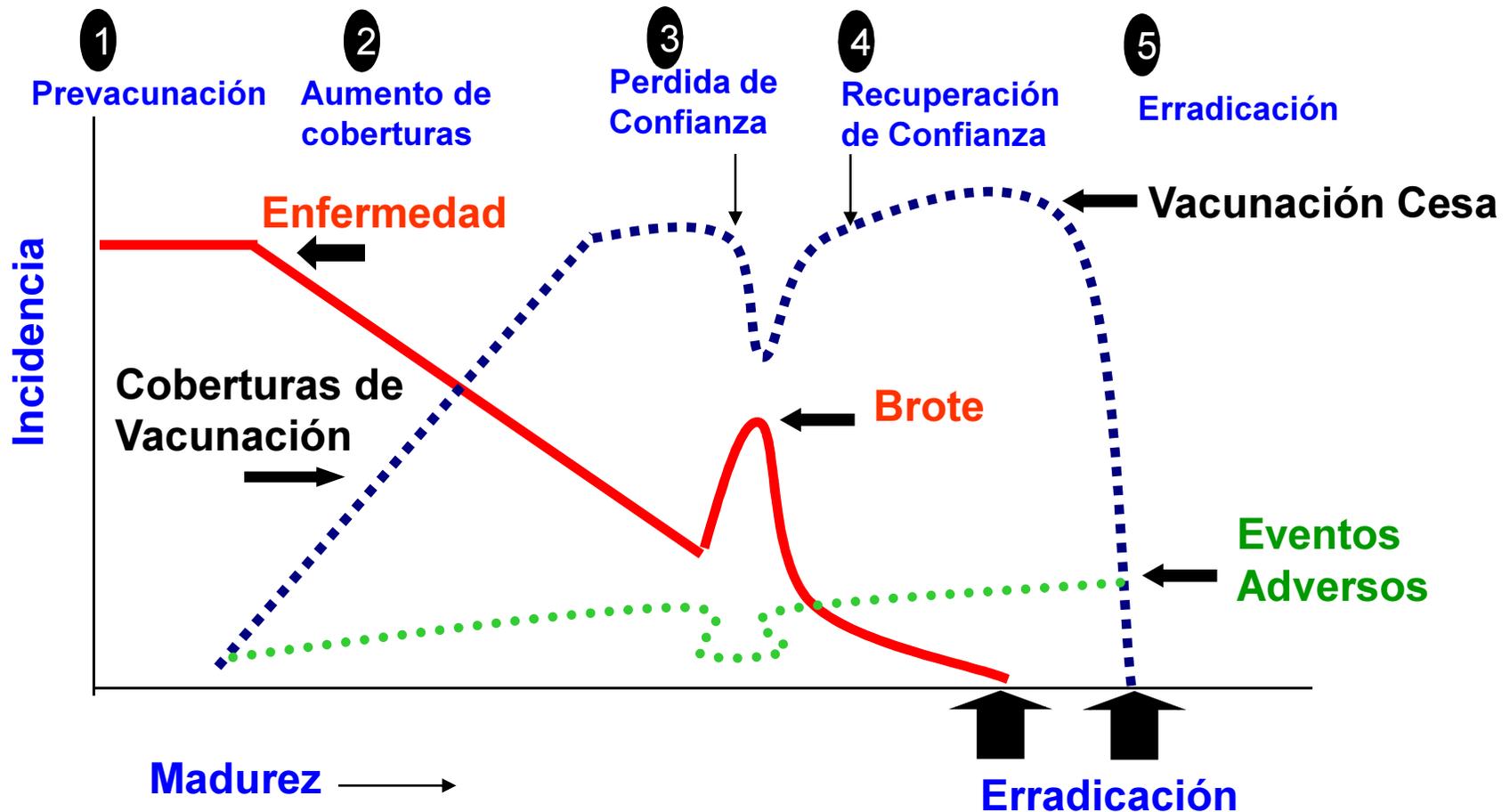


Vigilancia de eventos adversos asociados a la vacunación (ESAVI): experiencia de una unidad centinela en Argentina.

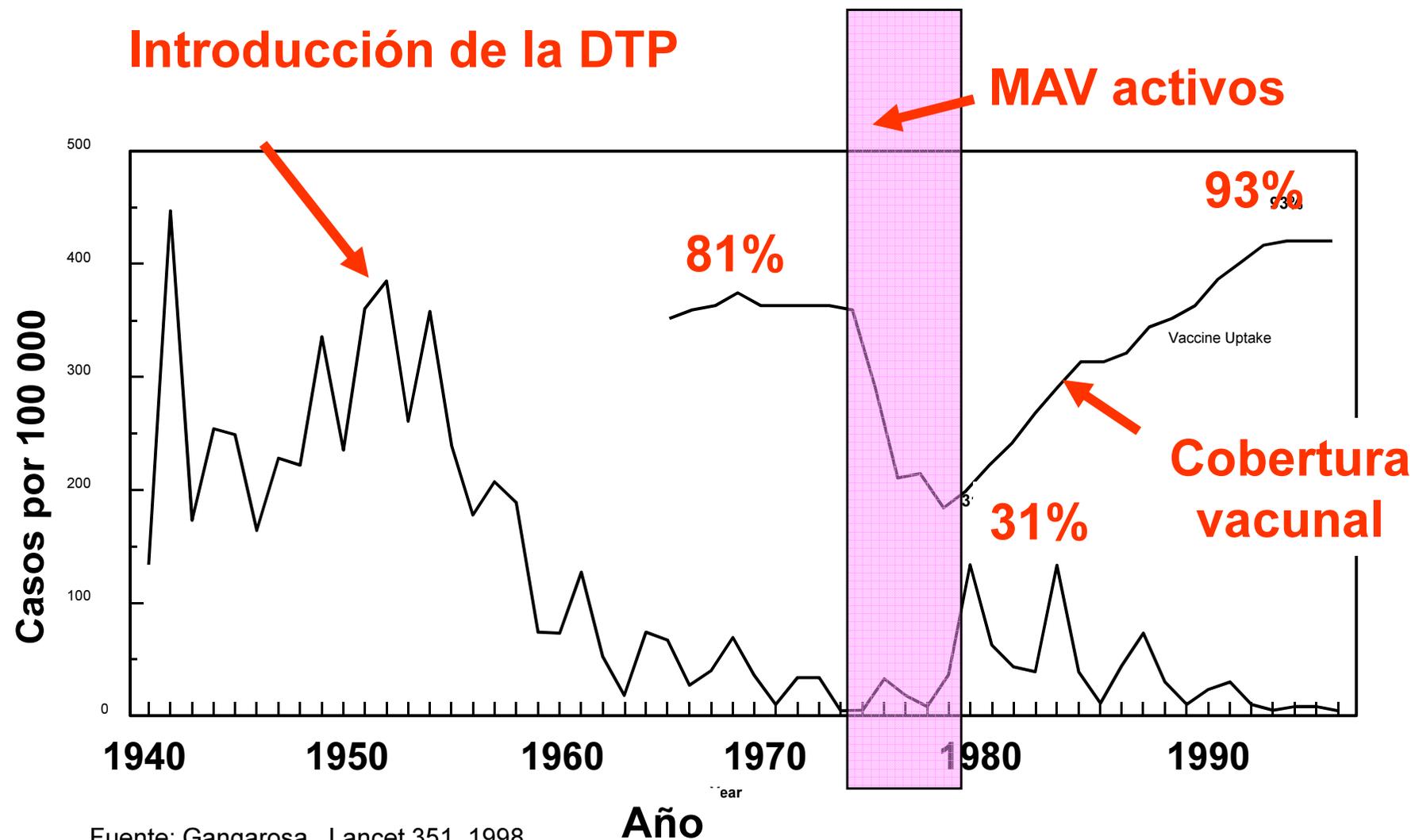


Prof. Dra. Angela Gentile
Epidemiología, Hospital de Niños R. Gutiérrez

Evolución de los Programas de Inmunización y la Importancia de la Seguridad en las Vacunas



Incidencia De La Tos Ferina En Países Afectados Por Los MAV - Inglaterra Y Gales



Objetivo principal:

- ✓ Respuesta **rápida** a todas las preocupaciones de la población/padres relacionados con las vacunas.
- ✓ Rápida, honesta y eficiente comunicación de los resultados de la investigación asegurando la integridad de los programas de inmunización.

**Que es un evento adverso
supuestamente atribuido a la
vacunación?**

*Un incidente medico que ocurre
después de la vacunación, causa
preocupación y se cree que es causado
por la vacunación*

Supuestos eventos adversos

1. Eventos Coincidentes

2. Errores Programáticos

3. Reacciones relacionadas a las propiedades inherentes de la vacuna

Tipos de eventos adversos

3. Reacciones relacionadas a las propiedades inherentes de la vacuna

Composición de los inmunobiológicos

Líquido de suspensión

Puede ser tan simple como agua destilada o solución salina, o tan complejo como el medio biológico donde se haya producido el inmunobiológico.

Preservantes, estabilizadores y antibióticos

Se utiliza este tipo de componentes para inhibir o prevenir el crecimiento bacteriano en los cultivos virales, en el producto final o para estabilizar el antígeno. Son sustancias tales como timerosal y/o antibióticos específicos, por ejemplo, neomicina en la vacuna antisarampionosa.

Adyuvantes

En algunas vacunas con microorganismos muertos y fracciones de los mismos se utilizan compuestos de aluminio o alumbre, o de calcio, para incrementar la respuesta inmune.

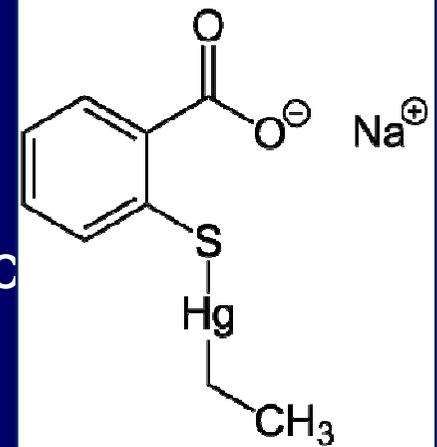
“Niveles de mercurio en RN y niños luego de recibir vacunas que contienen thimerosal.”

Michael Pichichero*, Angela Gentile*, Norberto Giglio*, Verónica Umido*,
Thomas Clarkson***, Elsa Cernichiari***, Grazyna Zareba,***,
Carlos Gotelli**, Mariano Gotelli** Lihan Yan***and Jhon Treanor***,
Hospital de Niños Ricardo Gutierrez*, Centro de Investigaciones Toxicológicas**,
Universidad de Rochester***.**



**Pediatrics 2008;121:208-e214
J. Of Pediatrics**

Características del Timerosal



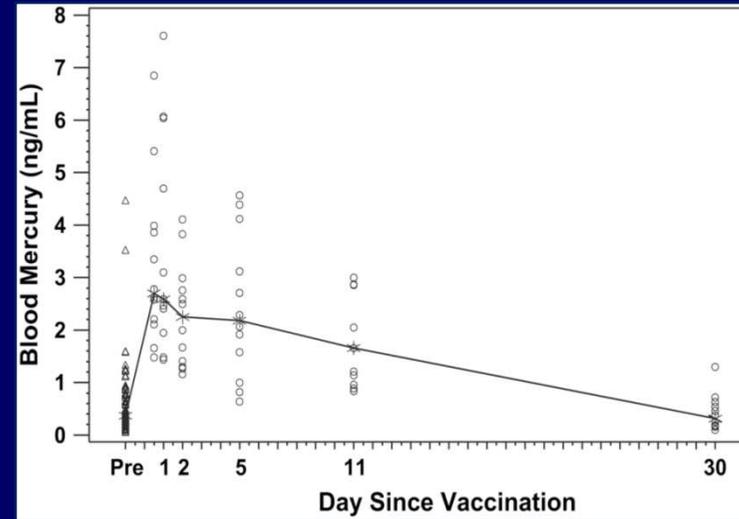
- = Tiomersal (UK). Compuesto mercurial orgánico
50% ETIL-mercurio + tiosalicilato sódico.
- Utilizado en vacunas desde 1930
- Conservante más utilizado en vacunas → vial multidosis

| | ETILMERCURIO | METILMERCURIO |
|----------------------------------|---|--|
| Vida media | 3.7- 7 días (2m =6m → no acumulación) | 20-70 días (lipofilia) |
| Biodisponibilidad y distribución | Higado, bazo, riñon, piel, SNC. Pelo y GR = 10x plasma (5%) | Atraviesa placenta. Acumulación 5% plasma, 10% SNC. Pelo y GR = 20x plasma |
| Neurotoxicidad | 1000-2000 mcg/L | 200 mcg/L |
| | Conservante en vacunas | Pescado (atún), amalgamas dentales, silos , fumigación campos |

Thimerosal. ¿Efecto acumulativo?

Objetivo: Evaluar vida media ($V^{1/2}$) plasmática de mercurio luego de vacunación de prematuros (RN ≥ 32 y < 37 semanas de gestación) con peso al nacer ≥ 2000 - < 3000 gr.

→ Estudio prospectivo observacional
12/2005-10/2006. Muestras de Sangre, MF y orina prevacunación a 12hs y a 30 días post-vacunación. N =72 RN prem.



| | | Days Post Vac | | | | | | |
|------------------|--------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 5 | 11 | 30 |
| Body Weight (kg) | N | 72 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 2.4 | 2.3 | 2.3 | 2.6 | 2.2 | 2.3 | 3.2 |
| | SD | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.5 |
| | Min | 1.8 | 2.1 | 2.0 | 2.0 | 1.8 | 1.9 | 2.4 |
| | Max | 3.0 | 2.6 | 2.8 | 2.9 | 2.7 | 2.9 | 3.8 |
| Blood Hg (ng/mL) | N | 68 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 0.6 | 3.2 | 3.6 | 2.3 | 2.4 | 1.8 | 0.4 |
| | SD | 0.7 | 1.6 | 2.1 | 1.0 | 1.4 | 0.9 | 0.3 |
| | Min | 0.1 | 1.5 | 1.4 | 1.2 | 0.6 | 0.8 | 0.1 |
| | Q1 | 0.2 | 2.2 | 2.0 | 1.4 | 1.3 | 1.0 | 0.2 |
| | Median | 0.4 | 2.7 | 2.6 | 2.3 | 2.2 | 1.7 | 0.3 |
| | Q3 | 0.8 | 3.9 | 6.0 | 2.9 | 3.6 | 2.9 | 0.6 |
| Max | 4.5 | 6.9 | 7.6 | 4.1 | 4.6 | 3.0 | 1.3 | |

Conclusiones: $V^{1/2}$ pl. etilmercurio de las vacunas IM en RN prematuros es sustancialmente más corta (4.79-6.3) que metilmercurio VO en adultos.

Limitaciones: Sobreestimación de los niveles de mercurio dado que los RN tenían niveles metil-mercurio pre-vacunación por pasaje trasplacentario

Fuente: Pichichero, ME, Gentile A et al. **Mercury Levels in Premature and Low Birth Weight Newborns after Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines.** *J Pediatr.* 2009 October ; 155(4): 495-499. **Mercury Levels in Newborns and Infants After Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines.** PEDIATRICS , 0031-4005;

Timerosal ¿Efecto acumulativo?

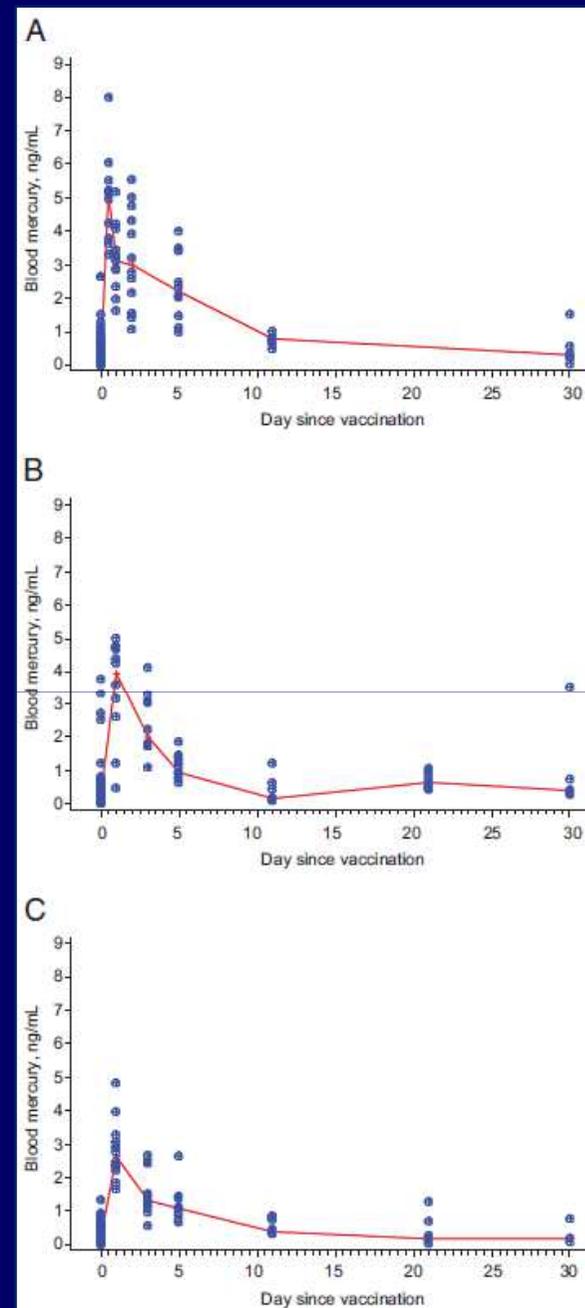
Objetivo: Evaluar vida media ($V^{1/2}$) plasmática de mercurio luego de vacunación .

→ Estudio prospectivo observacional 12/2005-10/2006.
Muestras de Sangre, MF y orina prevacunación a 12hs y a 30 días post-vacunación. N =216 niños (72 RN, 72 2 meses, 72 6 meses)

Resultados: $V^{1/2}$ pl. etilmercurio de las vacunas IM es 3.7 días en RN, 2.0 a 2 meses y 2.2 a 6 meses Al 10° día niveles en línea de base El aumento en MF sugiere su eliminación.

Conclusiones:

Las guías de exposición basadas en metilmercurio VO no deben ser aplicables a los niños.
No efecto acumulativo



Fuente: Pichichero, ME, Gentile A et al. Mercury Levels in Newborns and Infants After Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines. PEDIATRICS. 0031-4005.

Seguridad: Autismo

Prevalencia estimada de **autismo 21,6/10000** niños
(95%CI, 16,5-27,8/10000)

Máxima incidencia, cohorte nacida en 1998 (cohorte libre de vacunas con contenido de timerosal)

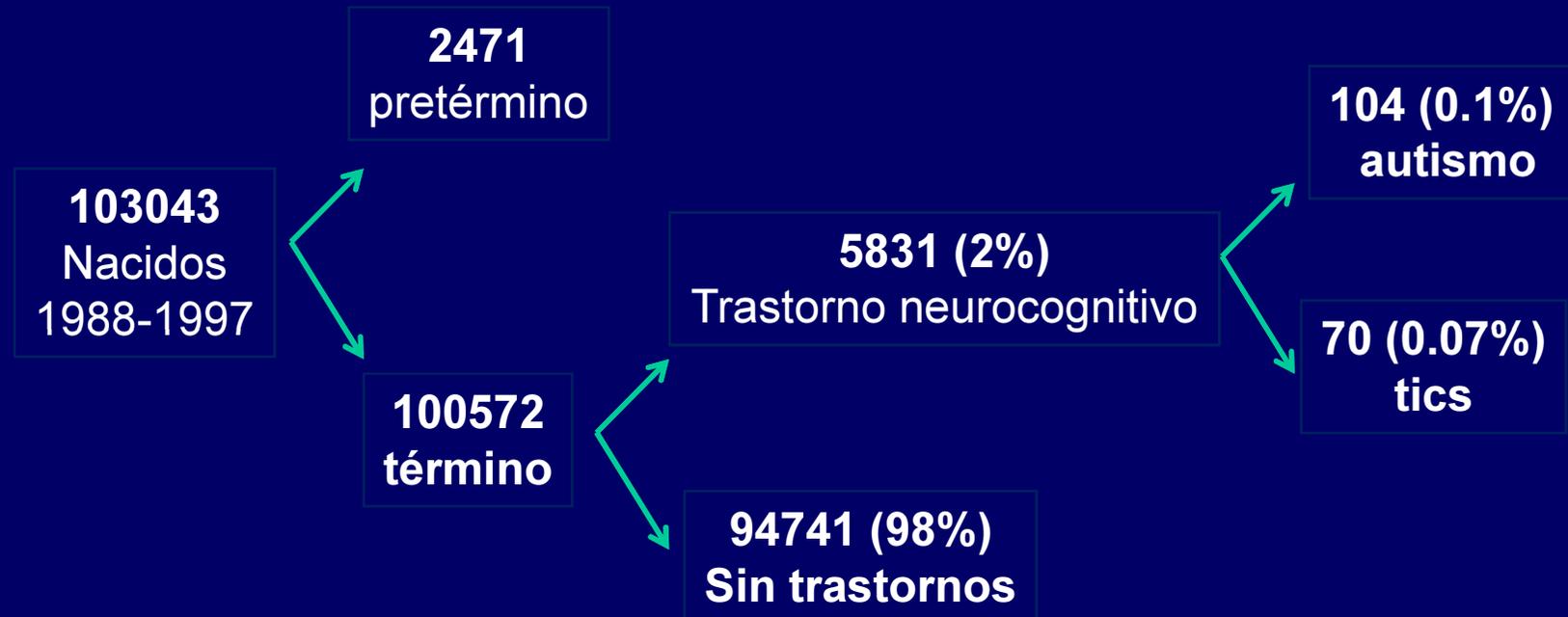
Trastornos cognitivos del desarrollo:

| Cohorte | Vacunas libre timerosal (sólo trazas) Cohorte 1998 | Vacunas con alto contenido timerosal |
|-------------|--|--|
| prevalencia | 82,7 /10.000; 95% CI, 62,0–108/10.000 | 59,5 /10.000 95% CI, 49,6–70,8/10000; OR 1.39 95% CI, 1.01–1.92; p < 0.05 |

Fuente: Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunization. *Pediatrics* 2006;118:e139-e150.

Seguridad.

Estudio cohorte retrospectivo UK



Prevalencia estimada de **autismo**
21,6/10000 niños
(95%CI, 16,5-27,8/10000)

**No Asociación
con autismo**

Fuente: Andrews N, Miller E, Grant A, et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. Pediatrics 2004;114:584- 591.

Seguridad. Postura OMS - GACVS

- CDC, FDA y AAP en 1999 indican reducir o retirar el timerosal como conservante de las vacunas administradas en la infancia. Se implementa medida en 2001.
- 2002-2008 revisión estudios farmacocinéticos, evidencia de Vida media corta (3–7 días), y excreción en MF sin acumulación.
- **GAVCS** 6-7/06/2012:
 - Estudios de toxicidad en animales y humanos demuestran que los niveles de etilmercurio en sangre/SNC no alcanzan niveles tóxicos, por lo que **NO ES PLAUSIBLE ASOCIACIÓN AL MOMENTO**
 - El Timerosal continúa siendo el preservante que permite a millones de personas acceder a la vacunación

NO hay asociación demostrada con autismo
o trastornos neurológicos
(aún en RNBP)

Eventos:
leves, comunes y
esperados
frente a los
graves y excepcionales

Reacciones vacunales Leves o moderadas (frecuentes)

| Vacuna | Reacción local (Dolor, tumefacción, enrojecimiento) | Fiebre | Irritabilidad, malestar y síntomas no específicos |
|-------------|--|------------------------------|---|
| BCG | 90-95% | — | — |
| Hib | 5-15% | 2-10% | — |
| Hepatitis B | Hasta 30% en adultos Hasta 5% en niños | 1-6% | 1-6 % |
| Sarampión | Hasta 10% | 5 - 15% | Hasta 5% |
| Sabín | Ninguna | Menos de 1% | Menos de 1% (diarrea , cefalea y dolores musculares) |
| Tétanos | Hasta 10% (las tasas aumentan de un 55 al 85% con dosis de refuerzo) | Hasta 10% | Hasta 25% |
| DTP dpTa | Hasta 50% Tasas más bajas | Hasta 50% Tasas más bajas | Hasta 60% Tasas más bajas |

Que Monitorear? Que Investigar?

- ✓ **Eventos serios;**
 - **Requieren Hospitalización**
 - **Ponen en riesgo la vida**
 - **Discapacidad**
 - **Fatales**
- ✓ **Rumores;**
- ✓ **Eventos que ocurren en grupos de personas;**
- ✓ **Eventos relacionados con el programa.**

Que Investigar?

Todo rumor debe ser investigado



Reacciones vacunales graves (poco frecuentes)

| Vacuna | Reacción | Tiempo en que aparece | Tasas 1.000.000 |
|-----------------|--|--|--|
| BCG | Linfadenitis supurativa | 2-6 meses | 100-1.000 |
| | Osteítis (Becegeítis) | 1-12 meses | 1-700 |
| | "Becegeítis" diseminada | 1-12 meses | 2 |
| Hepatitis B | anafilaxia | horas | 1-2 |
| SRP | Convulsiones febriles | 5-12 días | 333 |
| | Encefalitis | 7-15 días | 1 |
| | Trombocitopenia | 15-35 días | 33 |
| | Reacción anafiláctica | 0-1 h | 1-50 |
| Fiebre amarilla | Encefalitis | 7-12 días | 500-4.000 en lactantes < de 6 meses |
| | Reacción anafiláctica | 0-1 h | |
| | Enfermedad neurotrópica | 30 días | 5-20 |
| | Enfermedad viscerotrópica | primovacunación 2-5 días primovacunación | 4-6 (letalidad 6%) 3-5 (letalidad 60%) |
| OPV Sabin | Poliomelitis parálitica relacionada con la vacuna (PPRV) | 4-30 días | 1º dosis 0,4 Dosis posteriores 0,16 Contactos 0,14 |
| DPT | Llanto persistente > 3 hs | 0 - 1 día | 1.000-60.000 |
| | Convulsiones | 0 - 1 día | 570 |
| | Episodio de hipotonía e hiporespuesta | 0 - 1 día | 570 |
| | Anafilaxia | 0 - 1 h | 20 |
| | | '' | |

Investigación de eventos severos

La investigación debe realizarse <24 horas

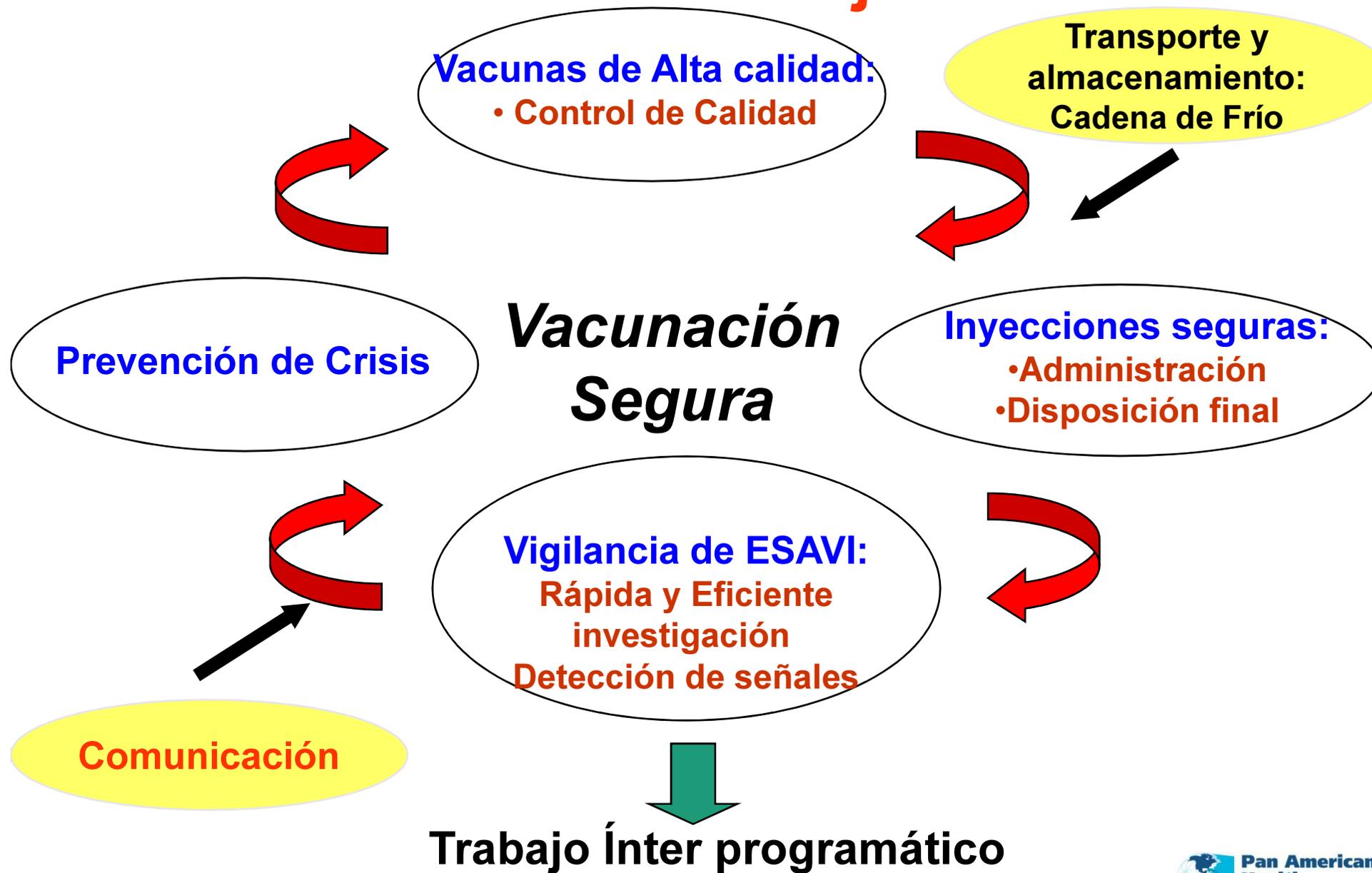
- **Historia Clínica**
- **Reporte de Autopsia**
- **Historia vacunal: tipo de vacuna usada y fecha de la ultima dosis**
- **Identificación de la vacuna y jeringas usadas**
- **Revisión de aspectos operativos del programa**
- **Determinar si el evento reportado es un incidente aislado o si hay otros casos asociados.**

Conclusiones de la Investigación

- El evento definitivamente no está relacionado con la vacunación
- El evento está relacionado a la vacunación
 - Relacionado al Programa
 - Relacionado a la Vacuna
- La investigación no es concluyente

Comunicación de los resultados oportunamente

Áreas de Trabajo



Causalidad

- La evaluación de un caso requiere un juicio acerca de su posible relación de causalidad con el factor de riesgo

Señal

Conjunto de datos que conforman la hipótesis de una posible relación causal entre un efecto adverso y un medicamento, cuando previamente esa relación era desconocida.



Gestionar una señal

- Comparar el número de casos observado con el número de casos esperado.
- Descartar notificación selectiva.
- Procedencia-origen de las notificaciones: un solo notificador? Un solo centro?

Gestionar una señal

- ✓ Validación de los casos.
Recuperación de la siguiente información esencial: características del paciente, condiciones del tratamiento, características de la reacción: validación del diagnóstico
- ✓ Evaluación individual de los casos: secuencia temporal, conocimiento previo de la reacción o de su patrón clínico o biológico, efecto de la retirada, efecto de la reexposición, causas alternativas, exploraciones complementarias, factores contributivos.

Gestionar una señal

- ✓ Análisis de la distribución de los casos en el tiempo y tiempo del medicamento en el mercado.
- ✓ Revisión y análisis de toda la información disponible para el fármaco: mecanismo de acción, efectos indeseados, resultados de estudios experimentales, resultados de estudios observacionales en el caso de que los haya. Comparación de toda esta información con la de otros fármacos del mismo grupo.

Gestionar una señal

- ✓ Bases de datos de notificación espontánea de otros países o de Uppsala: búsqueda de casos similares en otras bases de datos de notificación espontánea (otros países, base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS).
- ✓ Comparación con otros fármacos del mismo grupo.
- ✓ Estimación de la población expuesta: datos de consumo

Idealmente, la evaluación de señales procedentes de SNE requeriría la realización de estudios epidemiológicos

CASO CLÍNICO: NEURITIS ÓPTICA (NO) Y ASOCIACIÓN TEMPORAL CON VACUNA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

Mediante el sistema de vigilancia epidemiológica de Efectos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) se detectó un caso hospitalizado de una niña de 11 años, que el 7 de abril de 2013 comienza con disminución de la visión y dolor ocular izquierdo. El paciente había recibido la primera dosis de la vacuna bivalente del VPH el día 23 de marzo de 2013. Una vez informado el caso al Ministerio de Salud de Argentina se realizó el análisis de causalidad institucional.

Nolte María F, Giglio Norberto, Castellano Vanesa E, Mazzola Anselmo M, Lamy Patricia, Gentile Angela.

División Promoción y Protección de la Salud, Inmunizaciones. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

CASO CLÍNICO: NEURITIS ÓPTICA (NO) Y ASOCIACIÓN TEMPORAL CON VACUNA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

CASO CLÍNICO

Niña de 11 años, con obesidad grado 1. Consulta por disminución de la agudeza visual, asimétrica y gradual de 7 días de evolución.

Sin antecedentes de eventos infecciosos ni exposición a tóxicos.

Recibió la 3ª dosis de vacuna VPH 21 días previos al inicio de los síntomas.

Examen físico: visión luz y anormalidad de la visión de los colores en ojo izquierdo.

Fondo de ojo: papilas de bordes difusos en ojo izquierdo.

Estudios Realizados:

Potenciales evocados visuales : anormalidad de la conducción de la vía óptica izquierda.

RMN de cerebro y médula espinal completa : normal.

Estudio de LCR: citoquímico normal, cultivo negativo, bandas oligoclonales negativas.

Serologías: Hepatitis B, hepatitis C y HIV negativos.

Dosaje de anticuerpos anti acuaporina 4 (Ig G NMO): positivos

Tratamiento: Pulsos de metilprednisona (30mg/k/d) por 5 días con escasa respuesta, posteriormente Gammaglobulina hiperinmune 0,4 gr/k/d por 5 días con respuesta positiva. Alta con metilprednisolona en descenso y Azatioprina.

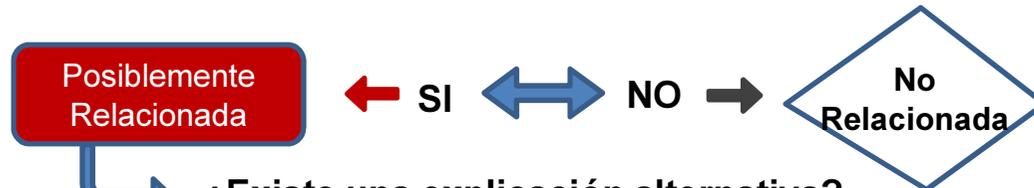
Evolución: Recuperación *ad integrum* de la agudeza visual. Sin recaídas (10 meses de seguimiento). Tratamiento con Azatioprina (50 mg/d) en plan de suspensión.

CASO CLÍNICO: NEURITIS ÓPTICA (NO) Y ASOCIACIÓN TEMPORAL CON VACUNA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

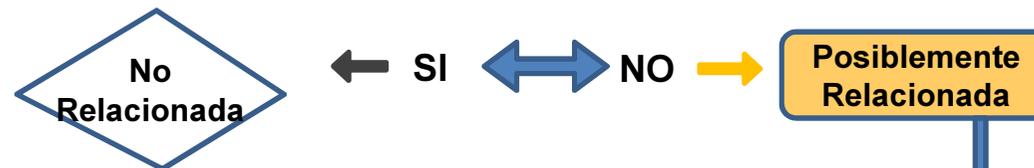
Análisis de causalidad

Bibliografía

¿Tiene asociación temporal con la administración?



¿Existe una explicación alternativa?



¿Ha sido previamente observada con este tipo de producto?



¿Ha sido varias veces reportada en la literatura para este tipo de formulación?



- Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelinoligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *Journal of Neuroinflammation* 2011, 8:184
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *NEUROLOGY* 66 May (2 of 2) 2006
- Vaishnav RA, Liu R, Chapman J, et al. Aquaporin 4 molecular mimicry and implications for neuromyelitis optica. *Journal of Neuroimmunology* 260 (2013) 92–98.
- DiMario FJ, Hajjar M and Ciesielski T. A 16-Year-Old Girl With Bilateral Visual Loss and Left Hemiparesis Following an Immunization Against HPV. *J Child Neurol* 2010 25: 321
- Menge T, Cree B, Saleh A, et al. Neuromyelitis optica following humanpapillomavirus vaccination. *Neurology* 79 July 17, 2012.
- Stübgen J P. A literature review on optic neuritis following vaccination against virus infections, August 2013, 990-7.

Fuente: Peña MA, Valera R, Mirabal M, et al. Propuesta de un algoritmo para evaluar la causalidad de eventos adversos en los Ensayos Clínicos de Vacunas. *VacciMonitor* 2008; Año 17 No. 3

Nolte María F, Giglio Norberto, Castellano Vanesa E, Mazzola Anselmo M, Lamy Patricia, Gentile Angela. División Promoción y Protección de la Salud, Inmunizaciones. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

CASO CLÍNICO: NEURITIS ÓPTICA (NO) Y ASOCIACIÓN TEMPORAL CON VACUNA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

- La presencia de IgG NMO confirma el diagnóstico de Enfermedad de Devic por lo que resulta poco probable la asociación causal entre el ESAVI y la vacuna del VPH.
- La farmacovigilancia de las nuevas vacunas resulta cruciales para evaluar la seguridad de las mismas a largo plazo.

Nolte María F, Giglio Norberto, Castellano Vanesa E, Mazzola Anselmo M, Lamy Patricia, Gentile Angela.

División Promoción y Protección de la Salud, Inmunizaciones. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

SITUACIÓN BASAL DE LA INVAGINACIÓN INTESTINAL, PREVIA A LA INCORPORACIÓN DE LA VACUNA PARA ROTAVIRUS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ (HNRG) DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

- Estudio descriptivo retrospectivo de revisión de sistemas de registro y de historias clínicas.
- Fueron incluidos todos los niños con diagnóstico de invaginación intestinal (ICD 10 K56.1) atendidos en el HNRG entre el 01/01/2009 al 31/12/2013.
- Se describieron las características clínicas y epidemiológicas de la población.
- Se realizó el cálculo de tasa de incidencia anual en términos de hospitalizaciones/egresos hospitalarios x 1000.

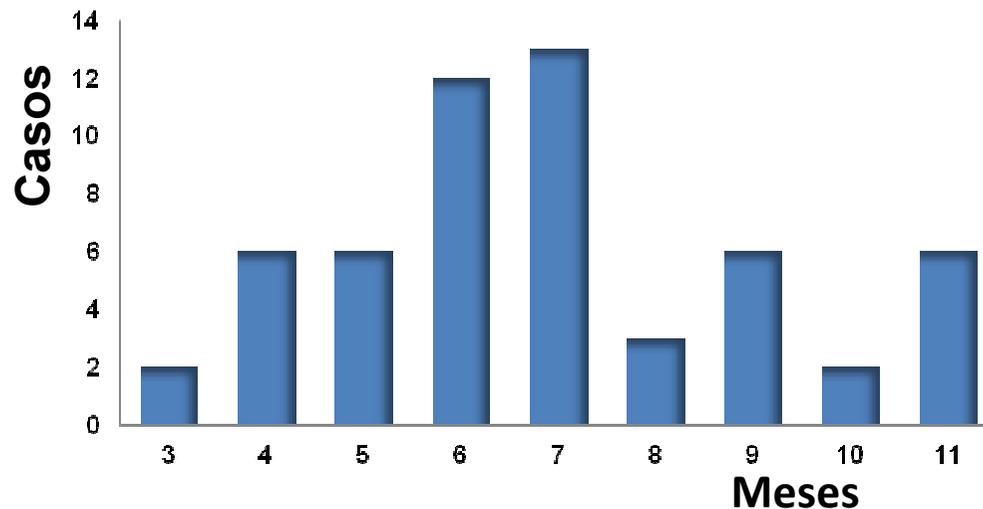
Castellano Vanesa E, Giglio Norberto, Lamy Patricia, Nolte María F, Gentile Angela. División Promoción y Protección de la Salud, Inmunizaciones. HNRG.

SITUACIÓN BASAL DE LA INVAGINACIÓN INTESTINAL, PREVIA A LA INCORPORACIÓN DE LA VACUNA PARA ROTAVIRUS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ (HNRG) DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Características de la población. N = 56

| | | |
|------|---------------------|--------------|
| Edad | Mediana = 7m (3-11) | |
| Sexo | Femenino | n:29 (51,8%) |

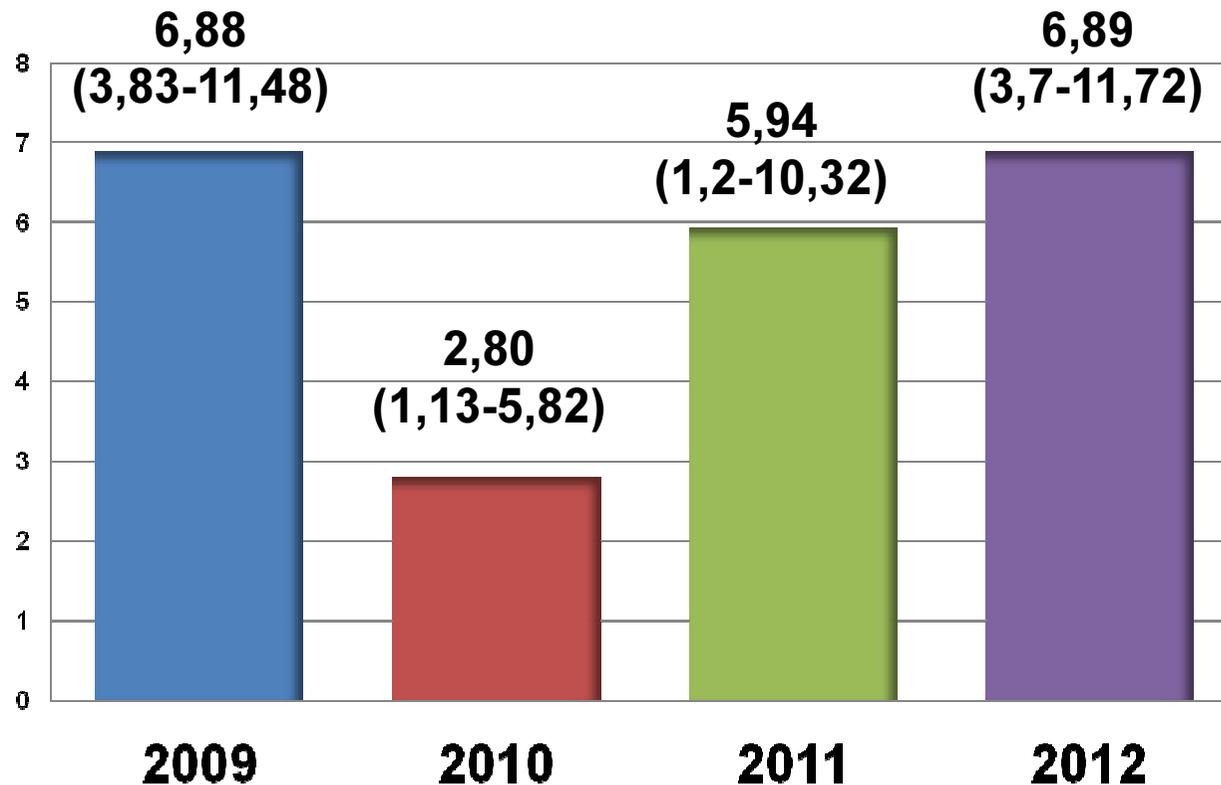
Frecuencia de edad.



Castellano Vanesa E, Giglio Norberto, Lamy Patricia, Nolte María F, Gentile Angela.
División Promoción y Protección de la Salud, Inmunizaciones. HNRG.

SITUACIÓN BASAL DE LA INVAGINACIÓN INTESTINAL, PREVIA A LA INCORPORACIÓN DE LA VACUNA PARA ROTAVIRUS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ (HNRG) DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Tasa de Incidencia anual de invaginación
(hospitalizaciones/egresos hospitalarios x 1000).



Castellano Vanesa E, Giglio Norberto, Lamy Patricia, Nolte María F, Gentile Angela.
División Promoción y Protección de la Salud, Inmunizaciones. HNRG.

Campañas de vacunación

Aparente incremento de eventos adversos:

- **Gran numero de dosis administradas en un corto periodo de tiempo**
- **Personal adicional, no suficientemente entrenado, sometido a presión.**
- **Vacunación de otros grupos etáreos**
- **Difusión de rumores**
- **suministros manejados en situación de riesgo**

Se debe implementar estrategias para reducir eventos adversos durante las campañas

Caso estudiado en el marco de la Campaña con Doble viral, Catamarca, 2002.

- Paciente de 34 meses de edad con antecedentes de desnutrición y BOR.
- Vacunacion con vacuna Doble viral en campaña
- **DIAGNOSTICO PRESUNTIVO: ESAVI SEGUIDA DE MUERTE**
- **DIAGNOSTICO DEFINITIVO: MUERTE NO ASOCIADA A LA VACUNA.**
- **PRACTICAS PARAMEDICAS**

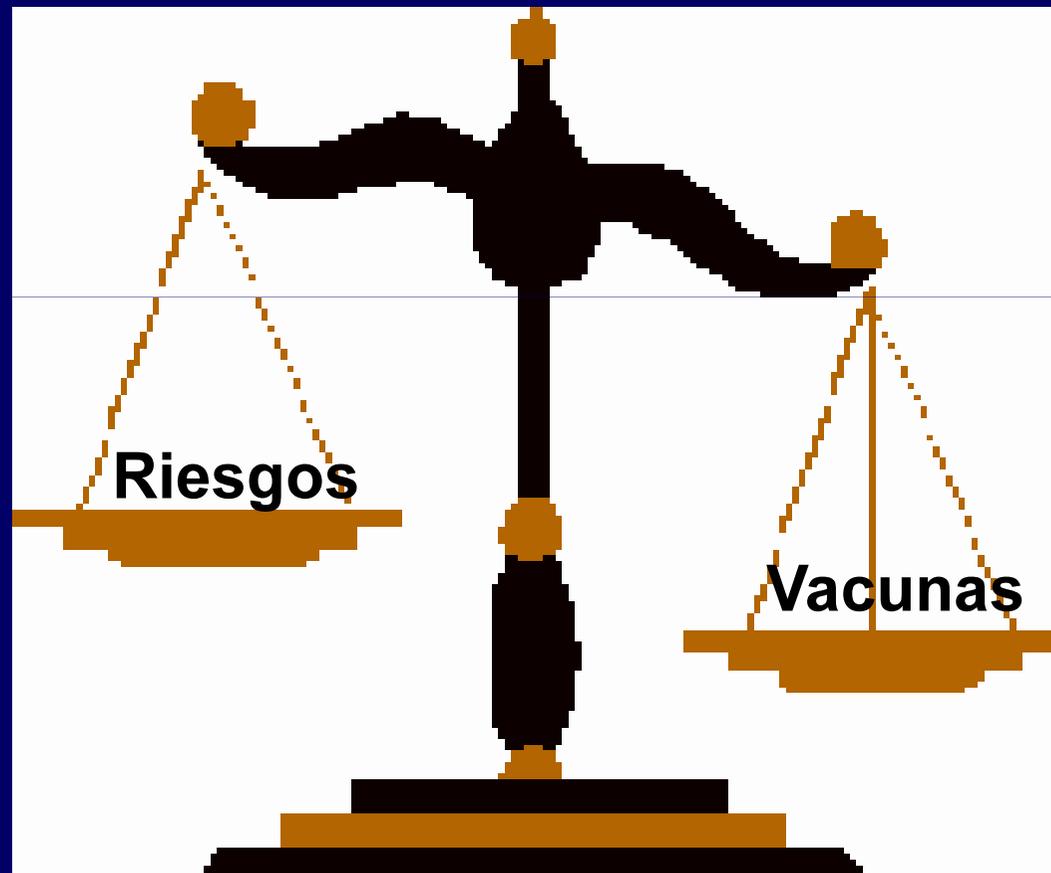
Estrategias para reducir eventos adversos durante las campañas

- **Capacitación para evitar los errores programáticos**
- **Seleccionar el equipo y materiales; adecuados y uniformes**
- **Almacenamiento de las jeringas, los diluyentes y la vacuna**
- **Observar la vacunación en la práctica y tomar medidas correctivas en la supervisión**
- **Formar al personal para dar respuesta correcta a los eventos adversos**
- **Decidir sobre las contraindicaciones**

Conclusiones

- Es importante entender el perfil de seguridad de las vacunas más usadas
- El perfil de seguridad de las vacunas depende de los factores de riesgo de la persona a vacunar.
- El sistema de registro de ESAVI debe identificar los eventos prioritarios a ser reportados.
- Es importante entender los posibles mecanismos, tratamiento y las medidas de prevención de las reacciones vaccinales.

*Los beneficios de la vacunación
son mayores que los los riesgos*



GRACIAS !!!