndromes de malabsorción congénita, enfermedad de Hirschsprung o síndrome de intestino corto, que no reciben terapia inmunosupresora, deberían recibir la vacuna contra el rotavirus, ya que los beneficios superan los riesgos teóricos. Sin embargo, no existen datos sobre la seguridad y eficacia de la vacuna contra el rotavirus para los niños con enfermedades gastrointestinales crónicas preexistentes.

*El personal de salud debe considerar los riesgos y beneficios de administrar la vacuna contra el rotavirus a los lactantes con o sospecha de inmunocompetencia alterada (por enfermedad o por tratamiento); se aconseja la consulta con un inmunólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.

*Precauciones como observar al sujeto por lo menos durante 30 minutos después de la vacunación, o que la vacuna sea aplicada por un médico o personal de salud que esté familiarizado con las manifestaciones potenciales de la alergia al huevo. En el caso de que la persona a vacunar tenga antecedente de presentar, con la ingesta de huevo o productos que lo contengan, otros síntomas como hipotensión, dificultad para respirar, náusea, vómito o que haya requerido epinefrina, referir a especialista en el manejo de alergias.

**La dosis inmunosupresora de los esteroides: ³2 mg/Kg de peso o ³20 mg/día de prednisona o su equivalente para personas que pesan más de 10 Kg, por más de 2 semanas. La vacunación podría ser diferida por lo menos 1 mes después de suspender dicha terapia.

***La vacunación contra el sarampión podría suprimir temporalmente la reacción a la tuberculina. Las vacunas que tienen el componente antisarampión pueden ser administradas el mismo día que se realiza la prueba de la tuberculina. Si la prueba no puede realizarse en el mismo día que la vacunación con SRP, la prueba debe posponerse por ≥ 4 semanas después de la vacunación.

⁵ La vacuna triple viral (SRP) y la vacuna contra varicela pueden ser administradas el mismo día. Si no se administraron el mismo día, estas vacunas de virus vivos deben ser administradas con 28 días de separación entre ellas.

Contraindicaciones falsas: son las situaciones en las que las vacunas se pueden administrar y no representan una verdadera contraindicación

- Enfermedad aguda leve con o sin fiebre.
- Reacción local leve o moderada (hinchazón, enrojecimiento, dolor), fiebre baja o moderada después de una dosis previa de vacuna. Una reacción alérgica local es la presencia de “picazón” o hinchazón de forma localizada en el lugar de la inyección o en el sitio de exposición.
- Apariencia del sujeto a vacunar buena, aún sin examen físico.

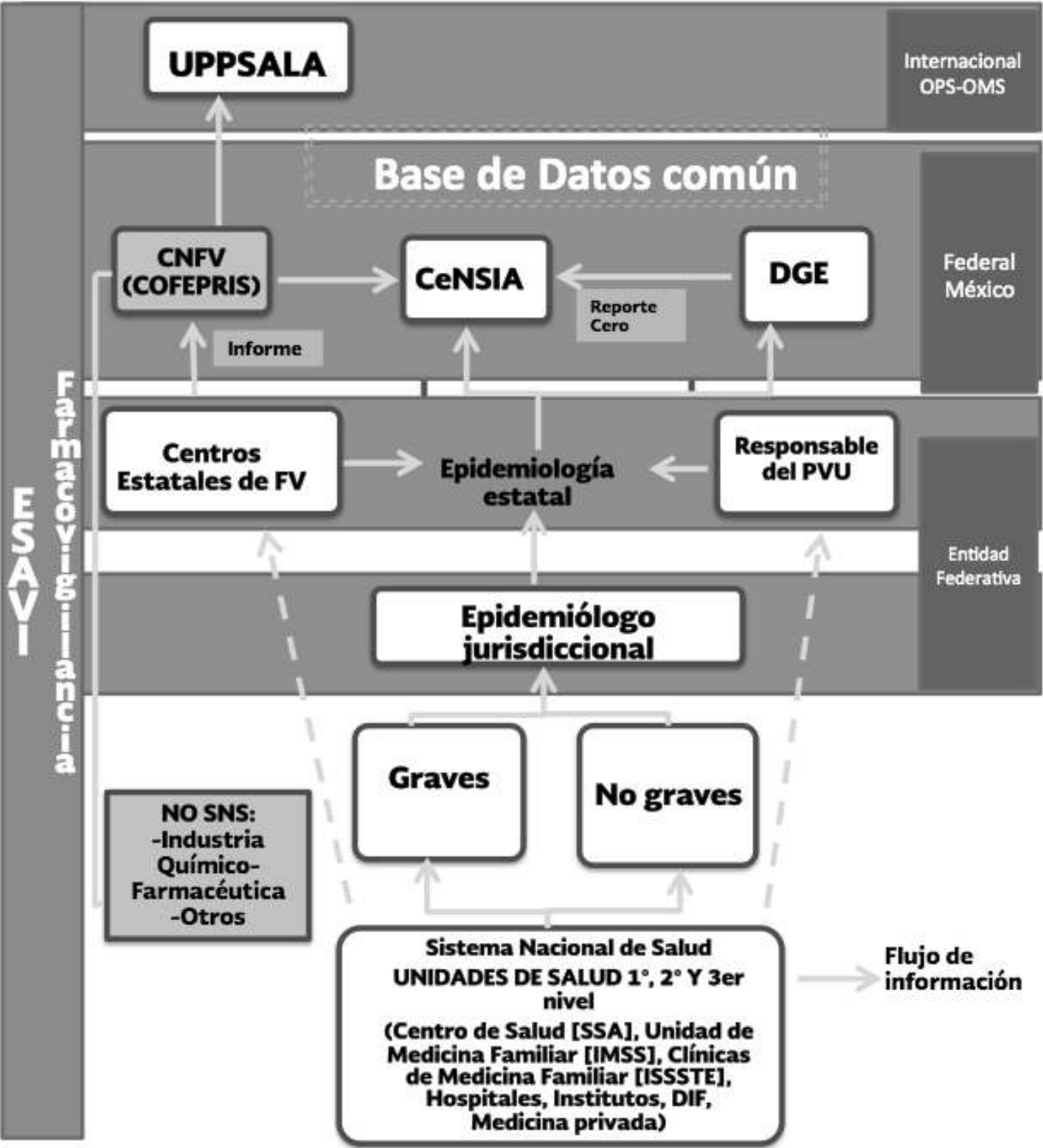
- Terapia antimicrobiana actual (inclusive antiparasitario, antimicótico o antiviral, este último tiene su excepción con la vacuna contra varicela).
- Fase de convalecencia de una enfermedad.
- Nacimiento prematuro.
- Reciente exposición a una enfermedad infecciosa.
- Historia de alergia a la penicilina, familiares con alergias, o que se encuentre con inmunoterapia con extractos alérgicos.
- Historia de alergia a proteínas del huevo, o a la neomicina manifestada sólo por rash.
- Lactancia materna.

Bibliografía

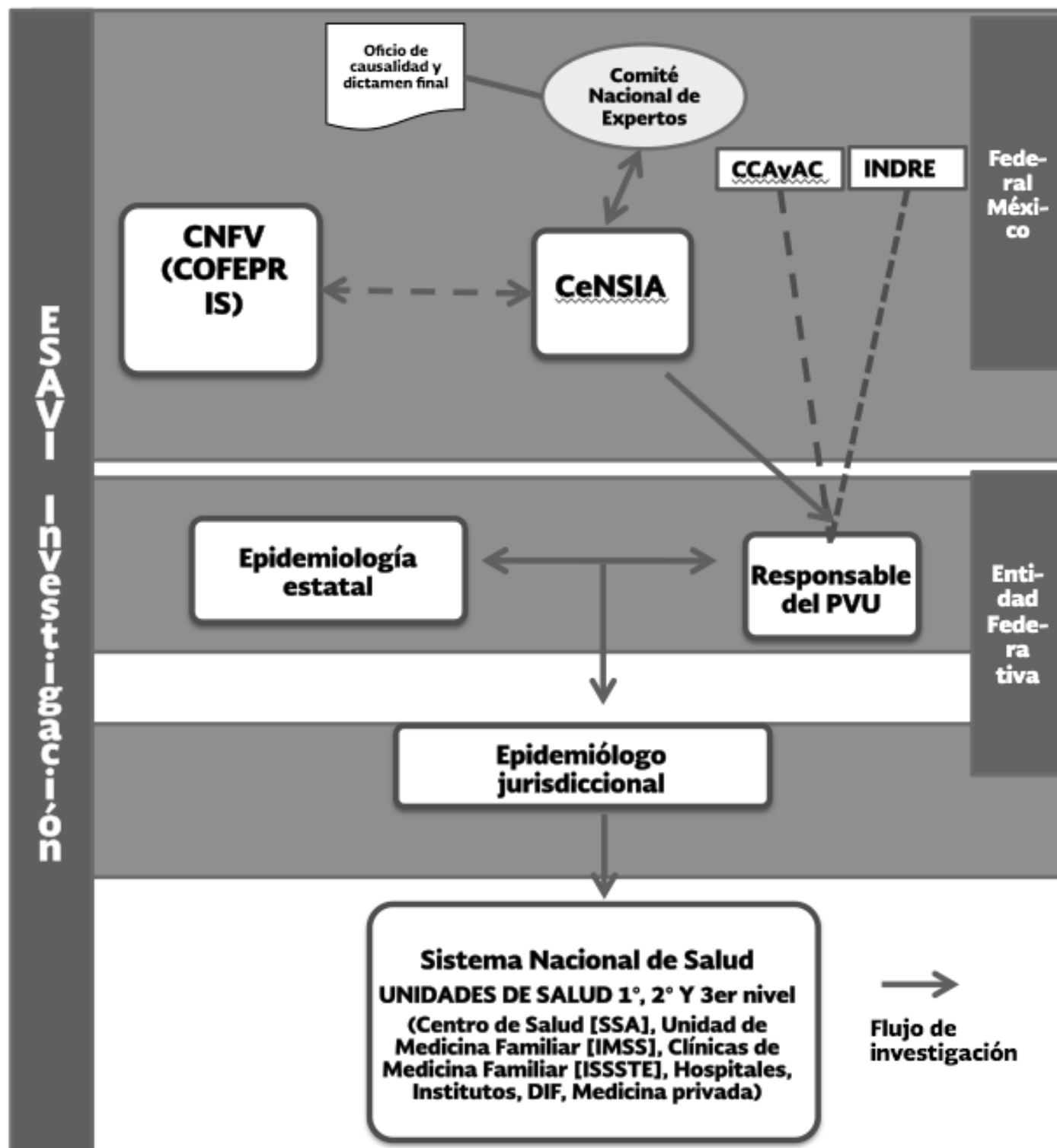
<http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/index.html>

1. Committee on Infectious Diseases. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule—United, 2014. *Pediatrics* 2014; 133 (2): 357.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013. *MMWR* 2013; 62(Suppl 1): 1-18.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination. *MMWR*, 2011; 60 (41): 1427.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*, 2011; 60 (33): 1131.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine. *MMWR*, 2010; 59 (22): 687.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Rotavirus Gastroenteritis among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2009; 58 (2): 1-25.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis (TB). Fact Sheets. BCG Vaccine. (Actualizada 24 de abril de 2012, fecha de entrada 12 enero 2014). URL disponible en: http://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/BCG_es.htm
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Recommendations of the ACIP. Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). Vaccine-Specific Recommendations. (Actualizada 16 julio 2013, fecha de entrada 12 enero 2014). URL disponible en:

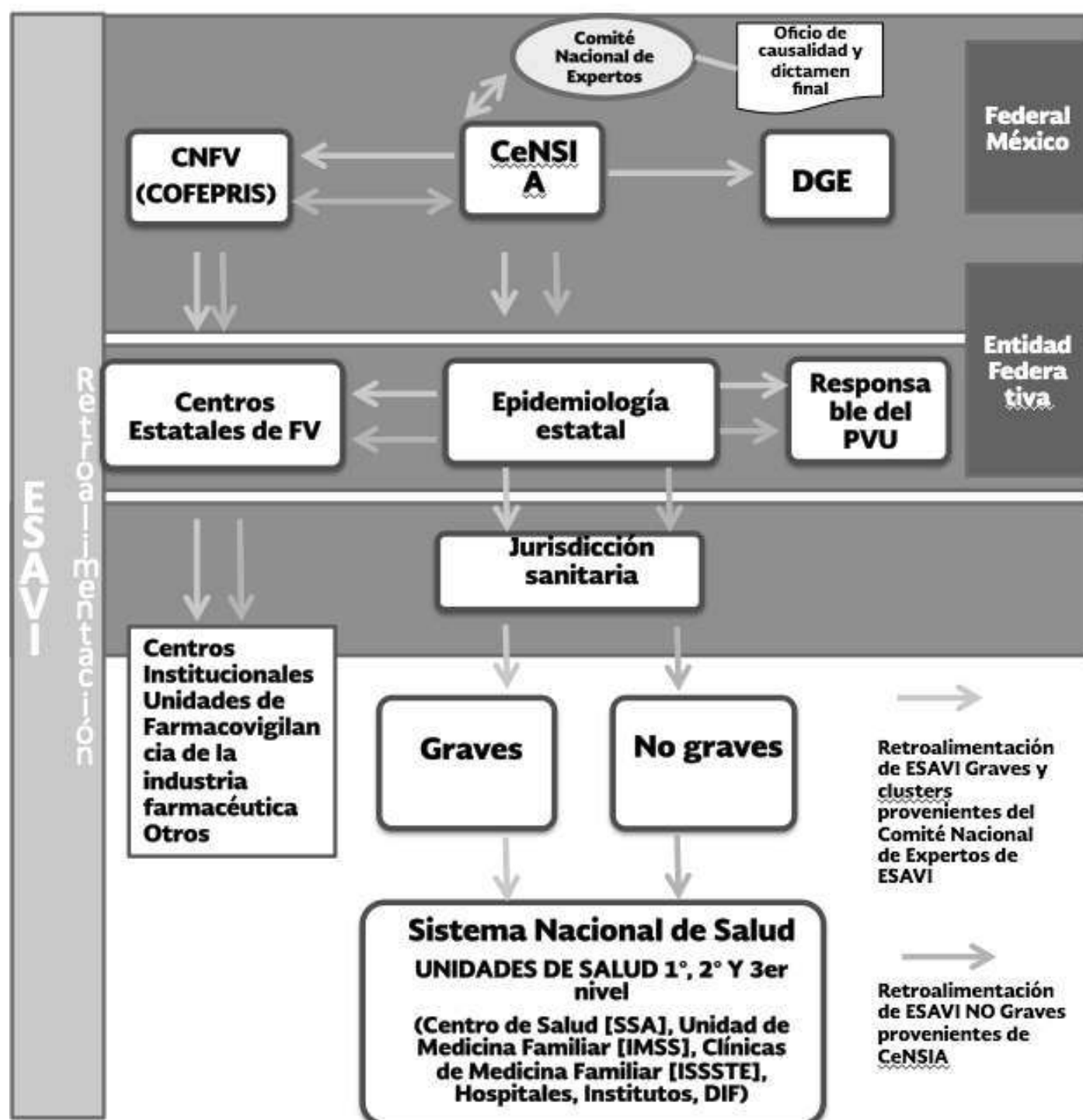
Anexo B.5 Flujo de notificación de ESAVI

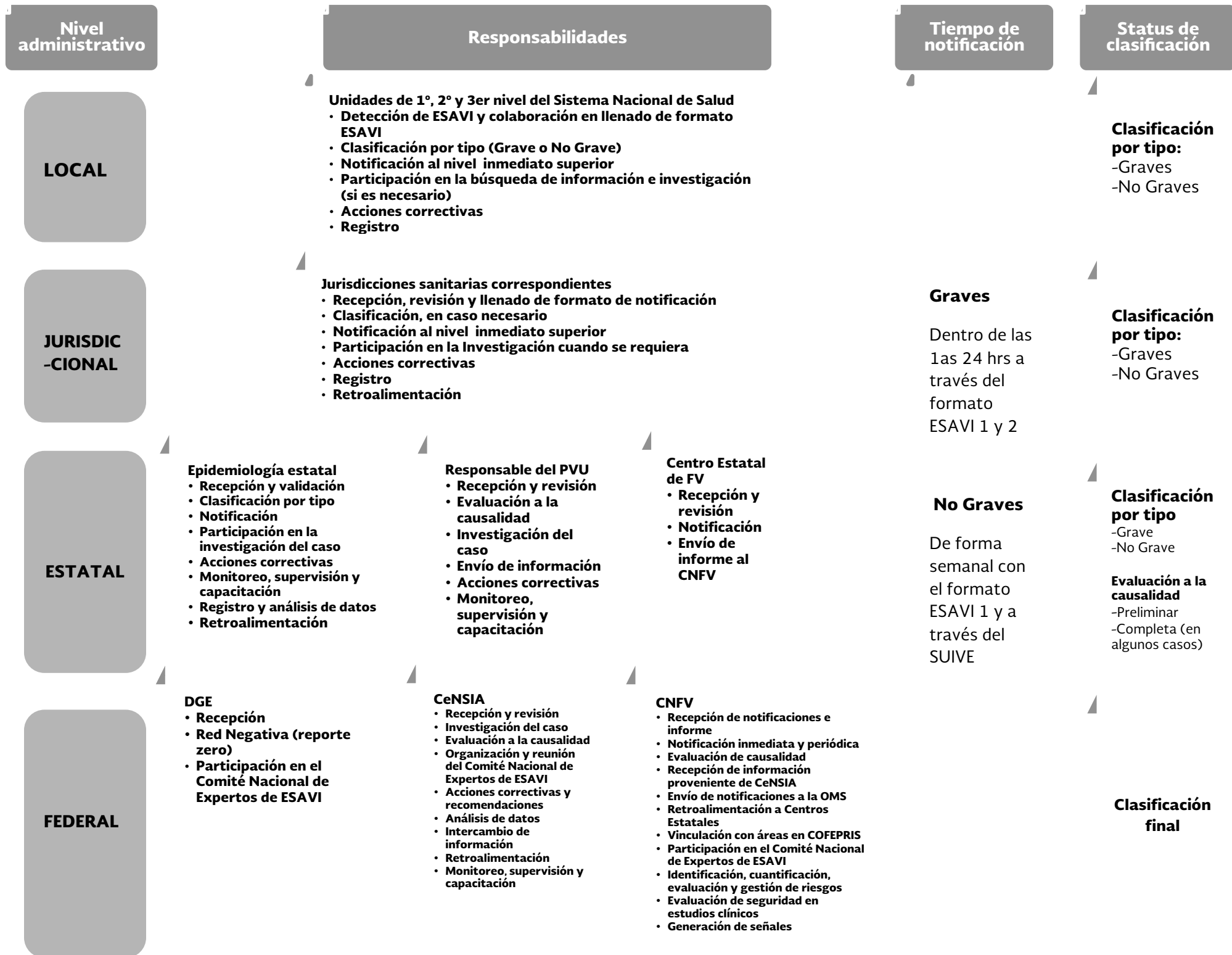


Anexo B.5 Flujograma de investigación de ESAVI



Anexo B.5 Flujograma de retroalimentación de ESAVI





Anexo B.7

Funciones de otras Instituciones

Funciones del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE)

1. El InDRE recibe muestras para la identificación de la etiología viral, bacteriana e inmunológica de los ESAVI, provenientes de las instituciones del sector salud.
2. Las solicitudes correspondientes se dirigen a la Dirección General Adjunta del InDRE, con atención a la Coordinación de Investigaciones Inmunológicas, siempre acompañadas del “Formato Único de Ingreso de Muestras al InDRE” (anexo A.3) y de un resumen breve de la historia clínica del caso.
3. A su arribo, se debe constatar que en el Formato Único mencionado esté anotado el número de folio asignado por el CeNSIA para el caso en estudio. En caso de que esto no sea así, se tiene que solicitar telefónicamente el número de Folio y anotarlo.
4. Según las características del caso, las muestras que se pueden recibir son plasma o suero, líquido cefalorraquídeo (LCR), heces, exudado, biopsia o alguno otro, de acuerdo con las características clínicas del caso en estudio.
5. Los estudios que realiza el InDRE son para el diagnóstico etiológico (aislamiento e identificación de virus o bacterias) y/o inmunológico (anticuerpos contra los componentes vacunales o presencia de complejos inmunes). En el algoritmo 1 se señala el flujo de estos estudios que se aplicarán de acuerdo con la o las vacunas que se hayan aplicado y que pudieran ser el origen del problema clínico identificado.
6. En todos los casos se debe enviar el frasco de la vacuna con el contenido residual y si esto no es posible, un frasco del mismo lote de la vacuna que haya sido empleada.
7. La Coordinación de Investigaciones Inmunológicas del InDRE tiene la responsabilidad de hacer la distribución de las muestras a los departamentos del

instituto que cuenten con los procedimientos para la identificación de agentes etiológicos o para demostrar la presencia de anticuerpos que se sospechen puedan ser causantes del ESAVI, de acuerdo con las especificaciones siguientes:

- A. Departamento de Virología:
 - i) Aislamiento e identificación de virus vacunales atenuados: sarampión, rubéola y parotiditis en muestras de suero y LCR; poliomielitis (vacunación con OPV) y rotavirus (vacuna atenuada) en muestras de heces.
 - ii) Aislamiento e identificación de virus no vacunales en cualquiera de las muestras enviadas.
 - iii) Anticuerpos totales anti virus de la parotiditis (suero, LCR)*
 - iv) Anticuerpos IgM e IgG anti virus de la rubéola (suero, LCR).
 - v) Anticuerpos IgM e IgG anti virus del sarampión (suero, LCR).
 - vi) Anticuerpos totales anti virus de la influenza (suero, LCR).
- B. Departamento de Enfermedades Emergentes y Urgencias:
 - i) Anticuerpos IgM anti HBsAg del virus B de la hepatitis (suero, LCR).
- C. Departamento de Bacteriología:
 - i) Aislamiento e identificación de Mycobacterium bovis atenuado (bacilo de Calmette y Guérin, BCG) en exudado o biopsia de tejido afectado.
 - ii) Aislamiento e identificación de bacterias y otros microorganismos no vacunales contaminantes de cualquiera de las muestras enviadas.
- D. Departamento de Biología Molecular y Validación de Técnicas:
 - i) Confirmación molecular de la presencia del agente unitario utilizado en la vacuna empleada u otra del mismo lote.
- E. Coordinación de Investigaciones Inmunológicas:
 - i) Identificación de complejos antígeno-anticuerpo (suero).
 - ii) Anticuerpos séricos IgG e IgE

contra antígenos presentes en la vacuna administrada.

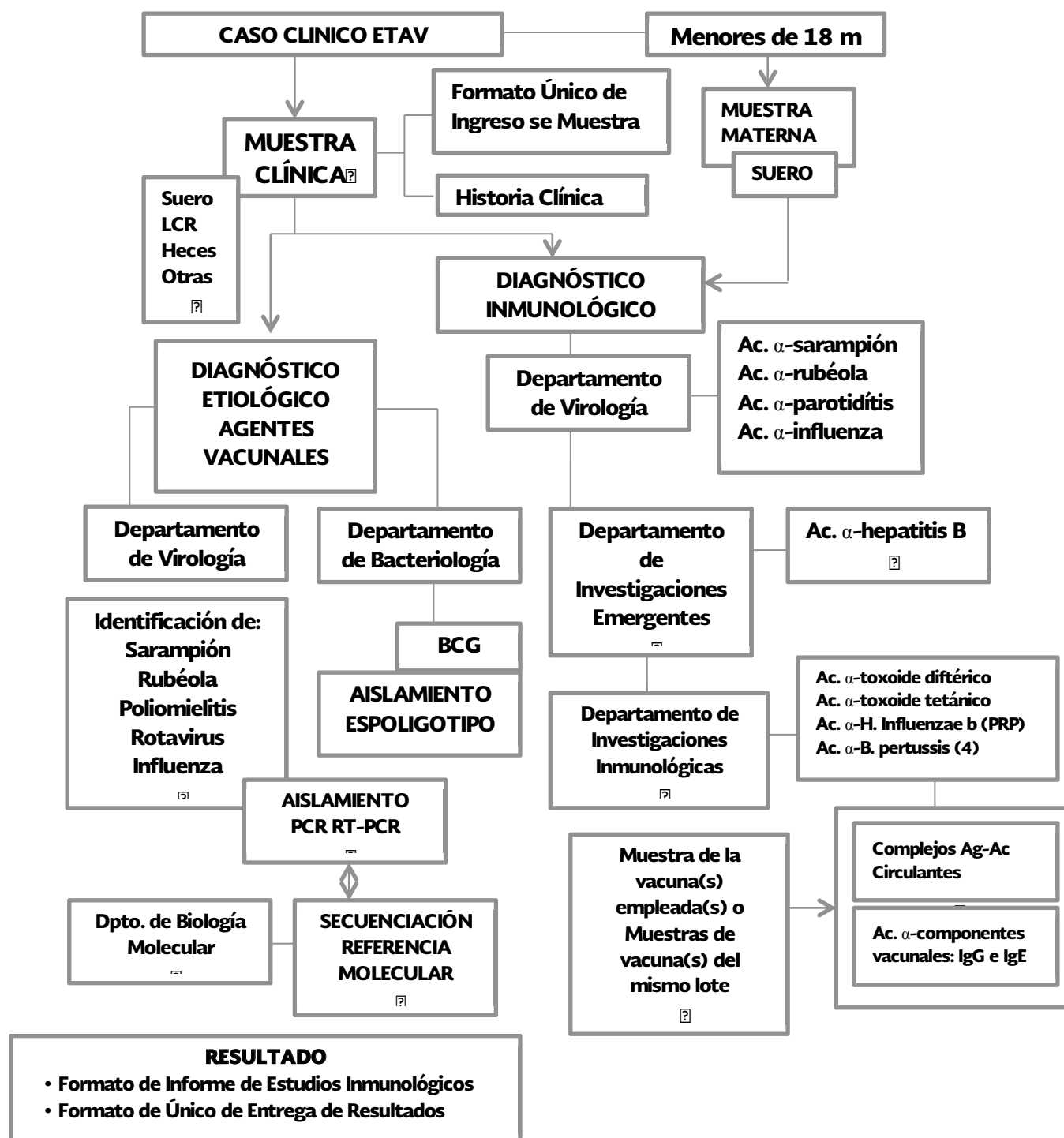
- iii) Anticuerpos IgG anti PRP de *Haemophilus influenzae* (suero)*.
- iv) Anticuerpos IgG anti toxoide tetánico (suero).
- v) Anticuerpos IgG anti toxoide diftérico (suero).
- vi) Anticuerpos IgG anti componentes de la vacuna anti pertussis acelular (suero)*
- vii) Anticuerpos IgG anti polisacáridos de las vacunas anti neumocócicas (suero)*

* Aún no disponible. En proceso de estandarización y validación.

8. Si el caso sospechoso de ESAVI es menor de 18 meses de edad, se debe obtener y enviar simultáneamente una muestra de suero de su madre para determinar si los anticuerpos detectados en el caso fueron transmitidos pasivamente.
9. Los resultados individuales de los diagnósticos llevados a cabo en los laboratorios de los departamentos involucrados se deberán enviar a la Coordinación de Investigaciones Inmunológicas para integrar el informe integral.
10. El resultado final se hará llegar, a través del informe de resultados, a la Dirección General Adjunta del InDRE para que se elabore el informe definitivo y sea enviado a la institución remitente de la muestra, con copia para la Dirección General de Epidemiología (DGE), la Dirección General Adjunta de Epidemiología (DGAE) y el CENSIA (anexo A.4).

Diagrama B 7.1

**ALGORITMO MAESTRO
IDENTIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE EVENTOS
SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN
(ESAVI) EN EL InDRE
ALGORITMO DE LA MUESTRA**



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

La Cofepris es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa que está encargado de ejercer las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario. Dentro de esta comisión se encuentra el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC) quienes participan en la vigilancia de los ESAVI.

Funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en el Sistema de Vigilancia de Vacunas

Ver capítulo sistema de farmacovigilancia de ESAVI

Funciones de la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC) antes Laboratorio Nacional de Salud Pública

Control de calidad de las vacunas

En la lucha contra las enfermedades infecciosas, la vacunación ha permitido ganar diversas batallas en la erradicación de enfermedades como viruela y poliomielitis, así como controlar otras, entre las que figuran sarampión, tos ferina, tétanos. Estos logros no hubiesen sido posibles si no se contara con vacunas de calidad, eficaces y seguras.

Desde la práctica de variolización en Siglo X efectuada por los chinos, y posteriormente, en 1796 por Edward Jenner, el desarrollo de vacunas ha tenido un auge considerable, de tal forma que en la actualidad contamos con vacunas desarrolladas utilizando diferentes tecnologías, con la finalidad de tener productos más inocuos y eficaces.

En todo el proceso de producción de vacunas la calidad es un requisito inherente que se inicia con la selección de materias primas y continúa hasta que las vacunas son administradas a los demandantes de este servicio.

La calidad de las vacunas es inicialmente responsabilidad de los laboratorios productores; sin embargo, la Autoridad Nacional de Control de cada país debe contar con procedimientos que permitan verificar y asegurar la calidad de éstas.

En México, por ley (Artículo 230 de la Ley General de Salud) se establece que cada una de las vacunas que serán utilizadas deben someterse a control de calidad externo, lo que significa que además de la revisión minuciosa de la información sobre la producción y control de cada lote, se realizan prueba de laboratorio, acorde con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, para verificar que cumple con las especificaciones de calidad, seguridad y eficacia requeridas para ser utilizadas. La Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAyAC), estructuralmente depende de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es la instancia que tiene la atribución de evaluar la calidad de los productos biológicos que se utilizan en el país, sean de producción nacional o extranjera (vacunas, hemoderivados, sueros, hormonas, entre otros).

En el marco analítico se incluyen pruebas para verificar la potencia, inocuidad, pureza, identidad, concentración de agentes preservativos, inactivantes, entre otros (Cuadro 1).

Cuadro B.7.1: Pruebas generales realizadas en vacunas (envase final)

Prueba realizada	Información aportada y/o utilidad
Identidad	Asegurar que el material en el envase final corresponde a lo indicado en la etiqueta del producto.
Potencia, titulación, contenido de antígeno inmunizante, cuenta viable. (1)	Medida indirecta de la eficacia que tendrá el producto al ser aplicado (avalado por los estudios clínicos previos a la autorización).
Estabilidad (degradación acelerada). (2)	Aporta información de la estabilidad del producto sometido a condiciones de temperatura elevadas.
Esterilidad	Verificar la seguridad del producto para su uso.
Pirógenos y/o endotoxinas bacterianas	Asegurar que el producto no contiene sustancias pirógenicas resultado de fallas en el proceso de producción.
Conservadores (ejemplo tiomersal)	Asegurar que la concentración en la vacuna quede comprendida en los límites establecidos como adecuados y no tóxicos.
Residuos de agentes inactivantes (ejemplo formaldehído).	Asegurar que la concentración en la vacuna quede comprendida en los límites establecidos como adecuados y no tóxicos.
Agentes adyuvantes (ejemplo aluminio)	Asegurar que la concentración en la vacuna quede comprendida en los límites establecidos como adecuados y no tóxicos.
Aspecto (3)	Verificar que el producto esté acorde con la descripción establecida, y no contiene partículas extrañas visibles.
Otras pruebas: pH, hermeticidad, proteínas, volumen, humedad.	Aportan información adicional de interés.

- (1) Para la mayoría de las vacunas no existen a la fecha reportes de relación entre valores altos de potencia y ESAVI salvo en el caso de sarampión (arriba de $4.5 \log^{10}$ unidades infecciosas).
- (2) Esta prueba es de especial importancia para las vacunas con agentes “vivos atenuados”, ejemplo: polio, BCG, sarampión, etcétera.
- (3) Para vacunas adsorbidas en aluminio pueden aportar información si la vacuna fue congelada, ocasionando la formación de grumos y rápida sedimentación, ejemplo DPT-HP, Hepatitis B, Td, DPT, entre otras.

Actividades analíticas de la CCAyAC

Los servicios analíticos que presta la CCAyAC en el área de productos biológicos tienen como objetivos principales: realizar el control de calidad externo, apoyar el monitoreo de la red de frío y evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los productos que intervienen en el ESAVI.

A pesar de los esfuerzos de fabricantes de vacunas y de las autoridades y Laboratorios Nacionales de Control, por contar con productos más seguros y eficaces, es factible que se presenten algunos casos de eventos indeseables, que se asocian a su administración, siendo la mayoría leve o moderada. Sin embargo, debido a que es importante definir en cada

evento indeseable la causalidad, es necesario contar con todos los argumentos que apoyen la investigación.

No hay que olvidar que la CCAyAC servirá de apoyo, siendo importante que todas las solicitudes se fundamenten en la información del ESAVI, con la finalidad de elegir las pruebas que aportarán información valiosa, en especial, como son las debidas al antígeno inmunizante u a otros componentes con antibióticos, conservadores, adyuvantes, entre otros. Asimismo, es necesario descartar la posibilidad remota de contaminación química o biológica de las vacunas (en especial las de los frascos multidosis) en las áreas operativas donde ha ocurrido el ESAVI. En la siguiente tabla se enlistan las pruebas más comunes que se realizan para algunas vacunas (Cuadro 2).

Envío de muestras a la CCAyAC

Hay que recordar que todas las vacunas que se utilizan en México fueron sometidas previamente a control de calidad externo (lote a lote), por lo que la posibilidad de problemas relacionados con la calidad de la vacuna es remota. No se deben saturar las actividades del laboratorio con solicitudes que no lo ameriten o que no aporten información de utilidad, ya que el trabajo resultaría infructuoso y con un gasto considerable. Es por ello que antes de cualquier envío de vacunas para su análisis es necesario considerar los siguientes puntos:

- Notificar al CeNSIA del ESAVI, de acuerdo con los lineamientos previamente establecidos.
- Envío de muestras, previa coordinación y acuerdo con la CCAyAC y el CeNSIA. Se deberán enviar frascos cerrados del mismo lote asociado al ESAVI, junto con los diluyentes.
- Documentación completa: formato único para envío de muestras al laboratorio y resumen clínico. El formato se otorga de acuerdo al procedimiento de ingreso de muestras de la CCAyAC que inicia con la solicitud vía correo electrónico al área de recepción de muestras.
- Condiciones de envío adecuado: control de temperatura con refrigerantes.
- Cantidad de muestra suficiente, de acuerdo con las pruebas a realizar.

Estudios a realizar y cantidad de muestras

Debido a que cada caso es especial, no se establecerán en este Manual pruebas específicas para las posibilidades del ESAVI con las diferentes vacunas. Para ello, se deberá

establecer comunicación con la CCAyAC, ubicada en Calzada de Tlalpan 4492, Colonia Toriello Guerra, México, D.F., C.P. 14050; teléfonos 50 80 52 00, extensiones 2004 y 2055, o vía correo electrónico en las siguientes direcciones controlanalitico@cofepris.gob.mx y ccayac@cofepris.gob.mx, para definir los

eventuales estudios a realizar en la o las vacunas involucradas y establecer las necesidades de biológicos para tal efecto.

Es importante, de ser posible, enviar el frasco asociado al evento, así como muestra de los diluyentes utilizados.

De vacuna Antipoliomielítica tipo Sabin se sugiere no enviar muestras a la CCAyAC, ya que ante la sospecha de un evento posvacunal la información relevante la proporcionarán el aislamiento y la caracterización del virus en las heces del paciente. Similar situación aplica cuando se sospecha de una meningitis asociada con parotiditis, en la que el virus deberá recuperarse del líquido cefalorraquídeo (LCR) y caracterizarse. Salvo que se requiera algún otro estudio particular para la vacuna (por ejemplo esterilidad), se requerirá el envío de muestras de vacuna a la CCAyAC.

Generalmente se requiere el envío de muestras del mismo lote de la vacuna involucrada, preferentemente colectadas en la Unidad de Salud (nivel local). Eventualmente, podrían enviarse también el vial (frasco de la vacuna) y/o las jeringas utilizadas en la vacunación asociada al ESAVI. Será muy útil, si fuera el caso y cuando sea posible, identificar las jeringas precisas con las que fueron vacunados los casos asociados con el evento.

Las muestras deberán enviarse perfectamente acondicionadas con refrigerantes, para asegurar que la temperatura se mantenga entre 2 y 8°C. Es importante comentar que en especial, las vacunas adsorbidas (DPT-HB, DPT, Toxoides; Td, Hepatitis B, entre otras) no deberán congelarse.

Informe de los resultados

La CCAyAC enviará los resultados a la persona que remite la muestra, con copia al CeNSIA (anexo A.5), en el formato correspondiente.

Cuadro B.7.2: Pruebas de control de calidad externo realizadas a algunas vacunas

Vacunas virales	Pruebas
Antipoliomielítica oral trivalente	Identidad, titulación para cada virus, estabilidad, aspecto, esterilidad, pH, volumen.
Triple viral y Doble viral (SRP, SR)	Identidad, titulación para cada virus, estabilidad, humedad, aspecto, esterilidad e inocuidad.
Hepatitis B	Identidad, potencia o contenido de antígeno, aluminio, tiomersal, aspecto, pirógenos, esterilidad, inocuidad, pH, volumen.
Antirrábica humana	Identidad, potencia, aluminio, aspecto, esterilidad, inocuidad, pirógenos, humedad.
Vacunas bacterianas	Pruebas
BCG	Identidad, cuenta viable, estabilidad, aspecto, pureza, reactividad cutánea, ausencia de micobacterias virulentas.
DPT	Identidad, potencia, esterilidad, aspecto, aluminio, tiomersal, formaldehído, inocuidad, pH, volumen
Haemophilus influenzae tipo B	Identidad, pirógenos, aspecto, esterilidad, inocuidad, humedad, contenido de PRP.

Comité Nacional de Expertos de ESAVI

El Comité Nacional de Expertos de ESAVI es un grupo multidisciplinario e interinstitucional conformado por 6 a 8 expertos independientes, sin conflicto de intereses; los miembros son expertos en enfermedades, vacunas, en el Programa de Vacunación Universal, vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación, etc. Entre ellos se encuentran expertos de las siguientes disciplinas/áreas:

- Pediatría, neurología o ginecología
- Medicina interna
- Epidemiología (con enfoque en enfermedades infecciosas)
- Bioestadística
- Farmacología y toxicología
- Medicina forense
- Patología
- Salud pública
- Inmunología y vacunología
- Laboratorio

Los tipos de afiliación se agrupan en tres categorías:

1. Los miembros *centrales* son expertos independientes sin conflictos de intereses o sesgo hacia el Programa de Vacunación Universal, y son los que generan las recomendaciones del comité, incluyendo la evaluación de causalidad.

2. Expertos ad-hoc que son invitados a reuniones específicas que requieren de su pericia para apoyar al Comité en evaluar causalidad entre un ESAVI y una vacuna; en algunos casos, se podría requerir la pericia de un experto legal. Los observadores son invitados para proporcionar las perspectivas clave de instituciones públicas vinculadas a la vacunación (por ejemplo Autoridad Nacional Reguladora), las asociaciones profesionales u otros socios técnicos.
3. El secretariado son funcionarios de la unidad responsable de vigilancia de ESAVI, quienes coordinan las reuniones, recopilan y analizan las evidencias del ESAVI a ser evaluado y proveen aportes en nombre de los interesados directos nacionales.

Las *responsabilidades* de los miembros del comité de ESAVI son las siguientes:

- Revisar ESAVI graves e inusuales, o bien individuales o que hayan ocurrido en grupo de personas, para evaluar una potencial relación causal entre el evento y la vacuna.
- Brindar recomendaciones técnicas a las autoridades nacionales de salud en la formulación de políticas relacionadas a seguridad de vacunas, incluyendo problemas que particularmente podrían

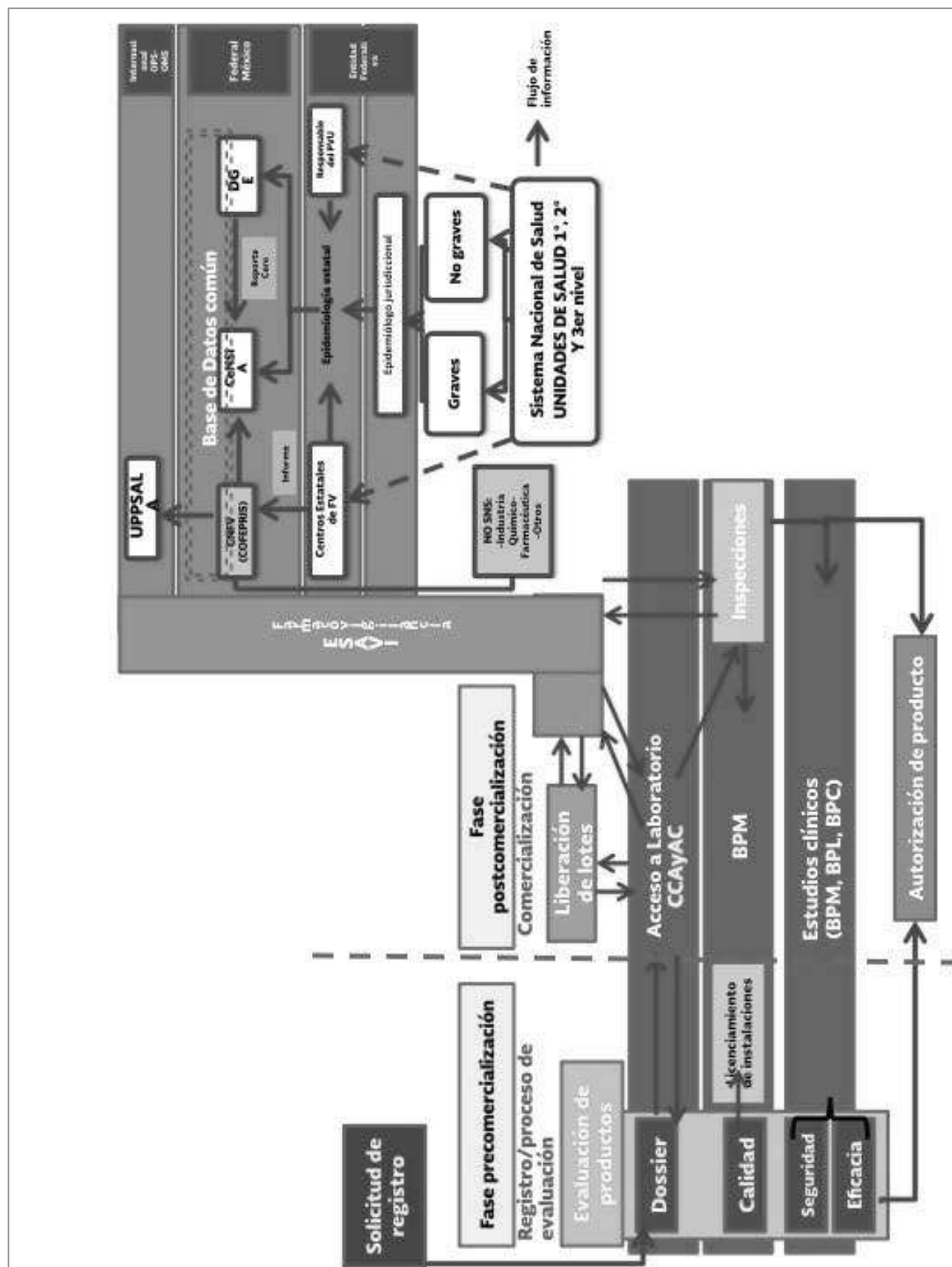
afectar a los programas de inmunización.

- Informar sobre las conclusiones y recomendaciones.
- Generar una corriente de opinión pública favorable hacia la vacunación asumiendo el rol de voceros, particularmente ante la ocurrencia de alguna crisis mediática en la cual se cuestione la seguridad de alguna vacuna.

Frecuencia de reuniones

Para un funcionamiento adecuado del Comité Nacional de Expertos de ESAVI se necesita un mínimo de dos reuniones al año. El presidente o Secretariado técnico del comité pueden convocar a reuniones especiales adicionales para abordar temas importantes, y para evaluar causalidad de un ESAVI grave o inusual.

Anexo B. 8 Proceso de farmacovigilancia en el ciclo de una vacuna



Anexo C.1

Anafilaxia

Definición

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave de hipersensibilidad inmediata, multisistémica, causada por liberación de mediadores químicos de células cebadas y basófilos, mediada por inmunoglobulina E (IgE), y su unión por alérgenos desencadenantes que afecta simultáneamente a varios órganos o sistemas y que puede poner en riesgo la vida del paciente.

Es debida a reacción por vacuna, fármaco, alimento, toxina, planta, veneno u otro antígeno. Es un evento muy raro de la inmunización (0.4-2 por millón de dosis aplicadas).

Los factores que predisponen a una persona a desarrollar una respuesta anafiláctica no se conocen, ya que no existe asociación con edad, sexo o localización geográfica, sin embargo se sabe que las personas que tienen antecedentes de reacción a un fármaco, tienen más riesgo de reaccionar a otro agente similar.

Esta reacción alérgica multisistémica aguda suele aparecer de segundos hasta 30 minutos después de la exposición y en un pequeño porcentaje se presenta tardíamente hasta 12 horas después. Puede existir una fase tardía también llamada bifásica la cual ocurre entre 8 a 12 horas posterior al episodio inicial.

La gravedad de la reacción es directamente proporcional al tiempo de presentación (más grave en menos tiempo). En general la respuesta depende del grado de sensibilidad del sujeto, de la vía de administración y de la cantidad y el tipo de antígeno.

Se manifiesta en un amplio espectro de signos y síntomas. Las manifestaciones más frecuentes son las cutáneas (urticaria, prurito y angioedema), son consideradas respuestas leves, seguidas de las manifestaciones respiratorias como el edema laríngeo, hasta

las cardiovasculares como una grave hipotensión, y muerte.

La sospecha de anafilaxia es probable cuando se tienen los siguientes tres criterios:

- La aparición es repentina y hay rápida progresión de los síntomas.
- La vida está en peligro por manifestaciones en las vías respiratorias y/o en la respiración y/o problemas de la circulación.
- Cambios en la piel y/o mucosas (enrojecimiento, urticaria, angioedema).

Recuerde:

- Los cambios en la piel o en la mucosa, por sí solos, no son un signo de una reacción anafiláctica.
- Los cambios en la piel y la mucosa pueden ser sutiles o ausentes hasta en el 20% de las reacciones (algunos pacientes pueden tener sólo una disminución de la presión arterial, es decir, un problema de la circulación).
- También puede haber síntomas gastrointestinales (por ejemplo, vómitos, dolor abdominal, incontinencia).

La muerte se puede producir inmediatamente, o bien, el niño puede desarrollar síntomas de fase aguda, que suele empezar entre 5 y 10 minutos después de la exposición.

Las precauciones que se pueden tomar para evitar la anafilaxia con la vacunación:

- Cerciorarse que el niño o el sujeto a vacunar, no presenta contraindicaciones para ser vacunado.
- Interrogar por reacciones alérgicas previas y por episodios adversos con otras vacunaciones.
- Una vez vacunado es necesario que el paciente permanezca vigilado en el centro de vacunación por 30 minutos, para detectar reacciones inmediatas.
- Verificar medidas de seguridad para el paciente: paciente correcto, dosis correcta, vía correcta, vacuna correcta.
- Disponer de un kit de urgencias en el centro o unidad vacunadora, el cual debe

ser revisado de forma periódica y contar con ayuda en caso de necesidad de atención urgente.

Kit de Urgencias en una Unidad de Vacunación

- Contar con los procedimientos y dosis para el manejo de anafilaxia.
- Contar con ampolletas de adrenalina 1:1,000 con fecha de caducidad vigente.
- Jeringa de 10ml, agujas calibre 25G y 23G, jeringa con graduación de 0.1ml (de insulina)
- Medicamentos para manejo de anafilaxia.

Hay poco riesgo con el uso innecesario de la adrenalina, mientras que la demora en su administración en la anafilaxia puede provocar anafilaxia grave y la muerte.

Diagnóstico diferencial

El personal médico y de enfermería que participa en la inmunización debe ser capaz de distinguir una reacción anafiláctica de desmayos (síncope) y ataques de pánico.

A diferencia de los adultos y los adolescentes, en quienes los desmayos son relativamente frecuentes cuando se vacunan, los lactantes y los niños rara vez se desmayan. La pérdida repentina de la conciencia en los niños pequeños debe hacer sospechar en una reacción anafiláctica, más aún si el pulso central está ausente. Durante el síncope o las crisis convulsivas el pulso central persiste.

Los ataques de pánico también deben distinguirse de la anafilaxia. Algunas personas pueden sufrir ataques de pánico, incluso antes de iniciar la vacunación. Los síntomas incluyen la hiperventilación que conlleva a parestesia (entumecimiento y hormigueo) en los brazos y las piernas. Puede haber una erupción eritematosa asociada con la ansiedad; sin embargo, la hipotensión, la palidez o las sibilancias no estarán presentes.

Bibliografía

1. Soporte Vital Avanzado Pediátrico. Libro para el proveedor. EU American Heart Association; 2011.
2. The diagnosis and management of anaphylaxis: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2010 update.
3. Emergency treatment of anaphylactic reactions. Resuscitation Council (UK). 2008
4. Urgencias en Pediatría. Hospital Infantil de México. 5ª edición. Mc Graw Hill. 2002
5. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Vol 60, N° 2, enero, 2011.

Fármacos, dosis y vías de administración

Fármaco	Dosis Pediátrica y Vía de Administración
Adrenalina	0.01 mg/kg (0.1ml/kg en solución 1:10,000*) IV cada 3-5min. Dosis máxima 1mg. 0.01 mg/kg (0.01ml/kg en solución 1:1,000) IM cada 15 min. Dosis máxima 0.3mg
Antihistamínicos Difenhidramina	1 a 2 mg/kg IV o IM c/4-6 hrs (dosis máxima 50 mg)
Ranitidina	1 a 2 mg/kg/do c/12h IV o VO
Cimetidina	20mg/kg/día c/6h IV, VO
Corticoesteroides Hidrocortisona	2 mg/kg en bolo IV (máximo 100mg)
Metilprednisolona	2 mg /kg IV, IM (dosis máxima 80 mg)
Prednisona	1 mg/kg VO
B-2 agonistas Salbutamol	0.5 mg/kg/hora de inhalación continua (dosis máxima 20 mg/hr). Usar nebulizador continuo.
Expansores del plasma Solución Salina o Ringer lactato	20 ml/kg/do IV

Fármaco	Dosis Adulto y Vía de Administración
Adrenalina	0.3 mg a 0.5 mg (solución 1: 1,000) IM cada 15 a 20 minutos 0.1 mg (solución 1: 10,000*) IV 0.1 mg/kg hasta 0.5 mg cada 10-20 minutos IV, máximo 3 dosis.
Antihistamínicos Difenhidramina	1 a 2 mg/kg, máximo 100 mg IM o VO cada 4 a 6 horas.
Ranitidina	150 mg c/12 hrs VO
Cimetidina	300 mg c/6hrs VO, IV o IM
Corticoesteroides Hidrocortisona	200 mg IM o IV
Metilprednisolona	1 a 2 mg/kg IV
Prednisona	2 mg/kg VO
B-2 agonistas Salbutamol	0.15 mg/kg/do inhalado cada 20 minutos y cada 4 horas como mantenimiento.
Expansores del plasma Solución Salina o Ringer lactato	500 a 1000 ml

*Para preparar dilución 1:10,000 en una jeringa de 10 ml coloque 1ml de adrenalina dilución 1:1,000 luego diluya con solución fisiológica hasta 10 ml. De la preparación se puede tomar la dosis que corresponde.

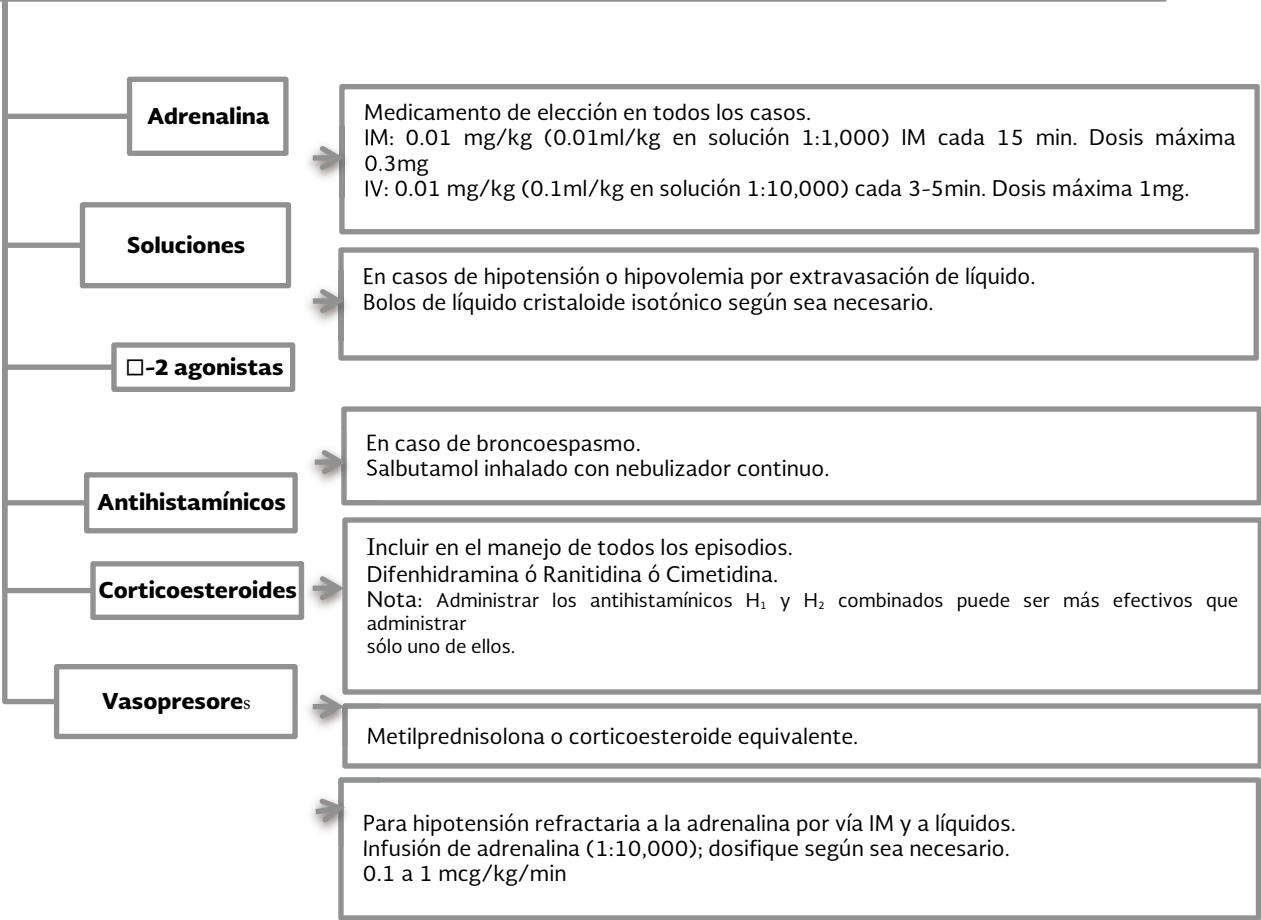
Anexo C.2
Flujograma para anafilaxia

Sospechar anafilaxia si se observan signos de instalación aguda:
Dificultad respiratoria
y/o hipotensión,
Cambios en la piel (marmórea, pálida)

Manifestaciones clínicas:
Cutáneas: prurito, urticaria, eritema, angioedema.
Cardiovasculares: piel pálida, fría y húmeda, baja presión sanguínea (hipotensión), palpitaciones, taquicardia, desmayo (sincope), arritmias, somnolencia/coma, choque.
Respiratorias: congestión nasal, dificultad respiratoria, tos, rinorrea, edema laríngeo, sibilancias, estridor, broncorrea, ronquera, respiración rápida, cianosis, SpO2 <92%, insuficiencia respiratorias.
Otros: diaforesis, incontinencia urinaria o fecal, sensación inminente de muerte, desorientación, alucinaciones, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito, hiperemia conjuntival, ansiedad.

Pida ayuda. Acueste al paciente en superficie plana, boca arriba.

Estabilización inicial:
ABC Abra vía aérea, compruebe la respiración y la circulación (pulso)
Toma de signos vitales
Monitoreo continuo con oximetría de pulso
Administrar oxígeno al 100%. Considere colocar Vía Intravenosa



Este tiraje consta de 30,000 ejemplares y fue impreso en
Soluciones Gráficas Lithomat, S.A. de C.V.,
5 de febrero 494-B Col. Algarín, México, D.F.
Tels.: 5519-3298 y 5538-1025,
Junio de 2014.

www.salud.gob.mx • www.censia.salud.gob.mx

Este programa es público, ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa.