



Editorial

Organización y coordinación

QF. Adíela Saldaña Vidal, M. Sc.

Sección Farmacovigilancia de Vacunas SDFV-ISP

QF. María Alejandra Rodríguez Galán, M. Sc.

Sección Farmacovigilancia de Vacunas SDFV-ISP

QF. Camila González Vásquez

Sección Farmacovigilancia de Vacunas SDFV-ISP

Comité Editorial

QF. María Francisca Aldunate González

Sección Información de Medicamentos SDFV-ISP

QF. Carmen Gloria Lobos Saldías

Sección Información de Medicamentos SDFV-ISP

QF. María Vega Vega

Sección Información de Medicamentos SDFV-ISP

QF. Adíela Saldaña Vidal, M. Sc.

Sección Farmacovigilancia de Vacunas SDFV-ISP

Con la colaboración de

QF. Juan Roldán Saelzer PhD, SDFV-ISP

Dra. Cecilia González, PNI-MINSAL

E.U. Daniela Espinoza, PNI-MINSAL

Dr. Rodrigo Vásquez De Kartzow, SOCHIPE

Gráfica y diagramación

Luis Nuñez, Diseñador en comunicación Visual

Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional ISP

Abreviaturas

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile

MINSAL: Ministerio de Salud de Chile

PNI: Programa Nacional de Inmunizaciones

SDFV: Subdepartamento Farmacovigilancia

SOCHIPE: Sociedad Chilena de Pediatría

Instituto de Salud Pública de Chile
 Marathon #1000, Ñuñoa, Santiago
infomedicamentos@ispch.cl

Estimados lectores:

La 17va edición del Boletín de Farmacovigilancia aborda, en este número especial, la vigilancia de vacunas, con el objetivo de entregar una retroalimentación a todos los funcionarios del área de la salud que día a día se desempeñan en los vacunatorios del país, y establecimientos de salud en general, además de acercar a los funcionarios de la salud, información confiable sobre seguridad de vacunas, con los temas que se desarrollan en las diferentes secciones que componen este número.

La sección Recuerda entrega elementos para una vacunación segura, basada en la adopción de acciones preventivas y el reporte de errores programáticos, procurando, de esta manera, maximizar los beneficios de la vacunación y garantizar la correcta utilización de vacunas, a modo de mantener su eficacia, seguridad y calidad.

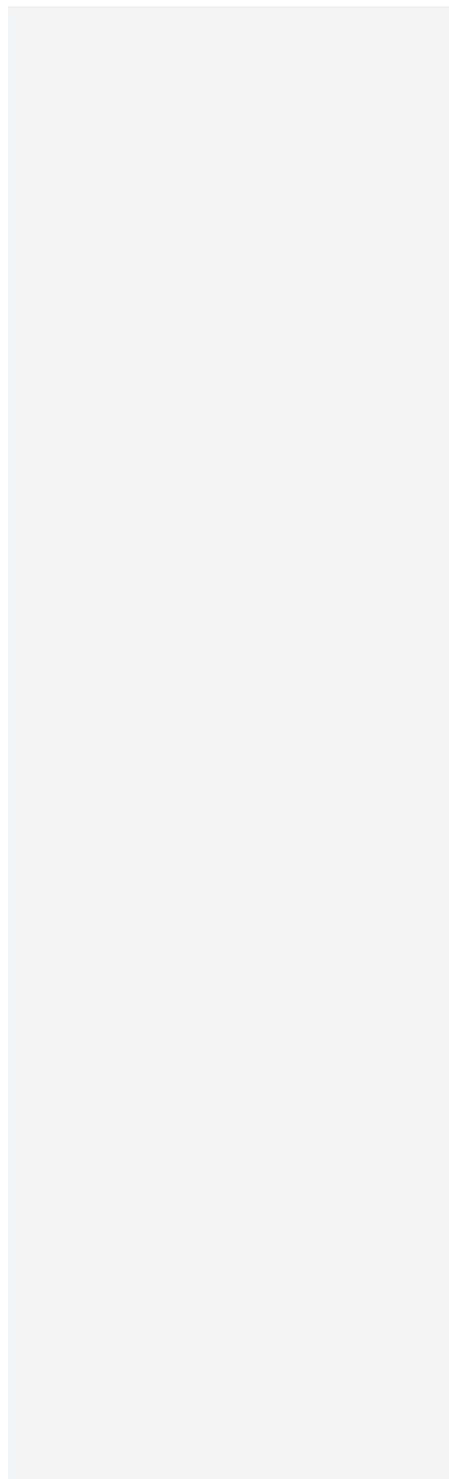
Debido a la importancia que tiene la vacunación contra la influenza estacional, la sección Ten Presente, entrega una revisión sobre los beneficios de dicha vacunación, explicando su relevancia, población objetivo, formulaciones y posibles complicaciones, asociadas tanto a la enfermedad como tal, como a la vacuna.

Dentro de la sección Vigilancia de Vacunas se prepararon dos artículos. El primero de ellos, realiza una revisión de la evidencia científica en la utilización de paracetamol de manera profiláctica y/o postvacunal y sus efectos en la Inmunidad. El segundo, explica los factores involucrados en la generación de reacciones anafilácticas asociadas a la inmunización, para reforzar el reconocimiento de los pacientes susceptibles y la notificación de estos eventos, para continuar fortaleciendo el sistema de vigilancia de eventos adversos asociados a vacunación o inmunización y aumentar la confianza de las personas en la seguridad de las vacunas utilizadas en el país.

Por último, queremos compartir con ustedes algunas actividades relacionadas en nuestra sección Noticias. Durante abril se celebró la Semana de la Inmunización, instaurada por la Asamblea Mundial de la Salud, con el lema “Las vacunas funcionan para todos”, con el fin de destacar el valor de las vacunas en la salud de las personas, la importancia de la inmunización sistemática en los sistemas de salud y la necesidad de impulsar el progreso en asuntos de inmunización. Dentro de las actividades de capacitación realizadas por el Subdepartamento Farmacovigilancia, se destaca la participación en una nueva versión de las jornadas regionales de “Actualización del Programa Nacional de Inmunizaciones”, de la región de Aysén, realizada en marzo de 2020.

Les recordamos que estamos abiertos a recibir sugerencias o comentarios para mejorar nuestro boletín y/o incluir temas de interés. Les deseamos una buena lectura.

■ *Comité editorial*





Vacunación Segura: Maximizando los Beneficios de la Vacunación, a través de las Acciones Preventivas y del Reporte de Errores Programáticos

*Autora: Q.F. Camila González Vásquez.
Revisoras: Dra. Cecilia González y E.U. Daniela Espinoza.*

La prevención de las enfermedades infecciosas mediante la vacunación es una de las intervenciones sanitarias que se reconoce como más efectivas y costo/efectivas en salud pública, después de la potabilización del agua. La Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que la vacunación evita, anualmente, entre 2 y 3 millones de muertes en el mundo. Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, durante el proceso de la administración de las vacunas pueden producirse errores. Cuando estos errores se relacionan directamente con un desvío de los aspectos operativos del programa de inmunización, reciben el nombre de “Error Programático” (EPRO). Estos son producidos por un error humano en cualquier punto del proceso: recepción, almacenamiento, conservación, distribución, manipulación, preparación o administración de la vacuna o inmunoglobulina, y se incluye también la capacitación del equipo vacunador. Por lo tanto, son eventos de carácter prevenible¹, en la medida en que se cumpla con las normativas, procedimientos y protocolos vigentes, y se realice capacitación al personal. No obstante, hay ocasiones en que estos eventos pueden generar algún tipo de daño en el paciente, por lo que es primordial prevenir su ocurrencia.

La vacunación segura es un enfoque fundamental para la prevención de los EPRO y constituye un componente prioritario de los programas de inmunización, maximizando los beneficios en la población vacunada, ya que procura garantizar la utilización de vacunas eficaces, seguras y de calidad². Para su cumplimiento, es fundamental la revisión y supervisión de todos los procedimientos que involucra el proceso de vacunación, como, por ejemplo: cadena de frío, administración de vacunas o inmunoglobulinas, cumplimiento de los “6 correctos”, eliminación de los residuos y documentación de las vacunaciones, además de un plan de capacitación del personal en cada uno de los componentes del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI).

En la Tabla 1, extraída de un texto de OPS, se muestran algunos errores programáticos y sus posibles consecuencias clínicas en el paciente, evidenciando la importancia de evitar su ocurrencia².

Tabla 1:
Errores programáticos y sus posibles consecuencias.²

Error programático	Consecuencias
<p><u>Inyección no estéril:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reutilización de una jeringa o aguja descartables. • Esterilización inadecuada de una jeringa o aguja. • Utilización de vacuna o diluyente contaminados. • Uso de vacunas liofilizadas por más tiempo del indicado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección, tal como absceso localizado en el sitio de la inyección, sepsis, síndrome de choque tóxico o muerte. • Infección transmitida por la sangre como hepatitis o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
<p><u>Error de reconstitución:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Agitación indebida o insuficiente. • Reconstitución con el diluyente incorrecto. • Reemplazo de la vacuna o el diluyente por un fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso local por agitación indebida. • Evento adverso asociado al fármaco administrado erróneamente; por ejemplo, insulina. • Muerte. • Ineficacia de la vacuna.
<p><u>Inyección en el lugar equivocado:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de la vacuna BCG por vía subcutánea. • Aplicación demasiado superficial de la vacuna DTP/DT/TT. • Inyección en el glúteo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción o absceso local. • Probable lesión del nervio ciático en lactantes por inyección en el glúteo.
<p>Transporte o almacenamiento incorrecto de la vacuna:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción local por la vacuna congelada. • Ineficacia de la vacuna.
<p>Inobservancia de las contraindicaciones:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción grave en el paciente que sería evitable al respetar las contraindicaciones.

En los periodos de vacunación masiva, como, por ejemplo, durante las campañas de vacunación, existe mayor posibilidad de EPRO¹, asociados al mayor número de dosis administradas como también a la capacitación del personal en los procesos masivos, por lo que, para evitarlos, es fundamental el cumplimiento de los lineamientos y procedimientos operativos que indica el Ministerio de Salud (MINSAL) en la “Norma general técnica sobre procedimientos operativos estandarizados para asegurar la calidad en la ejecución del PNI”³.

A continuación, se describen dos ejemplos de errores programáticos que han sido publicados por medios internacionales. El primero de ellos ocurrido en Cuba, y que generó consecuencias nefastas en los pacientes afectados. El segundo, en Brasil, en el cual hubo un potencial daño. Estos casos nos recuerdan la importancia de seguir los lineamientos establecidos en la inmunización y de mantener una política de educación continua para el personal vacunador:

- En octubre de 2019, en Cuba, se diagnosticó Síndrome de Shock Tóxico por la bacteria *Staphylococcus aureus* en tres niñas de un año de edad, posterior a la inmunización con la vacuna sarampión, rubéola y parotiditis. Esto se produjo debido a transgresiones de las normas establecidas en la vacunación, consistentes en negligencia, durante los procesos de conservación, preparación, manipulación y exposición del vial utilizado^{6,7}. Una de las niñas afectadas falleció producto del shock tóxico, y las otras dos pacientes fueron hospitalizadas, alcanzando posteriormente una recuperación total. Durante la investigación, se analizó el lote de la vacuna administrada y se descartó que el evento se hubiera debido a propiedades intrínsecas o de calidad de la vacuna, demostrándose que la causa fue la transgresión de las normas establecidas en la vacunación.^{4,5}
- El año 2016, en Brasil, se recibieron informes sobre el intercambio del frasco de la vacuna contra la influenza, por insulina al momento de la administración. Este error se produjo debido a la semejanza

entre los frascos. Si bien, no se tiene información de eventuales consecuencias que hayan experimentado los pacientes, la administración de insulina puede producir una hipoglicemia grave que, si no se trata de manera inmediata, puede producir convulsiones, e incluso coma y daños cerebrales.⁶

Los casos descritos demuestran que los errores programáticos no son solamente situaciones que teóricamente se pueden producir como consecuencia de un descuido, sino que son una realidad plausible y concreta que se puede traducir en consecuencias negativas para los pacientes.

A continuación, se enfatiza la importancia de implementar acciones preventivas para maximizar los beneficios de la vacunación, además de recordar a los equipos de salud el cumplimiento de las normativas vigentes para una vacunación segura, emanadas del Departamento de Inmunizaciones del MINSAL, lo que incluye la revisión de múltiples aspectos, señalados en la tabla 2⁷.

En Chile, la entidad encargada de entregar los lineamientos para el manejo, notificación y prevención de los EPRO es el Departamento de Inmunizaciones del MINSAL, mientras que el Instituto de Salud Pú-

blica es el encargado de la vigilancia de EPRO que conduzcan a daño en el paciente.

Para contribuir al conocimiento de los EPRO, sus causas, y las formas de prevenirlos, es importante que los profesionales de la salud comprendan la importancia de cumplir con notificar los errores programáticos, y hacer el seguimiento, evaluación, y cierre de caso, en las instancias correspondientes, además de evaluar las razones de su ocurrencia, e implementar medidas correctivas, que puedan, en un futuro, evitar su aparición (plan de mejora).

- En el caso de EPRO que no generen daño en el paciente, éstos deben ser notificados al MINSAL mediante el sistema notificación online: <http://esavi.minsal.cl/>
- En el caso de EPRO que generen daño en el paciente, éstos deben ser notificados al ISP, mediante alguno de los medios especificados en el siguiente enlace: [http://www.ispch.cl/anamed /farmacovigilancia/nram/farmacovigilancia_vacunas/comonotificaresavi](http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/farmacovigilancia_vacunas/comonotificaresavi)

Tabla 2:
 recomendaciones de vacunación segura realizadas PNI-MINSAL⁷

Acción preventiva	¿Cómo actuar?
Confirmar la identidad de la persona a vacunar.	A través de forma verbal, carnet de identidad, carnet de control u otro medio verificador confiable.
Confirmar que la persona no ha sido vacunada previamente.	Revisar el sistema en línea antes de la vacunación.
Leer atentamente el folleto de la vacuna y verificar que no existen contraindicaciones para administrar la vacuna.	Hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, como trazas de huevo (ovoalbúmina, proteína de ave), gentamicina, entre otros. Verificar otras posibles contraindicaciones para el paciente en particular.
Chequear los 6 correctos.	Paciente correcto Edad correcta Vacuna correcta Dosis correcta Vía correcta Registro correcto
Revisar la fecha de vencimiento y aspecto físico de la vacuna.	Recordar que, si aparece mes/año, el vencimiento es el último día de ese mes. Revisar coloración y eventual presencia de cuerpo extraño.
Conservar cadena de frío.	En caso de pérdida de cadena de frío, se debe notificar al MINSAL, según Resolución exenta N°317/2014, para recibir lineamientos desde el nivel central.
Informar a los padres o tutores del niño o niña acerca de los posibles efectos adversos después de la vacunación.	Entregar información en base a lo que indica el folleto y a lo indicado por el nivel central. Orientar sobre cómo actuar.
Administrar la vacuna según lo establecido en la norma técnica vigente.	Revisar "Normativa general técnica sobre POE para asegurar la calidad en la ejecución del PNI", Resolución Exenta N° 973/2010. Procedimiento código 03-004 "Manipulación y administración de vacunas".
Registrar inmunizaciones.	Registrar correcta y oportunamente los datos de la inmunización en sistema RNI u otro acreditado para interoperar, en módulo y criterio correspondiente. Si no cuenta con conexión a internet, completar planilla manual e ingresar en RNI dentro de las 24 hrs. siguientes.
Observar al paciente al menos 30 minutos después de la vacunación.	Verificar posibles eventos adversos y entregar la atención oportuna, en caso de ser necesario. Según POE N° 973/2010, código 03-001.

REFERENCIAS:

1. Ministerio de Salud. [En línea]. Guía de Vacunación Segura. Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de ESAVI-EPRO. 2013. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Guia_de_Vacunacion%20Segura_2013_0.pdf.
2. OPS. [En línea] Salud Familiar y Comunitaria Inmunización Integral de la Familia. Vacunación Segura. Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización de la Vacuna Contra la Gripe A (H1N1) y Prevención de Crisis. Octubre 2019. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/H1N1_GuiaVigil_ESAVI_oct2009_s.pdf.
3. Norma General Técnica sobre Procedimientos Operativos Estandarizados (POE) para asegurar la calidad en la ejecución y administración de esta vacuna (RES Ex. Nº 973 del 14.10.2010).
4. Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. CECMED. [En línea]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/noticias/evento-asociado-inmunizacion-prs-cuba-vacunas-no-son-problema> [Consultada 04/12/2019].
5. Cubadebate. Cubadebate Contra el Terrorismo Mediático. [En línea]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2019/11/08/minsap-informa-resultados-de-la-investigacion-de-sucesos-asociados-a-vacunacion-con-prs/#.XefZauhKiUk> [Consultada 04/12/2019].
6. Institute for safe medication practices. Ismp-brasil. [En línea]. Disponible en: <https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/ismp-brasil-lanca-alerta-de-seguranca-sobrerisco-de-troca-de-frascos-de-vacinas/> [Consultada: 04/12/2019].
7. MINSAL. [En línea] Lineamientos Técnicos Operativos Vacuna Antiinfluenza. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/02/2018.02.16_LINEAMIENTOS-VACUNACION-INFLUENZA-2018.pdf [Consultada 23/01/2020].



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Vacuna Influenza estacional beneficio y seguridad

Autor: QF. Adiel Saldaña Vidal

Revisores: Dr. Rodrigo Vásquez De Kartzow/QF. María Francisca Aldunate González

La vacuna Influenza estacional, es un producto farmacéutico que, en los últimos 70 años, se ha administrado a cientos de millones de personas en el mundo, con el fin de prevenir las consecuencias de la influenza¹⁻³.

Para entender de mejor manera la relevancia de la inmunización contra la influenza, a continuación se resumen las principales características de dicha enfermedad, su etiología, sintomatología y complicaciones.

INFLUENZA ESTACIONAL

La influenza estacional es una infección respiratoria aguda viral, causada por el virus influenza, que circula a nivel global y se propaga fácilmente de persona a persona, a través de pequeñas gotas y aerosoles de secreciones respiratorias que producen las personas infectadas al toser, estornudar o hablar. Aunque en menos frecuencia, también es posible contraer influenza si se toca una superficie o un objeto contaminado con el virus y luego se toca la boca, la nariz o los ojos¹⁻⁴.

La infección tiene una duración aproximada de una semana y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, cefalea y malestar general importante, tos seca, dolor de garganta y rinitis, presentando complicaciones, que en los casos más graves puede llevar a generar hospitalización y muerte¹⁻³.

Hay cuatro tipos de virus influenza estacional: A, B, C y D, siendo los tipos A y B los principales virus circulantes, dado que son los que pueden llegar a causar brotes epidémicos o epidemias estacionales de la enfermedad; fuera de la estación, ocasionalmente causan algunos casos o brotes. La cepa C posee un bajo impacto en salud pública, dado que suele generar infecciones leves de baja frecuencia, y el tipo D afecta principalmente al ganado y no parece ser causa de infección o enfermedad en el ser humano¹⁻⁵.

De acuerdo con los informes de circulación de los virus respiratorios publicados por el Instituto de Salud Pública (ISP)⁶, en Chile, durante el periodo 2017-2019, se ha detectado una mayor circulación de virus Influenza, principalmente tipo A, en los meses de junio-julio, y un segundo aumento en septiembre – octubre, principalmente del tipo B.

Los grupos que presentan mayor riesgo de complicaciones, como hospitalización y muerte, tras la infección con virus Influenza, son: los adultos mayores, los niños menores de 5 años y, principalmente, los menores de 2 años, mujeres embarazadas, y personas con condiciones crónicas y/o inmunosuprimidos^{3,4}.

La edad es un factor determinante en la mortalidad; es así como, en Estados Unidos, en el periodo 1976-2007, el 90% de las muertes por influenza fueron en adultos de 65 años o más, mientras que datos en Singapur mostraron que las muertes asociadas a influenza fueron hasta 11,3 veces más probables en adultos mayores de 65 años, que en otros grupos etarios⁴.

En niños menores de 2 años, una revisión global del año 2008 estimó que, de un total de 8 millones de casos de influenza en este grupo etario, 1-2 millones fueron asociados con infección aguda severa de las vías respiratorias bajas, alcanzando hasta 111.500 muertes, la mayoría de ellas, presentadas en países en vías de desarrollo^{4,8}.

En mujeres embarazadas infectadas con el virus influenza se describen complicaciones como: muerte del feto, muerte neonatal, partos de pre-término y un bajo peso al nacer, además de defectos en el tubo neural y otros defectos en la gestación del bebé. El riesgo de infección severa en embarazadas puede verse exacerbado por la presencia de comorbilidades como asma, diabetes mellitus y obesidad⁴.

VACUNA INFLUENZA

La vacunación es la forma más efectiva de prevenir la influenza y sus complicaciones. Estimula la producción de anticuerpos, los que aparecen aproximadamente dos semanas después de la vacunación. Estos anticuerpos brindan protección contra la infección de los virus incluidos en la vacuna.

La inmunidad desarrollada en una temporada, no proporciona necesariamente inmunidad en las próximas temporadas, esto, principalmente, por los cambios de las cepas, variación antigénica e inmunidad debilitada. Es por ello que la OMS, en base a los datos de la red de vigilancia global, realiza recomendaciones para la formulación de vacunas influenza, dos veces en el año, en base a las cepas que se prevé circularán en el invierno de cada hemisferio. Así, para contar con vacunas efectivas, en febrero se publican las recomendaciones para actualizar las formulaciones de las vacunas para el hemisferio norte y en septiembre para las usadas en el hemisferio sur²⁻⁸.

Antes que una vacuna sea autorizada para ser comercializada en el país, se debe evaluar su seguridad, calidad y eficacia, a través de la realización de estudios clínicos, la revisión de antecedentes por la autoridad

reguladora durante el proceso de registro sanitario, apoyada por un comité de expertos, y el control de serie. Una vez iniciada su utilización en el mercado, se realiza la vigilancia de post comercialización, a modo de asegurar que el beneficio de la vacuna sea mayor al riesgo de producir algún evento adverso^{8,11-13}.

Las vacunas influenza son usadas y recomendadas tanto para adultos, como para adultos mayores, niños, embarazadas, y grupos especiales. En Chile, el Ministerio de Salud (MINSAL), cada año revisa estas recomendaciones y actualiza los grupos objetivo a los cuales se dirigirá la campaña de vacunación; esta información se distribuye a toda la red asistencial pública y privada, a través de los lineamientos técnicos operativos de la campaña influenza, los que además se publican en la página web del MINSAL¹⁴.

En general, las vacunas influenza son vacunas trivalentes y tetravalentes que contienen una mezcla de las cepas de virus influenza tipos A y B, que se proyecta que serán las con mayor probabilidad de estar en circulación en la estación venidera, sin embargo, también han sido producidas vacunas monovalentes contra cepas que podrían ser candidatas a generar pandemia^{5,8}.

Las vacunas influenza pueden clasificarse en: vacunas en base a virus vivos atenuados, vacunas inactivadas y vacunas recombinantes^{3, 13-16}. En Chile, durante el periodo 2015-2020¹⁴, las campañas de vacunación de influenza han utilizado vacunas de tipo virus inactivado de tres componentes (trivalentes), adicionándose, el año 2020, vacunas tetravalentes, dada la alta demanda de la vacunación en contexto de la pandemia COVID-19, logrando, al 9 junio 2020, un 94,5% de cobertura total de los grupos objetivo, siendo ésta la cobertura más alta alcanzada en los últimos años a nivel país^{14,16-18}.

La vacuna influenza inactivada es fabricada en base a virus que se cultivan en huevos, método utilizado durante más de 70 años, el cual consiste en inyectar al huevo de gallina fertilizado la selección de virus que han sido recomendados (tipo A y B), los que posteriormente se cosechan y se inactivan.

Uno de los métodos de inactivación utilizados es la remoción de glicoproteínas de superficie a través de la aplicación de solvente orgánico, lo que permite reducir la reactogenicidad de la vacuna. La vacuna influenza inactivada contiene 15 ug de cada antígeno por 0,5mL de dosis de las tres o cuatro cepas de las vacunas seleccionadas^{5,18}.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LA VACUNA INFLUENZA ESTACIONAL?

La vacuna influenza estacional es la mejor forma de protegerse frente a esta enfermedad. Se ha demostrado que la vacunación logra reducir el riesgo de enfermedad por influenza, las hospitalizaciones, e incluso el riesgo de muerte pediátrica relacionados con esta infección. Por ejemplo, en Estados Unidos, durante el periodo 2017-2018, el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) realizó un estudio que mostró que la vacunación contra la Influenza previno, en promedio, 6,2 millones de casos de Influenza, 3,2 millones de consultas médicas, 91.000 hospitalizaciones y 5.700 muertes asociadas dicha enfermedad¹⁹.

Como ya se explicó anteriormente, existen algunos grupos de riesgo que son especialmente vulnerables a las complicaciones causadas por la influenza, en los cuales el beneficio de la vacunación es disminuir tanto el riesgo de hospitalizaciones como sus complicaciones, por ejemplo, en embarazadas se consigue prevenir efectos como defectos en el tubo neural y otros defectos en la gestación del bebé¹⁹.

SEGURIDAD DE LA VACUNA INFLUENZA

La vacuna Influenza estacional es utilizada cada año por millones de personas. En nuestro país, en el periodo Marzo-Junio 2020, se administraron 7.643.204 dosis¹⁸, las que fueron recibidas por personas de diferentes grupos etarios, incluyendo

personas sanas o con comorbilidades, embarazadas, entre otros¹⁴. Esta amplia variedad de usuarios exige, en la práctica clínica, como requisito previo a su uso, cumplir con altos estándares de seguridad, tanto en la fase pre-registro sanitario, como en la post comercialización; en esta última se incluye la vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)¹².

La vacuna influenza, como cualquier otra vacuna, puede provocar ESAVI, dentro de los cuales se distinguen principalmente dos grupos: las reacciones leves y moderadas, y las serias.

Las leves y moderadas son aquellas que:

- se resuelven espontáneamente o requieren tratamiento ambulatorio
- son conocidas en su mayoría desde la fase de estudios clínicos
- poseen una frecuencia de aparición que va desde muy común ($\geq 10\%$) a no comunes ($<1\% - \geq 0,1\%$).

Por su parte, las serias son aquellas que:

- generan o prolongan la hospitalización
- provocan secuelas permanentes o incapacidad
- ponen en riesgo la vida y/o generan desenlace fatal
- se detectan mayoritariamente en la fase post comercialización
- en términos de frecuencia, la mayoría se caracteriza por ser clasificadas como raras ($<1\% - \geq 0,1\%$) ó muy raras ($<0,01\%$)

A continuación, se detallan ESAVI leves y moderadas, detectadas en el contexto de estudios clínicos abiertos, no controlados, realizados como requerimiento de actualización anual de las cepas de la vacuna influenza. Estos estudios incluyeron, al menos: 50 adultos entre los 18 y 60 años de edad y 50 adultos mayores de 61 años, y se registraron los síntomas presentados en los primeros tres días, los cuales se detallan en la tabla 11⁶.

Tabla 1:

ESAVI leves y moderados asociados a vacuna influenza estacional trivalente inactivada¹⁶.

ESAVI leves y moderados asociados a vacuna influenza	
Descripción	Frecuencia
Cefalea* (dolor de cabeza)	<1% - ≥0,1%
Dolor en el sitio de inyección	
Eritema en el sitio de inyección	
Fatiga	
Fiebre	
Hinchazón en el sitio de inyección	
Malestar	

*Generalmente desaparece sin tratamiento después de 1-2 días.

En cuanto a los ESAVI serios, en su mayoría son reacciones que se presentaron en la fase post comercialización; para algunos existen estudios o análisis para establecer algún grado de plausibilidad entre la vacuna y los eventos, y, para otros, sólo existen sospechas de ESAVI, presentando, hasta el momento, sólo una relación temporal que no se ha confirmado y que aún requiere mayor evidencia que permita establecer si existe o no una relación causal.

Dentro de los ESAVI serios que se han estudiado y poseen algún grado de plausibilidad con la vacuna Influenza, se encuentran: Anafilaxia, Síndrome de Guillain Barré y Síndrome Óculo Respiratorio.

Vacuna Influenza y Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción aguda, sistémica y que puede poner en riesgo la vida del paciente, e involucra múltiples sistemas orgánicos. En Estados Unidos, la tasa de casos por cualquier alérgeno es mayor a 100 casos 100.000 habitantes²⁰.

La vacuna influenza, como otros medicamentos, contiene diferentes componentes que podrían generar en raras ocasiones reacciones anafilácticas. El Instituto de medicina de Estados Unidos (IOM, por sus siglas en inglés), revisó ocho estudios para evaluar el riesgo de anafilaxia después de la administración de la vacuna Influenza, de los cuales se descartaron siete que provenían de vigilancia pasiva y no poseían comparación con población no vacunada, por considerarse que carecían de fuerza en la evidencia epidemiológica. El estudio controlado restante (Greene *et al.*, 2010) carecía de validez y precisión para evaluar la relación entre anafilaxia y vacuna influenza. Sin embargo, al analizar la asociación de la evidencia mecanicista de 22 casos individuales cuya relación temporal y síntomas clínicos eran consistentes con anafilaxia, IOM señaló que existiría un “fuerte poder de asociación” entre la vacuna Influenza y la anafilaxia²¹.

Por otra parte, la literatura describe que en raras ocasiones se ha descrito anafilaxias en personas alérgicas al huevo²².

Aunque las reacciones anafilácticas son raras después de la vacunación, dado que ponen en riesgo la vida y son de inicio inmediato, se requiere que en los lugares donde se administran las vacunas, tanto el establecimiento como el personal de salud, cuenten con los requisitos necesarios para su tratamiento²².

Vacuna Influenza y Síndrome de Guillain-Barré

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica de inicio agudo y caracterizada por un rápido desarrollo de la debilidad motora. Se estima una incidencia de 0,4 a 4 casos por 100.000 personas por año. Aunque su etiología y fisiopatología no son completamente entendidas, se piensa que la enfermedad es de origen inmune, en la cual se formarían anticuerpos en respuesta a una variedad de estímulos como infecciones virales y bacterianas. En aproximadamente dos tercios de los casos, se reportan antecedentes de infecciones previas, siendo más frecuentes las infecciones gastrointestinales y respiratorias. Se ha descrito que el riesgo de desarrollar SGB, durante los 2 meses que siguen al episodio sintomático de la infección con *Campylobacter jejuni*, es aproximadamente 100 veces mayor que el riesgo de la población general en desarrollar SGB. Otros agentes infecciosos vinculados al desarrollo de SGB son: Virus de la Influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, Virus de la Inmunodeficiencia humana, Virus Epstein-Barr y Citomegalovirus, entre otros^{21,23,25}.

Se han realizado varios estudios del riesgo de SGB relacionado con la vacuna influenza. Los resultados han sido variables entre temporadas y tipo de vacunas.²¹⁻²⁶ En la mayoría de los estudios, se estableció que el riesgo de padecer esta enfermedad, luego de la vacunación contra influenza estacional, se ha estimado en 1-2 casos por cada millón de dosis administradas, pudiendo presentarse dentro de los 42 días siguientes a la exposición²¹⁻²⁷.

Estudios realizados en Canadá²⁸ y Reino Unido²⁷, señalan que el riesgo de padecer SGB luego de contraer influenza es mayor al riesgo de presentar este

síndrome tras la administración de la vacuna influenza. El estudio canadiense aplicó el modelo self-controlled, en el periodo 1993-2011, en el cual se utilizó vacuna influenza inactivada trivalente. Por su parte, el estudio realizado en Reino Unido utilizó la base de datos de práctica general (GPRD, una de las bases de datos más grandes a nivel mundial), en el periodo 1990-2005 y validándose tanto el diagnóstico clínico como la administración de la vacuna, aunque no se especificó el tipo de vacuna utilizada. No obstante el método utilizado, ambos estudios sugieren que es 17 veces más probable que se desarrolle un SGB al contagiarse de influenza que tras la administración de la vacuna influenza estacional.

En Chile se realizó una revisión de casos de SGB reportados mediante notificación pasiva al Centro Nacional de Farmacovigilancia entre enero 2013 y junio 2018, estimándose que la tasa de SGB anual no sobrepasa, en ninguno de los años estudiados, los 0,6 casos por millón de dosis administradas, siendo el promedio 0,4 casos de SGB por millón de dosis administradas³⁰.

Vacuna Influenza y Síndrome Óculo-Respiratorio

El Síndrome Óculo-Respiratorio (SOR) se caracteriza por una variedad de síntomas que incluyen ojos rojos bilaterales, tos, sibilancias, opresión en el pecho, dificultad para respirar, dolor de garganta y dificultad para tragar o hinchazón facial, que ocurren dentro de las 2 a 24 horas posteriores a la vacunación contra la influenza y generalmente se resuelven dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas (Skowronski *et al.*, 2003). Los síntomas generalmente son leves y se resuelven rápidamente sin un tratamiento específico (National Advisory Committee on Immunization 2001, CDC 2010). El SOR se describió por primera vez después del uso de la vacuna contra la influenza en Canadá y se ha relacionado con mayores proporciones de microagregados de viriones no divididos en la vacuna. Se desconoce la patogénesis del SOR y no se cree que se deba direc-

tamente a la hipersensibilidad de tipo I a la vacuna. Basado en cuatro estudios controlados (De Serres *et al.*, 2004; Hambidge *et al.*, 2006; Scheifele *et al.*, 2003; Skowronski *et al.*, 2003) y teniendo en cuenta la evidencia mecanicista, el Comité del IOM (2011) manifestó tener un grado moderado de confianza en la evidencia que sugiere un mayor riesgo de una relación causal entre SRO y dos vacunas particulares utilizadas en Canadá^{5,21}.

En cuanto a los ESAVI serios notificados en la fase post comercialización, de los cuales sólo se menciona una relación temporal, sin estudios que establezcan plausibilidad, se encuentran: trombocitopenia transitoria, linfadenopatía y encefalomiелitis^{5,16,17}.

Precauciones^{16,17,22,30}

Dentro de las precauciones descritas para la vacuna Influenza, se describen:

- En pacientes que han padecido de SGB en una ventana de riesgo de 6 semanas posterior a la vacunación anterior de Influenza, la decisión de administrar nuevamente la vacuna debe estar basada en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.
- En lugares donde se administra la vacuna se debe contar con tratamiento y supervisión médica apropiada ante la posibilidad de presentar reacciones anafilácticas.
- Pacientes con inmunosupresión endógena o iatrogénica pueden presentar una respuesta inmunológica disminuida.

Contraindicaciones^{16,17,22}

Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna Influenza.

Es importante tener presente, que a pesar de los ESAVI, precauciones y contraindicaciones antes descritos, la vacunación sigue siendo la mejor forma de prevenir la influenza y sus complicaciones severas, incluyendo el riesgo de muerte²⁶⁻²⁹.

REFERENCIAS:

1. Organización Mundial de la Salud. Influenza. [Internet]. Génova: WHO; c2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/vaccines/en/>
2. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A, Influenza. BMJ. [Internet] 2016; [citada 8 junio 2020] 355(i6258). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5141587/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. [Internet]. Atlanta; CDC; 2019. [actualizada 5 septiembre 2019; citada 12 junio 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>
4. Organización Mundial de la Salud. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 Weekly Epidemiological Record [Internet] 2012; [citada 12 junio 2020] 87(47):461-476. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
5. Organización Mundial de la Salud. Vaccine safety [Internet]. Génova: WHO; c2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1
6. Instituto de Salud Pública. Vigilancia de virus respiratorios. [Internet]. Santiago:ISP; 2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/virusrespiratorios>
7. Instituto de Salud Pública. Listado histórico de informes de circulación de virus respiratorios. [Internet]. Santiago:ISP;2019 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020], Disponible en: <http://www.ispch.cl/listadoinformescirculacionvirusrespiratorios2019>
8. Konndrich J, Rosenthal M, Influenza in Children. Curr Opin Pediatr. [Internet] 2017; [citada 8 junio 2020] 29(3):297-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346272/>

9. Centers for Disease Control and Prevention. Virus de la influenza: variaciones antigénicas menores y mayores. [Internet]. Atlanta: CDC; 2019 [actualizada 15 octubre 2019; citada 8 junio 2020] Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
10. Organización Mundial de la Salud. Influenza, Vaccine viruses [Internet]. Génova: WHO;c2020 [actualizada 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/consultation202009/en/>
11. Trombetta C, Giancchetti E and Montomoli E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile. Hum Vaccin Immunother. [Internet] 2018; [citada 8 junio 2020]14(3): 657–670. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297746/>
12. Saldaña A. Seguridad de Vacunas. Boletín de farmacovigilancia de vacunas [Internet] 2015; [citada 8 junio 2020] (1): 1-5. Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/farmacovigilancia_vacunas/boletines/boletin1
13. Ortiz de Lejarazu L, Tamames Gómez S. La gripe y las vacunas frente a la gripe: presente y futuro. Rev. Pediatr. Aten Primaria. [Internet] 2014; [citada 8 junio 2020] 16 (63): 253-258. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000400013&lng=es.
14. Ministerio de Salud de Chile. [Internet] Lineamientos Técnico Operativos de campaña Influenza 2020. [citada 8. Junio. 2020] Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/lineamientos-tecnico-operativos-de-campana-influenza-2020/>
15. Plotkin S. The Influenza Vaccine Mess. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society [Internet] 2018; [citada 8 junio 2020] 7(3):178–80. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy057>
16. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-1007 [citada 8 junio 2020]
17. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-2547 [citada 8 junio 2020]
18. Departamento de Estadísticas e Información de Salud Información. Cobertura de vacunación, campaña influenza 2020 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2020 [actualizada 8 junio 2020; citada 8 junio 2020]. Disponible en: https://deis.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/03/Dashboard_Influenza_2020.html
19. Centers for Disease Control and Prevention. Virus de la influenza: variaciones antigénicas menores y mayores [Internet]. Atlanta: CDC; [actualizada 3 diciembre 2020; citada 8 junio 2020] Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-benefits.htm>
20. McNeil M. Vaccine-Associated Anaphylaxis, Curr Treat Options Allergy [Internet] 2019; [citada 8 junio 2020] 6(3):297-308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815089/>
21. Institute of Medicine. Adverse Effects of vaccines evidence and causality. Washigthon, D.C: The National Academies Press; 2012.
22. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. MMWR Recomm Rep [Internet] 2019; [citada 8 junio 2020] 68(No. RR-3):1–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.r6803a1>
23. McGrogan A, Madle G, Seaman H, De Vries C. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. Neuroepidemiology. [Internet] 2009; [citada 8 junio 2020] 32(2):150-63. doi: 10.1159/000184748.
24. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. [Internet] 2011; [citada 8 junio 2020] 29(3):599–612. DOI:10.1016/j.
25. McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barré Syndrome following Infection with Campylobacter Jejuni. Am J Epidemiol. [Internet] 2001; [citada 8 junio 2020] 153(6): 610-614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257070/>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Guillain Barre Syndrome. [Internet] Atlanta: CDC; 2019 [actualizada 28 junio 2019; citada 8 junio 2020] Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html>
27. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barré Syndrome With. Am J Epidemiol. [Internet] 2009; [citada 8 junio 2020] 169:382–388. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033158/>

28. Kwong J, Vasa P, Campitelli M, Hawken S, Wilson K, Rossella L. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 2013; [citada 12 junio 2020] 13(9):769-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810252/>
29. Vellozzi C, Iqbal Sh, Broder K. Guillain-Barré Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: The Epidemiologic Evidence. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2014; [citada 12 junio 2020] 58(8):1149-55. doi: 10.1093/cid/ciu005.
30. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución exenta N°4971/2018. Actualiza folletos de información a profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen vacuna anti influenza. [publicada 31 agosto 2018; citada 12 junio 2020]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2018/09/Resoluci%C3%B3n%20exenta%20N%C2%B04971%2031.08.2018%20.pdf>.



Uso de paracetamol como profiláctico o postvacunación: Revisión de la evidencia.

Autora: QF. Carmen Gloria Lobos

Revisores: QF. María Alejandra Rodríguez, QF. Adiel Saldaña

La mayoría de los Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI) son leves y transitorios, desaparecen sin tratamiento y no ocasionan trastornos a largo plazo. Los eventos más frecuentes son: reacción en el sitio de administración y fiebre, siendo esta última autolimitada y de una intensidad desde leve a moderada.

En este contexto, se ha llevado a cabo una revisión de la evidencia científica, en el buscador PubMed, con la finalidad de conocer la evidencia científica en la utilización de paracetamol de manera profiláctica y/o postvacunal, en la cual se revisaron 9 publicaciones que comprenden revisiones sistemáticas y estudios randomizados. El criterio utilizado para la búsqueda de los artículos fue la utilización de palabras claves “paracetamol”, “profiláctico”, “fiebre” e “inmunogenicidad”, en idioma inglés y español, además se revisó los artículos de posición en temas de inmunización de la Organización Mundial de la Salud y una guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización.

Estudios sobre efectos post-vacunales y niveles de anticuerpos con el uso de paracetamol.

El estudio realizado por Prymula *et al.*, publicado el año 2009, en relación con el efecto del uso profiláctico de paracetamol sobre la frecuencia de las reacciones febriles y la respuesta de los anticuerpos

frente al antígeno de la vacuna, es uno de los estudios de referencia, ya que fue el primer artículo publicado en relación a este tema. Este estudio determinó que¹:

Las reacciones febriles moderadas y el dolor local disminuyeron significativamente con la utilización de paracetamol de manera profiláctica y posterior a la inmunización. Sin embargo, esto no fue así para los episodios febriles de alto grado, mayores a 39.5°C, los cuales, en todo caso, fueron infrecuentes.

Los pacientes que utilizaron paracetamol presentaron una inmunogenicidad reducida después de la administración de la primera dosis de la vacuna, así como también después de las dosis de refuerzo, para todos los serotipos vacunales de neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, difteria y *pertussis*. No obstante, las dosis de refuerzo presentaron una reducción menos marcada que la primera dosis, planteándose la hipótesis de que ello, aparentemente, se debe a que la fiebre y las señales inflamatorias correspondientes, ya se han establecido en la primera administración. La relevancia clínica de estos hallazgos inmunológicos es desconocida y necesita más evaluación.

Aunque las reacciones febriles disminuyeron significativamente, la administración profiláctica de fármacos antipiréticos en el momento de la vacunación, no debe recomendarse de manera rutinaria, ya que las respuestas de anticuerpos a varios antígenos de las vacunas estudiadas, se vieron reducidas.

No obstante, los resultados que se analizaron en

este artículo fueron a muy corto plazo, ya que se recogieron muestras de sangre antes de la primera dosis y 1 mes después de la vacunación primaria; respecto de la dosis de refuerzo, se realizó el mismo esquema y también previo a la administración de la dosis de refuerzo y 1 mes después de la dosis de refuerzo, y podrían no expresar una respuesta inmune completa en los niños vacunados. Aparentemente, cuando el paracetamol se administra sólo como tratamiento, es decir, posterior a las 24 horas, no induciría reducción en la respuesta inmune; los autores atribuyen este hecho a que no ocurriría en este caso una disminución de la respuesta inflamatoria inmediata en el sitio de inyección de la vacuna; como no existe demostración histopatológica de éste evento, debe ser considerado únicamente como una hipótesis a demostrar.

Estudios posteriores corroboran lo determinado en el estudio de Prymula *et al.*; entre ellos, la revisión sistemática de Dass *et al.*², del año 2014, confirma la eficacia de paracetamol en la reducción de la fiebre tras la vacunación y la reducción significativa en los niveles de anticuerpos tras su uso como profiláctico, aunque manteniendo los niveles considerados protectores en todos los casos. También destaca que es necesario investigar el impacto real de estos hallazgos en los programas de vacunación. En 2017, el estudio de Wysocki *et al.*³, evaluó la relación entre los antipiréticos paracetamol e ibuprofeno, con la frecuencia de la fiebre y la inmunogenicidad tras la vacunación, concluyendo que, el paracetamol reduce la frecuencia de la fiebre tras la vacunación, no así el ibuprofeno (usado profiláctico o terapéuticamente) y que en pacientes que han sido vacunados, por primera vez, la administración de paracetamol utilizado como profiláctico se asocia a una reducción no significativa en inmunogenicidad en los pacientes receptores de paracetamol en comparación con quienes no recibieron profilaxis, mientras que la respuesta a otros antígenos no se ve modificada. Por otra parte, el estudio de Sil *et al.*⁴, también del año 2017, demostró que no hay diferencias en la respuesta inmune, tanto para el grupo de niños que utilizaron paracetamol como profi-

lático, como en aquellos que lo recibieron con fines terapéuticos. No obstante, la valoración crítica de este artículo realizado por De Lucas *et al.*⁵, describe que el estudio de Sil *et al.* posee limitaciones, tales como: la falta de aleatorización de los grupos, no se mencionan distinciones de dosis y pautas de uso de paracetamol, y se omite información respecto del número de individuos que recibieron otros medicamentos antipiréticos como, por ejemplo, ibuprofeno o ácido mefenámico, ya sea de manera concomitante o sucesiva.

Otra revisión de la literatura es la desarrollada por Hernández Merino⁶ el año 2017, en la cual se listan las siguientes conclusiones:

- Los antitérmicos son ampliamente usados para aliviar la fiebre, el dolor y el malestar tras la vacunación. El paracetamol es eficaz en la reducción de la fiebre post-vacunal.
- El paracetamol, administrado con propósito profiláctico, según diferentes estudios, reduce la respuesta a algunos antígenos vacunales, sin que se haya comprobado que ello condicione una reducción de la efectividad vacunal. Existe también, un menor número de estudios, que muestran resultados contrarios o contradictorios.
- Desde el estudio de Prymula *et al.*¹, una gran mayoría de guías y expertos han recomendado evitar el uso de antitérmicos para prevenir la fiebre post-vacunal.
- La pauta de uso de paracetamol parece ser una cuestión crítica, pues el efecto deletéreo sobre la inmunogenicidad, al parecer, se limita al uso previo o simultáneo de paracetamol en la primovacuna, no interfiriendo cuando se usa con las dosis de refuerzo, o unas horas después de ocurrida la vacunación.

Basado en la suposición de que había una relación causal entre la fiebre y las convulsiones febriles, se propuso la hipótesis de que el uso de antipiréticos podría prevenir las convulsiones febriles post inmunización, no obstante, posterior a la realización de

varios estudios, se concluyó que no existe evidencia que demuestre el beneficio de administrar antipiréticos de manera profiláctica para evitar la ocurrencia de estas convulsiones posterior a la administración de vacunas, especialmente considerando que pueden disminuir la respuesta inmune a éstas⁷.

Recomendaciones de grupos de expertos.

Adicionalmente, no se puede dejar de mencionar que, a nivel mundial, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud, publicó el año 2015 un documento de posición sobre la “Reducción del dolor que causa la vacunación”, en el cual se describe la falta de evidencia de la efectividad para mitigar el dolor y/o el potencial para alterar la efectividad de la vacuna, particularmente con la administración de analgésicos orales (por ejemplo, paracetamol, ibuprofeno) antes o en el momento de la vacunación. No obstante, si el paciente cursa con dolor los días posteriores a la vacunación, se pueden administrar analgésicos orales para mitigar el dolor y/o la fiebre⁸.

En 2017, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) por sus siglas en inglés, de los EEUU, indicó que no se aconseja el uso de antipiréticos en el momento de la vacunación, no obstante, permite su uso posterior para el tratamiento de las molestias locales o fiebre que pueden surgir después de la vacunación. En estas directrices, también se señala que los antipiréticos en el momento de la vacunación, no reducen el riesgo de presentar convulsiones febriles⁹.

En tanto, a nivel nacional, el Programa Nacional de Inmunización no aconseja la administración de paracetamol como medida preventiva, en vista de que puede reducir la respuesta inmune de las vacunas¹⁰.

Mecanismo por el cual se reduce la producción de anticuerpos.

En cuanto a los mecanismos por los cuales los analgésicos antipiréticos afectan la generación de anticuerpos después de la inmunización, ellos no están claros, es así como un estudio demostró que el salicilato inhibe el complemento, pero la unión de anticuerpos no se vio afectada. Posteriormente, diversos estudios han demostrado que los analgésicos antipiréticos afectan el sistema inmune adaptativo, en diferentes puntos a lo largo de la vía desde la respuesta celular inicial (respuesta en el sitio de inyección) hasta la producción de anticuerpos¹¹.

En general, las acciones de los analgésicos antipiréticos en las células y en las vías de señalización parecen ser diversas y los estudios realizados hasta la fecha han demostrado efectos opuestos, esto pone de relieve nuestra falta de comprensión en el mecanismo por el cual los antipiréticos reducen la generación de anticuerpos inducidos por la vacuna y la necesidad de más estudios en este ámbito¹¹.

No obstante, en el artículo de Ezzeldin Saleha, M¹¹, se describe un probable mecanismo donde el antígeno de la vacuna administrada induciría, en el sitio de inyección, inmunidad e inflamación. Posteriormente, los mediadores desencadenan la migración de leucocitos y activan las células dendríticas (DC). Las DC capturan, procesan y presentan el antígeno a las células T CD4 naive e inducen su proliferación y diferenciación en células T auxiliares (Th0). Las Th0 son influenciadas por las citocinas y otros estímulos y se diferencian en subconjuntos T-helper Th1 (asociado con respuestas celulares) y Th2 (asociado con respuestas humorales). Las células Th2 interactúan con las células B y secretan citocinas (IL4, IL5, IL13) que conducen a la proliferación y diferenciación de células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células B de memoria.

Conclusiones.

De acuerdo con la literatura disponible, es posible extraer las siguientes conclusiones:

1. El paracetamol es eficaz para reducir la fiebre que acompaña a las vacunaciones.
2. Desde el punto de vista inmunológico, la interferencia del paracetamol con la respuesta inmunológica tiene bases fisiológicas probables, provocando una reducción en la respuesta inmune.
3. Existe evidencia sobre la reducción de la respuesta de anticuerpos frente a algunos antígenos cuando se utiliza paracetamol, especialmente cuando es utilizado como profilaxis o simultáneamente a la vacunación, pero no se ha demostrado que esta reducción deteriore la efectividad de los programas de vacunación. Esta reducción puede ser especialmente relevante en lugares donde la cobertura vacunal se encuentre bajo el nivel óptimo.
4. Finalmente, y a la luz de la evidencia científica disponible hasta el momento, es recomendable mantener la indicación de evitar el uso profiláctico de paracetamol, reservando su empleo solo con fines terapéuticos.

REFERENCIAS:

1. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 374:1339-1350.
2. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9: e106629.
3. Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, Majda-Stanislawski E, Szymanski H, Szenborn L, et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine*. 2017; 35:1926-35.
4. Sil A, Ravi MD, Patnaik BN, Dhingra MS, Dupuy M, Gandhi DJ, et al. Effect of prophylactic or therapeutic administration of paracetamol on immune response to DTwP-HepB- Hib combination vaccine in Indian infants. *Vaccine*. 2017; 35:2999-3006.
5. De Lucas N, Aparicio Rodrigo M. Por el momento se sigue desaconsejando la administración profiláctica de paracetamol en la vacunación infantil. *Evid Pediatr*. 2017; 13:33.
6. Hernández Merino A. Fármacos antitérmicos y vacunas: ¿sabemos ya lo que necesitamos saber? *Evid Pediatr*. 2017; 13:32.
7. Monfries N., Goldman. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Child Health Update*. 2017.
8. OMS. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015. *Weekly epidemiological record*. [en línea] 2015;39(90): 505-516. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2015/wer9039.pdf?ua=1>.
9. (Kroger AT, Duchin J, Vazquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
10. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Inmunizaciones. [en línea]. Disponible en: <http://vacunas.minsal.cl/informacion-al-profesional/preguntas-frecuentes-personal-de-salud/>.
11. Ezzeldin Saleha, M. Anthony Moodyb, and Emmanuel B. Walterc. Effect of antipyretic analgesics on immune responses to vaccination. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS*. 2016, VOL. 12, NO. 9, 2391–2402. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1183077>



Anafilaxias en Vacunas

Autora: QF. María Alejandra Rodríguez

Revisoras: QF. Adiel Saldaña Vidal, Dra. Cecilia González

La inmunización es una de las intervenciones en salud más efectiva, ha reducido la mortalidad y morbilidad debidas a variadas enfermedades infecciosas inmunoprevenibles. Las vacunas son efectivas y seguras, no obstante, como cualquier otro medicamento, no están exentas de generar eventos adversos. En muy raras ocasiones, las vacunas pueden producir anafilaxia, en una tasa que va aproximadamente de 1 a 10 casos/1.000.000 de dosis, dependiendo de la vacuna que se administre^{1,2}. Por lo general, suele presentarse en la primera hora posterior a la administración de la vacuna (desde minutos hasta 4 horas) y es mediada por IgE³. La anafilaxia es la reacción de hipersensibilidad más grave, que puede incluso ocasionar la muerte, en caso de no ser tratada adecuadamente^{1,2}.

ANAFILAXIA

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad aguda, de comienzo súbito, que implica el compromiso de más de un órgano o sistema (cardiovascular, cutáneo, respiratorio y/o gastrointestinal), que puede progresar de manera rápida e incluso amenazar la vida. La anafilaxia, al ser una reacción mediada por IgE, implica una exposición previa y sensibilización a una sustancia desencadenante o una reacción cruzada al alérgeno. Se produce cuando un alérgeno se une a los receptores de IgE en la superficie de los

mastocitos y los basófilos, produciendo la activación y desgranulación de estos, lo que genera la liberación de mediadores como la histamina y la triptasa, que provocan los signos y síntomas de anafilaxia. Este mecanismo también se conoce como reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I⁴.

La mayoría de los episodios de anafilaxia ocurren con un inicio repentino y progresión rápida; no obstante, también se han descrito reacciones bifásicas, en las cuales la presentación clínica inicial se resuelve con o sin tratamiento, para ser seguida, más tarde (hasta 72 horas), por recurrencia. También se han descrito anafilaxias prolongadas, que pueden durar varios días sin resolución, pero son poco frecuentes y la literatura que las avala consiste solo en informes de casos o series pequeñas¹.

Definición de caso de anafilaxia de Brighton Collaboration

Para analizar y validar los reportes de sospechas de anafilaxia que llegan al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), se utiliza la definición de caso de Brighton Collaboration (colaboración internacional de científicos expertos en el desarrollo de criterios que permiten clasificar un evento adverso asociado a inmunización, de acuerdo a su nivel de certeza diagnóstica)⁴, que señala que la anafilaxia debe te-

ner una aparición repentina y una progresión rápida de signos y síntomas que involucren 2 o más de los siguientes sistemas: dermatológico, cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal, estableciendo 3 niveles de certeza, donde el nivel 1 corresponde a un evento con el mayor nivel de certeza diagnóstica, y el nivel 3 al de menor certeza diagnóstica⁴.

En las tablas 1 y 2, se muestra la definición de caso de anafilaxia y los criterios mayores y menores usados en esta⁴.

Tabla 1.

Definición de caso de anafilaxia de Brighton Collaboration. Adaptado⁴

Para todos los niveles de certeza diagnóstica
La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por <ul style="list-style-type: none"> aparición repentina, Y progresión rápida de signos y síntomas, Y compromiso de múltiples sistemas órganos (≥ 2), a medida que avanza.
Nivel 1 de certeza diagnóstica
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 criterio dermatológico mayor, Y ≥ 1 criterio cardiovascular mayor Y/O ≥ 1 criterio respiratorio mayor
Nivel 2 de certeza diagnóstica
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 criterio cardiovascular mayor Y ≥ 1 criterio respiratorio mayor, O ≥ 1 criterio cardiovascular o criterio respiratorio mayor, Y ≥ 1 criterio menor que compromete ≥ 1 sistema diferente (que no sea sistema cardiovascular o respiratorio) O (≥ 1 criterio dermatológico mayor) Y (≥ 1 criterio cardiovascular menor Y/O criterio respiratorio menor)
Nivel 3 de certeza diagnóstica
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 criterio cardiovascular O respiratorio menor Y ≥ 1 criterio menor de ≥ 2 sistemas/categorías diferentes

En relación con el tratamiento, Brighton establece que la respuesta a la administración de medicamentos o su fracaso no es en sí misma un diagnóstico, en vista de que el tratamiento temprano de la anafilaxia puede prevenir el desarrollo de síntomas en otros sistemas. Esto puede ocurrir principalmente en entornos controlados, donde la anafilaxia se anticipa y el tratamiento se entrega con prontitud⁴.

Anafilaxia asociada a inmunización

Prácticamente todas las vacunas tienen el potencial de desencadenar una reacción anafiláctica que puede producirse por el propio antígeno vacunal, por las proteínas residuales que se generan en el proceso de síntesis o fabricación y por los agentes antimicrobianos, estabilizantes, conservantes y cualquier otro elemento que se utilice en el proceso de envasado o administración de la vacuna⁴. Muchos de estos componentes están presentes en cantidades muy pequeñas (trazas), que por lo general son insuficientes para generar una reacción alérgica en la mayoría de las personas con posible hipersensibilidad a los componentes, sin embargo, las personas que poseen niveles inusualmente altos de IgE, pueden reaccionar teóricamente a muy pequeñas cantidades de estos antígenos y desarrollar reacciones graves, incluyendo la anafilaxia¹. A continuación, en la tabla 3, se muestran las tasas de anafilaxia descritas en literatura para algunas vacunas.

Tabla 2.

Criterios mayores y menores utilizados en la definición de caso por Brighton Collaboration. Adaptado⁴

	Criterios mayores	Criterios menores
Dermatológico o de la mucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria generalizada (ronchas) o eritema generalizado • Angioedema *, localizado o generalizado • Prurito generalizado con erupción cutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito generalizado sin erupción cutánea • Sensación de picazón generalizada • Urticaria localizada en el lugar de la inyección. • Ojos rojos y con picazón
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión medida • Diagnóstico clínico de shock no compensado, indicado por la combinación de al menos 3 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Tiempo de llenado capilar > 3 segundos - Volumen de pulso central reducido - Disminución del nivel o pérdida de conciencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Circulación periférica reducida, como se indica por la combinación de al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Taquicardia <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de llenado capilar de > 3 segundos sin hipotensión - Disminución del nivel de conciencia
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias bilaterales (broncoespasmo) • Estridor • Hinchazón de la vía aérea superior (labio, lengua, garganta, úvula o laringe) • Dificultad respiratoria: 2 o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Taquipnea - Incremento en el uso de los músculos accesorios de la respiración (esternocleidomastoideo, intercostales, etc.) - Retracción - Cianosis - Gruñidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tos seca persistente • Voz ronca • Dificultad para respirar sin sibilancias o estridor • Sensación de cierre de garganta • Estornudos, rinorrea
Gastrointestinal		<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Dolor abdominal • Náuseas • Vómitos
Laboratorio		<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de triptasa de mastocitos > límite superior normal

*No angioedema hereditario.

Tabla 3.

Tasas de anafilaxia descritas para algunas vacunas

Vacuna	Tasa de anafilaxia por 1.000.000 dosis administradas
Sarampión, rubeola, paperas (SRP)	3,5 - 5,14 ^{5,6}
Influenza	0,7 - 1,53 ^{6,7}
Difteria, tétanos, pertussis (DTP)	1,3 ⁸
Difteria, tétanos, pertussis acelular (dTpa)	2,89 ⁶
Hepatitis B	1,1 ⁹
Hepatitis A	3,34 ⁶
Virus papiloma humano	1,7 ¹⁰
Varicela	6,93 ⁶
Rabia	No señala ^{11*}

**Sólo se han informado reacciones anafilácticas durante la vigilancia post comercialización de la vacuna contra la rabia, por lo que no se ha establecido una tasa para este evento.*

COMPONENTES DE LAS VACUNAS Y ANAFILAXIA

A continuación, se describen algunas de las sustancias que pueden estar involucradas en las reacciones anafilácticas asociadas a la inmunización.

Proteínas del huevo

La alergia al huevo es una de las alergias alimentarias más comunes en los niños, afectando a un rango entre el 1 al 3% de la población infantil y al 0,2% de la población adulta¹². La cantidad de proteínas de huevo presentes en una vacuna depende del proceso de fabricación, y estas pueden diferenciarse en dos tipos, las vacunas preparadas a partir de fibroblastos de embrión de pollo, como la vacuna contra la rabia y SRP, cuyo producto final únicamente contiene trazas de proteínas

residuales relacionadas con el huevo, y las vacunas preparadas en huevos embrionados de pollo, tales como las vacunas influenza estacional y fiebre amarilla, que se cultivan en el líquido alantoideo embrionario del pollo, por lo que pueden contener mayores cantidades de ovoalbúmina. Diversos estudios han demostrado que la vacunación parece ser inocua en pacientes con alergia a proteínas del huevo cuando la cantidad de ovoalbúmina no excede 1,2 µg/ml (equivalente a 0,6 µg/dosis)¹³. No obstante, no es posible descartar el riesgo teórico de presentar una reacción de hipersensibilidad en personas con antecedentes de alergia a las proteínas del huevo, por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo potencial de la inmunización en estos pacientes.

Levaduras

Algunas vacunas recombinantes como la de hepatitis B y la vacuna contra el virus papiloma humano tetravalente, se fabrican en cultivos celulares de *Saccharomyces cerevisiae*, conocida como levadura de cerveza o de panadería, que se utiliza ampliamente en panadería y en otros productos obtenidos por fermentación (vino, sidra, cerveza). Por lo que, estas vacunas pueden contener cantidades residuales de proteínas de levadura¹³. Se han descrito casos de anafilaxia relacionados con una posible hipersensibilidad a la levadura contenida en la vacuna de la hepatitis B¹. No obstante, la alergia a la levadura y las reacciones adversas atribuidas a ella son extremadamente raras¹³.

Proteínas de la leche de vaca

La mayoría de los pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), pueden ser vacunados sin incidentes¹, no obstante, es necesario contraindicar la administración de las vacunas que puedan contener proteínas de la leche de vaca, **en caso de que los pacientes presenten antecedentes documentados de APLV mediada por IgE o reacción anafiláctica a la leche**¹⁴.

La leche de vaca contiene varias proteínas que pueden provocar una reacción alérgica en una persona que se encuentra sensibilizada, no obstante, los principales componentes alérgicos son la caseína y la alfa lactoalbúmina¹³. La caseína se utiliza como medio de cultivo o estabilizante en algunas vacunas que contienen combinación de bacterias de difteria y tétanos como la DTP o dTpa^{2,13,15}. La alfa lactoalbúmina también se utiliza en algunas vacunas como estabilizante de la formulación. El papel de esta proteína en la APLV es controversial y datos de prevalencia de diferentes estudios establecen una variación entre el 0 y 80% de los pacientes que reaccionan a ella. Esta heterogeneidad está probablemente relacionada al uso de la prueba cutánea, determinaciones específicas de IgE, inmunotransferencia u otro método para detectar la sensibilización alérgica¹⁶. Además, algunas vacunas pueden contener lactosa como excipiente, pero libre de proteínas lácteas, por lo que no representa riesgo para las personas con APLV^{3,17}.

Gelatina

La gelatina se utiliza en las vacunas de virus atenuados como SRP o la vacuna de la varicela, como estabilizante, para garantizar que permanezcan seguras y efectivas durante todo su almacenamiento¹⁸. La gelatina es una proteína hidrolizada parcialmente que proviene del tejido conectivo animal, principalmente del ganado bovino y porcino. Ambas gelatinas presentan una gran reactividad cruzada. Se encuentra presente en alimentos (postres), productos farmacéuticos y cosméticos. La alergia a la gelatina de la dieta de origen animal es muy infrecuente, sin embargo, se han descrito casos de reactividad cruzada entre alergia alimentaria a la gelatina y la gelatina farmacéutica utilizada en las vacunas. Se ha demostrado que la gelatina puede desencadenar tanto reacciones anafilácticas, como reacciones sistémicas no inmediatas de tipo cutáneo. En caso de que se disponga, los pacientes alérgicos a la gelatina podrían recibir una vacuna alternativa que no contenga este compuesto¹.

Neomicina

La neomicina, junto con otros antimicrobianos como otros aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina), polimixina y clortetraciclina, se añaden a las vacunas para evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de fabricación. La mayoría de estos antimicrobianos se eliminan durante el proceso de purificación, sin embargo, pueden existir trazas en algunas vacunas^{1,13}. La neomicina puede producir reacciones alérgicas sistémicas, incluida anafilaxia, que contraindican la administración de vacunas que la contengan, además de producir reacciones locales, tipo dermatitis de contacto, que no contraindican la vacunación. Con el resto de los antibióticos no se han notificado reacciones desencadenadas por la inmunización¹³.

Propiolactona

La propiolactona es un inactivador viral que se utiliza en la fabricación de algunas vacunas contra la rabia y la influenza, y se le atribuye el riesgo de producir anafilaxia^{13,19}.

Látex

El látex natural, presente en los tapones de goma y el émbolo de las jeringas precargadas de algunas vacunas, no deben ser utilizadas en pacientes con anafilaxia a este compuesto. Los pacientes con alergia confirmada al látex deben ser vacunados con precaución, en un ambiente libre de este, evitando el uso de guantes, jeringuillas y otros materiales sanitarios que lo contengan. Deben administrarse vacunas sin tapones de látex y, en caso de no estar disponibles, se debe tener la precaución de no atravesar el tapón con la aguja para obtener la dosis vacunal. Actualmente, el látex natural ha sido reemplazado por látex sintético (goma de butilo, goma de clorobutilo, goma de estireno, halobutilo), en la mayoría de los productos utilizados en la inmunización¹³.

Los pacientes que presentan alergia de contacto al látex no mediada por IgE, pueden vacunarse en forma segura¹³.

SOSPECHAS DE ANAFILAXIA RECIBIDAS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Durante los años 2017-2018, se observó un incremento en la tasa de reportes de sospechas de anafilaxia asociadas a la vacuna SRP, notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (11,9/1.000.000), en el grupo etario de 0 a 7 años, lo cual representó un aumento de 11 veces la tasa nacional descrita hasta ese momento (1/1.000.000, para el periodo 2013-julio 2017); por lo tanto, para analizar los factores que pudieran haber estado involucrados en este aumento de casos, se realizó una revisión de las sospechas de anafilaxia asociadas a todas las vacunas del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) recibidas en el CNFV, durante un periodo de 7 años (2012-2018)²⁰.

Durante el periodo 2012- 2018, se reportaron un total de 15 casos de sospecha de anafilaxia, los cuales fueron analizados por el equipo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas del Instituto de Salud Pública, determinando que 2 de ellos no cumplieron con la definición de caso de Brighton Collaboration, es decir, que no se trataba de una anafilaxia.^{20,21}

De los 13 reportes que cumplieron con la definición de caso de anafilaxia, 3 se presentaron con la administración de la vacuna SRP como única vacuna sospechosa (una en la primera dosis y dos con la segunda dosis), 7 con la administración conjunta de la segunda dosis de la vacuna SRP, junto a la primera dosis de vacuna dTpa, y los 3 casos restantes se presentaron con la administración conjunta de la primera dosis de vacuna SRP con otras vacunas (pentavalente, influenza estacional, polio oral, meningocócica conjugada, neumocócica conjugada y hepatitis A). Todos los casos se presentaron en pacientes pediátricos, entre 1 y 7 años de edad, fueron notificados desde centros de salud diferentes, se presentaron dentro de la ventana de riesgo descrita para este evento y 11 tenían antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca^{20,22}. Los reportes fueron evaluados de acuerdo al algoritmo propuesto por el grupo de seguridad de vacunas de la OMS²³, de la siguiente

manera: 11 fueron evaluados como Consistentes con la inmunización, vale decir, que es plausible que la anafilaxia haya sido producida por las vacunas administradas, de los cuales 3 casos se presentaron con la administración única de la vacuna SRP y en los 8 casos restantes se administraron otras vacunas de manera concomitante (dTpa, pentavalente, polio oral, neumocócica, meningocócica y hepatitis A), por lo que, en estos casos, no fue posible establecer categóricamente cuál era la vacuna que produjo la anafilaxia. Un caso fue evaluado como Indeterminado, ya que el paciente tenía antecedentes de alergia alimentaria y el evento se produjo post almuerzo (4 horas después de la administración de las vacunas), por lo que no se pudo descartar que la reacción se haya producido por la exposición a algún otro alérgeno, el caso restante fue evaluado como Inclasificable, ya que no fue posible obtener información del episodio notificado por el inmunólogo tratante, con el equipo clínico que administró la vacuna, ya que no hay registros (exámenes, atención de urgencia, etc.) de la ocurrencia del evento^{20,22}.

Si bien la tasa de reporte de anafilaxia asociada a la vacuna SRP para el año 2017-2018 fue superior a la reportada con anterioridad a nivel nacional y superior a la referida en literatura internacional, la tasa de reporte para el periodo de estudio 2012-2018, fue de 3,05/1.000.000, que no supera la tasa reportada por literatura²⁰.

En la revisión se constató que no hubo cambio de proveedor de la vacuna SRP durante el periodo de estudio, además, se revisaron los controles de serie de las vacunas sospechosas, constatándose que todos los lotes cumplieron con las especificaciones requeridas para su liberación, además se verificó que no se presentaron problemas relacionados con la cadena de frío. También, se confirmó la inexistencia de denuncias a la calidad relacionadas a las vacunas SRP registradas en el país²⁰.

La revisión concluyó que, con los datos existentes, no es posible atribuir las reacciones anafiláticas presentadas sólo a la vacuna SRP, ya que, en la ma-

yoría de los casos, se administró en concomitancia con otras vacunas, siendo la vacuna dTpa la vacuna concomitante que se utilizó con mayor frecuencia; por lo tanto²², si consideramos que tanto la vacuna SRP como la vacuna dTpa contienen componentes que pudieran gatillar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de APLV (alfa lactoalbúmina en el caso de la vacuna SRP y peptona de caseína en el caso de vacuna dTpa)^{15,24}, no es posible discriminar cuál vacuna es la responsable de producir la anafilaxia.

Posterior a la realización de esta revisión, se actualizaron los folletos de información al profesional y al paciente de la vacuna SRP, introduciendo la contraindicación de utilizar esta vacuna en pacientes con antecedentes de APLV mediada por IgE²⁴, y adicionalmente el Programa Nacional de Inmunizaciones gestionó la adquisición de una vacuna SRP que no contiene alfa lactoalbúmina en su formulación, para ser utilizada en los pacientes que lo ameriten.

La vacunación es la herramienta más importante de salud pública para el control de enfermedades inmunoprevenibles, por lo que debe priorizarse y, solo bajo circunstancias muy particulares, como el caso de presentar una anafilaxia, se considerará su contraindicación¹³. La anafilaxia es un evento adverso que puede ocurrir muy raramente asociado a la inmunización, no obstante, es necesario considerar la posibilidad de su ocurrencia en todo acto vacunal¹. Por lo tanto, es importante reforzar en los equipos clínicos el reconocimiento de los pacientes que tienen el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, minimizando su aparición y reportando en caso de presentarse la sospecha de su ocurrencia, lo que contribuye a fortalecer el sistema de vigilancia de eventos adversos asociados a vacunación o inmunización y aumenta la confianza de las personas en la seguridad de las vacunas utilizadas en el país.

REFERENCIAS:

1. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummel DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2016;9(1):1–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>.
2. Dasanayake WMDK, De Silva NR. Evidence update on vaccine allergy. *J Postgrad Inst Med*. 2019;6(1):93.
3. Echeverría Zudaire L, Ortigosa del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, et al. Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. *An Pediatría*. 2015;83(1):63.e1–63.e10.
4. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5675–84.
5. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines. Actualizado: mayo de 2014. [Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
6. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein N.P, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868–78.
7. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Influenza vaccines. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
8. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
9. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Hepatitis B vaccine. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).

10. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Human papilloma virus vaccine. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
11. Rabies vaccines. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2020. [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 01/06/2020).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Flu Vaccine and People with Egg Allergies [Internet]. 2019. [Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm#>]. (Consultada: 09/05/2020).
13. Comité Nacional de Infectología; Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. Arch Argent Pediatr. 2018;116(2):34-47.
14. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 2532. Aprobada 01/07/2019.
15. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-2597/16. (Consultada: 01/06/2020).
16. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010, 21 Suppl 21:1-125.
17. Subsecretaría de Salud. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca. [Disponible en: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/768/3850%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>]. (Consultada: 03/06/2020).
18. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Vacunas y Gelatina Porcina. 2019. [Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/gelatina-y-vacunas>]. (Consultada: 12/05/2020).
19. Institute for Vaccine Safety. Potential Allergens in Vaccines per 0,5 ml dose. [Disponible en: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>]. (Consultada: 03/06/2020).
20. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 03/03/2019).
21. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación o Inmunización. Referencia N° 1808-01646, 1808-01647 e información de seguimiento de los casos.
22. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación o Inmunización. Referencia N° 1512-06436, 1601-00306, 1709-01818, 1709-01907, 1710-02075, 1712-02445, 1802-00362, 1804-00943, 1808-01645, 1808-01651, 1809-01742, 1809-01748, 1812-02164 e información de seguimiento de los casos.
23. Tozzia A, Asturias E, Balakrishnan M, Halsey N, Lawe B, Zuber P. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use. Vaccine. 2013; 31(44): 5005-46.
24. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-2689/18. (Consultada: 01/06/2020).



Semana mundial de la inmunización 2020.

Con el objetivo de promover la vacunación para proteger a la población contra enfermedades inmunoprevenibles que pueden ser mortales, el año 2012, durante la 65ª Asamblea Mundial de la Salud, se designó la Semana Mundial de la Inmunización, que cada año se celebra durante la última semana del mes de abril. Este año, el lema de la campaña fue “Las vacunas funcionan para todos” (#VaccinesWork for All), que se centra en la enorme trascendencia de las vacunas y de las personas que las desarrollan, garantizan los controles de calidad, cadena de frío, administran, vigilan su seguridad y finalmente quienes las reciben, considerando que las vacunas trabajan para proteger la salud de todas las personas, en todos los lugares del mundo.

Los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y sus asociados para esta campaña son:

- Demostrar el valor de las vacunas para la salud de los niños, las comunidades y la población en general.
- Mostrar que la inmunización sistemática es la base de los sistemas de salud sólidos y resilientes y de la cobertura sanitaria universal.
- Subrayar la necesidad de impulsar los progresos en la inmunización y a la vez abordar deficiencias, especialmente invirtiendo más en vacunas e inmunización.

Además, es importante considerar que la OMS designó el año 2020, como el Año Internacional del Personal de Enfermería y Matronas, por lo que, en esta campaña, la Organización ha puesto en relieve la importante labor que estos profesionales realizan, como los primeros impulsores de las vacunas entre los nuevos padres y futuros progenitores.

A continuación, se muestran algunas ilustraciones oficiales desarrolladas para esta campaña, que forman parte del Kit de herramientas (videos, GIF y otros recursos), que la OMS tiene disponible en: <https://wiw2020.org/social-media-toolkit#social-graphics> para que usted comparta en redes sociales y ayude a difundir el mensaje de #VaccinesWork for All.

LAS VACUNAS SON SEGURAS.



La mayoría de las vacunas habituales como las vacunas contra el sarampión, la difteria, el tétanos y la tos ferina **se utilizan desde hace decenios**.
Millones de personas se vacunan cada año **sin ningún problema.**

#LasVacunasFuncionan
para todos

Organización
Mundial de la Salud

LAS VACUNAS SE SOMETEN A MUCHOS ENSAYOS

para garantizar su seguridad y eficacia,

requieren la participación de **miles** de personas

se prolongan durante **muchos años**

están **constantemente supervisadas** por científicos.



#LasVacunasFuncionan
para todos

Organización Mundial de la Salud

LAS VACUNAS PROTEGEN A LAS PERSONAS Y LAS COMUNIDADES.

La vacunación no solo le protege a usted
protege a quienes no pueden vacunarse



#LasVacunasFuncionan
para todos

Organización Mundial de la Salud

EL PERSONAL DE ENFERMERÍA Y PARTERÍA

es un punto de contacto para la **vacunación**



que ofrece a cada niño la posibilidad de gozar de buena salud desde **el comienzo de la vida** hasta la **vejez**.

#LasVacunasFuncionan
para todos

2020
AÑO INTERNACIONAL
DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA
Y PARTERÍA

Organización Mundial de la Salud

Por último, es importante considerar que, a pesar de que se trata de una semana en la que a nivel mundial se enfatiza la importancia de la inmunización, es necesario el trabajo continuo para fomentar la vacunación en cualquier parte del mundo, fortaleciendo los sistemas de inmunización, la vigilancia de la seguridad de las vacunas e incrementado los niveles de cobertura en los países que lo requieran y evitando su disminución en los países con buenas coberturas. Por nuestra parte, como Instituto de Salud Pública (ISP), contribuimos con la realización de actividades que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas que poseen registro sanitario en el país.

Si desea obtener más información sobre la Semana Mundial de la Inmunización 2020, puede consultar el siguiente enlace: <https://www.who.int/news-room/campaigns/world-immunization-week/world-immunization-week-2020>



Jornada Regional de Actualización del Programa Nacional de Inmunizaciones, de la Región de Aysén

El Instituto de Salud Pública (ISP), a través de los profesionales de la Sección Farmacovigilancia de Vacunas del Subdepartamento de Farmacovigilancia, participó en una nueva versión de las jornadas regionales de Actualización del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de la región de Aysén, realizada el 3 y 4 de marzo de 2020 en la ciudad de Coyhaique.

A la jornada asistieron alrededor de 80 profesionales y técnicos de la salud y tuvo por objetivo actualizar y reforzar, en los equipos de salud de la red asistencial pública y privada de la región de Aysén, las normas vigentes y nuevas estrategias del PNI.

El ISP estuvo presente, reforzando aspectos de seguridad en vacunas y realzando la importancia de la vigilancia y monitoreo de los Eventos Supuestamente Asociados a Vacunación e Inmunización (ESAVI), lo cual es de gran importancia, considerando que la efectividad de los sistemas de farmacovigilancia dependen directamente de la participación activa de los profesionales de la salud, por lo tanto, formar parte de esta instancia de capacitación permite generar y/o reforzar competencias en estos temas, ayudando a los profesionales de la salud a entender, prevenir y manejar de mejor manera los ESAVI, proporcionando herramientas para la educación a sus pares y ayudando a derribar mitos en torno a la vacunación, favoreciendo su aceptación por parte de la población en general.

Las presentaciones realizadas en esta jornada y otras capacitaciones relacionadas a farmacovigilancia de vacunas pueden ser consultadas en el

siguiente enlace: http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/farmacovigilancia_vacunas/videospresentaciones

Para coordinar instancias de capacitaciones en farmacovigilancia de vacunas, los servicios de salud nos pueden contactar al correo: esavi@ispch.cl



Participantes de la Jornada de Actualización del PNI, Región de Aysén, 3 y 4 marzo de 2020.



Participación del ISP, en la Jornada de Actualización del PNI, región de Aysén, 3 y 4 de marzo de 2020.