Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

ProNaCEI
Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Introducción de la vacuna conjugada contra neumococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina

Lineamientos Técnicos

Argentina 2011

Versión Preliminar

Autoridades Nacionales

Presidenta de la Nación
Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación
Dr. Juan Luis Manzur

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios
Dr. Máximo Andrés Diosque

Sra. Jefa del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles
Dra. Carla Vizzotti

Coordinación General de Información Pública y Comunicación
Valeria Zapesochny

Introducción de la Vacuna Neumocóccica Conjugada al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina

Equipo responsable

Dra. Alejandra Gaiano
Coordinación General

Dra. Nathalia Katz
Coordinación Científica

Dr. Cristián Biscayart
Lic. Analía Aquino
Dra. Sandra Sagradini
Asesoría Científica

Dra Maria Eugenia Pérez Cárrega
Coordinación Vacunación Segura

Contadora María Laura Hernández
Logística y distribución

Sociedades Científicas

Dra. Ángela Gentile
Dra Carlota Russ
Sociedad Argentina de Pediatría

Dr. Daniel Stecher
Sociedad Argentina de Infectología

Dr. Eduardo López
Dra. Silvia González Ayala
Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica

Dr. Salvador García Jiménez
OPS/OMS

Fundamentos de la introducción de la vacuna conjugada contra el neumococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina

Prioridad de Salud Pública

Estimaciones de la carga global de enfermedad neumocócica en Argentina

Se estima que la enfermedad neumocócica causa anualmente 1,3 millones de casos de otitis media aguda, 327 mil casos de neumonía, 1.229 casos de sepsis y 4.000 casos de meningitis en niños menores de cinco años en Latinoamérica.

La enfermedad neumocócica es una prioridad para la salud pública en Argentina, pues se manifiesta con gran morbilidad, sobre todo en la edad pediátrica. La enfermedad invasiva por neumococo (EIN) es una importante causa de muerte y discapacidad en países en vías de desarrollo; afectando, principalmente, a niños menores de dos años causando neumonía consolidante, neumonías necrotizantes, empiema, sepsis, bacteriemia y meningitis.

El neumococo es el agente etiológico causante de bacteriemia y meningitis bacteriana más frecuente en Argentina, si se considera la satisfactoria cobertura de vacunación para *Haemophilus influenzae* tipo b*,* y es la primera causa de sepsis de la comunidad fuera del período neonatal.

La mortalidad por meningitis bacteriana por neumococo, fuera del período neonatal, es del 10% y las secuelas neurológicas y auditivas son frecuentes y graves.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) tiene mayor impacto en los países subdesarrollados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba, en el año 2000, que el 20% de los fallecimientos en menores de cinco años eran causados por infecciones respiratorias agudas: el 90% de éstas eran NAC, de las cuales en más del 50% el agente causante era el neumococo. Los datos de 2005 apuntaban que anualmente morían entre 700.000 y 1.000.000 de niños menores de cinco años por enfermedad invasiva neumocócica, la mayoría de los cuales eran habitantes de países en vías de desarrollo.

La alta tasa de colonización nasofaríngea es uno de los factores predisponentes principales para la enfermedad invasiva. El neumococo también ha presentado en los últimos años un aumento global en la resistencia a la penicilina, hecho que también demuestra la necesidad de prevenir la EIN.

La vacunación es una intervención de elevado beneficio que ha demostrado su impacto en la erradicación, eliminación y control de numerosas enfermedades y la erradicación de la viruela.

Neumonía consolidante

Si bien el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* de sitio estéril en neumonías (sangre y líquido pleural) es infrecuente, este germen es el agente etiológico predominante de las neumonías consolidantes.

Dos estudios poblacionales nacionales, uno realizado en la ciudad de Córdoba en niños menores de 2 años (Vigilancia epidemiológica activa de neumonías e infecciones invasivas por neumococo en niños internados y ambulatorios en Córdoba, Argentina, PIDJ 2006) y otro realizado en los distritos de Pilar, Concordia y Paraná, en menores de 5 años (Ruvinsky, Gentile , y colaboradores « Vigilancia de probable neumonía bacteriana en niños menores de 5 años en 2 áreas geográficas diferentes en Argentina », European Congress Poster; Copenhagen 2005) aportan datos para determinar la incidencia de la neumonía consolidante en Argentina.

De éstos se desprende que la incidencia de neumonía consolidante en menores de cinco años sería de 1.256/100.000 habitantes.

Según ambos estudios el porcentaje de internación fue de aproximadamente 65%. La tasa oficial de mortalidad por neumonía de todas las causas publicadas por la Dirección de Estadística e Información de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación, reporta una mortalidad del 1,1% en menores de cinco años.

Bacteriemia y sepsis por neumococo

Un estudio poblacional nacional reporta una incidencia de bacteriemia y sepsis por neumococo en niños menores de dos años de 98,6/100.000 habitante y la tasa de letalidad por bacteriemia o sepsis en los menores de cinco años se estima en 1,5%.

Meningitis por neumococo

Los datos oficiales brindados por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación están clasificados uniformemente e informan una incidencia de meningitis por neumococo del 3,49/100.000 en niños menores de cinco años.

Con respecto a la mortalidad, tanto el estudio de Tregnaghi en Córdoba como el de Bakir en la Ciudad de Buenos Aires, reportan una tasa de aproximadamente 14%.

En el caso de las meningitis, la información argentina respecto de las secuelas

no se discrimina habitualmente según patógeno. Por tal motivo se recurrió a un metaanálisis en el que se reporta 27,7% de pacientes con hipoacusia de cualquier magnitud y 15,5% de sordera profunda; 17% de retardo mental; 11,5% de espasticidad o paresia y 14,3% de

manifestaciones convulsivas en niños que habían padecido una meningitis por neumococo (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia, mortalidad y secuelas según patología en niños menores de 5 años

Niños < 5 años		Otitis media aguda	Neumonía Consolidante	Bacteriemia/ Sepsis por neumococo	Meningitis por neumococo
Incidencia (casos /100.000 habitantes)		90.000 [24]	1256,3 [25-27]	50,6 [14,25-26]	3,49 [31]
Tasa de mortalidad (%)		n/a	1,1 [29]	1,5 [30]	14,34 [25-26,30]
Secuelas permanentes (%)	Auditivas	n/a	n/a	n/a	27,7 [33]
	Neurológicas	n/a	n/a	n/a	17 [33]

Analía Urueña, Tomás Pippo, María Sol Betelu, Federico Virgilio, Norberto Giglio, Angela Gentile, Salvador García Jiménez, Bárbara Jauregui, A Clark, Máximo Diosque, Carla Vizzotti. Cost-efectiveness analysis of the 10- and 13 valent pneumococcal conjúgate vaccines in Argentina. Vaccine 29 (2011) 4963-4972.

Streptococcus pneumoniae

Transmisión

Epidemiología de la enfermedad invasiva por neumococo en Argentina

Streptococcus pneumoniae presenta una diversidad de serotipos que varia según la región del mundo que se analice.

La distribución por serotipos aislados en Argentina en 2009, según los datos del Estudio SIREVA, de la Organización Panamericana de la Salud, sobre 296 aislamientos fue: neumococo 14 (21,3%), 1 (17,6%), 5 (9,1%), 3 (5,1%), 7F (4,4%), 19A (4,4%), 6B (4,1%), 9V (4,1%), 18C (3,4%), 19F (3,0%) y 23F (2,0%).

S. pneumoniae presenta múltiples desafíos para su control, determinados por los diversos tipos capsulares, su diferente prevalencia según zonas geográficas, grupos etarios y variaciones temporales en los serogrupos causantes de enfermedad.

Diferentes ensayos clínicos han probado la inmunogenicidad y eficacia de diferentes vacunas conjugadas contra el neumococo para prevenir la EIN y la neumonía consolidante que deben tenerse en cuenta, al tomar la decisión de introducir la vacuna conjugada al calendario nacional de vacunación.

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles ProNaCei realizó en 2010 un estudio de costo efectividad acerca de la carga de enfermedad por neumococo, en el cual quedó demostrado que la vacunación universal para niños y niñas menores de un año con vacuna conjugada contra el neumococo que contenga al menos los serotipos 1, 5 y 14 sería costo-efectiva y cumpliría con el objetivo de disminuir la mortalidad por enfermedad neumocóccica invasiva y neumonía.

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCei), siguiendo las recomendaciones de la Comisión Nacional de

Inmunizaciones (CONAIN) de septiembre de 2009, consideró la introducción al calendario nacional de una vacuna conjugada contra neumococo que tuviera una buena cobertura contra los serotipos circulantes en Argentina, con el propósito de disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a EIN.

Para evaluar el impacto de la introducción de la vacuna de neumococo es fundamental fortalecer el sistema de vigilancia de las infecciones invasivas por neumococo, para lo cual es indispensable que los profesionales responsables de estos niños colaboren en la denuncia oportuna al sistema de vigilancia de los casos en los que se verificara el aislamiento de neumococo.

El Ministerio de Salud de la Nación está realizando un esfuerzo para fortalecer la vigilancia epidemiológica de todas las enfermedades inmunoprevenibles y, especialmente, de la enfermedad invasiva por neumococo, para evaluar el impacto de la intervención.

La introducción de la vacuna conjugada contra neumococo con amplia cobertura contra los serotipos locales constituye una intervención de alto impacto en la salud pública de Argentina con el propósito de disminuir la neumonía y la mortalidad por enfermedad neumocócica.

Eficacia, calidad y seguridad de la vacuna

Tanto la vacuna conjugada de 10 serotipos (VCN-10) como la de 13 serotipos (VCN-13) han demostrado ser seguras, poseer una inmunogenicidad por serotipos al menos comparable a la de la vacuna conjugada de 7 serotipos (VCN-7) y la posibilidad de administrarse simultáneamente con otras vacunas del calendario nacional, sin interferencias entre sí.

Eficacia de la vacunación con esquema completo y reducido, y cobertura teórica de serotipos para cada vacuna.

	Vacuna 10-valente	Vacuna 13-valente	Vacunas 10 y 13-valentes
Eficacia de la vacunación			
OMA po cualquier causa	33.60%	7%	
Neumonía consolidante por cualquier causa			30.30%
EIN (Bacteriemias/Sepsis y Meningitis) por neumococo			97.40%
Eficacia de un esquema reducido			
3 dosis			84.60%
2dosis			78%
1 dosis			25%
Cobertura teórica de serotipos	74.60%	85.30%	

Analía Urueña, Tomás Pippo, María Sol Betelu, Federico Virgilio, Norberto Giglio, Angela Gentile, Salvador García Jiménez, Bárbara Jauregui, A Clark, Máximo Diosque, Carla Vizzotti. Cost-efectiveness analysis of the 10- and 13 valent pneumococcal conjúgate vaccines in Argentina. Vaccine 29 (2011) 4963-4972.

Comparación entre diferentes intervenciones para controlar la enfermedad neumocócica

Vacunas conjugadas contra neumococo

Estas vacunas han demostrado muy buena inmunogenicidad para la mayoría de los neumococos evaluados y elevada eficacia protectora desde los 2 meses de edad contra las infecciones invasivas, incluyendo neumonía, meningitis y bacteriemias. Además, favorecen la disminución de la colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en los niños vacunados, con protección indirecta de personas no vacunadas ("efecto rebaño").

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) máxima autoridad regulatoria nacional, otorgó la licencia a tres vacunas conjugadas contra neumococo: VCN-7, VCN-10 y VCN-13. A continuación se detallan en su composición por serotipo (ST), su proteína conjugadora y el respectivo nombre comercial y laboratorio productor.

- VCN-7 (Prevenar-7^{MR}, Lederle-Wyeth): incluye los serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F, conjugados con la proteína transportadora CRM_{197} (en dosis de 20 ug). Contiene 2 ug de cada ST (excepto el 6B, serotipo del cual contiene 4 ug). Fue licenciada por la Administración de Drogas y Alimento de los Estados Unidos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica en el año 2000. Fue ampliamente utilizada en ése y otros países, así como también en Argentina, sin embargo su uso ha sido reemplazado por el de las nuevas vacunas conjugadas

- VCN-10 (Synflorix^{MR}, Glaxo SmithKline): Incorpora a la anterior los ST 1, 5, 7F. Se conjugan con la proteína D de membrana externa de *Haemophilus influenzae*, excepto los ST 18C y 19F, conjugados a los toxoides tetánico y diftérico, respectivamente. Licenciada para uso en niños desde los dos meses a dos años de edad en Canadá, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA), organismo regulatorio de la Unión Europea. ANMAT ha licenciado su uso para niños sanos hasta los 5 años de edad en marzo del 2011.

- VCN-13 (Prevenar-13^{MR}, Wyeth-Pfizer): Incorpora a las anteriores los ST 3, 6A, 19A, conjugada con la misma proteína transportadora que Prevenar 7. Fue licenciada por la FDA en marzo de 2010 para uso en niños entre dos y 59 meses y, para niños con los factores de riesgo, hasta los 71 meses. En situaciones de especial riesgo, su indicación se puede extender hasta los 18 años. Las indicaciones del Ministerio de Salud de la Nación de vacunación para neumococo se detallan en el apartado "Esquema recomendado"

En la evaluación de la eficacia de las diferentes vacunas conjugadas contra el neumococo es fundamental conocer la circulación de los serotipos circulantes en Argentina. La siguiente tabla muestra la cobertura de serotipos de neumococo según edad

Streptococcus pneumoniae: **Cobertura otorgada por las vacunas conjugadas licenciadas en Argentina contra los serotipos aislados de infecciones invasivas según edad**

Vacuna	Patología	< 2 años %	2-5 años %	Total %
7-Valente	Neumonía	66,9	33,8	57,1
	Meningitis	50,0	47,9	49,5
	Total	59,5	36,8	52,2
10-Valente	Neumonía	83,3	86,3	84,4
	Meningitis	83,1	72,3	76,1
	Total	79,3	80,5	79,9
13-Valente	**Neumonía**	**90,5**	92,1	91,1
	Meningitis	**81,9**	79,0	81,9
	Total	**90,0**	87,3	86,1

Fuente: INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbran"

Tanto VCN-10 como VCN-13 cumplen con el correlato de protección, que es el nivel mínimo de anticuerpos medidos por método ELISA (0,35 mg/mL) considerado predictor de protección contra infección invasiva.
También fue considerada adecuada la funcionalidad de los anticuerpos, medida por actividad opsonofagocítica (OPA), si bien las pruebas para demostrar funcionalidad no están aún estandarizadas por los laboratorios de referencia. El correlato de protección para enfermedad neumocócica invasiva no predice la protección individual, ni la protección contra NAC, otitis media o reducción de portación nasofaríngea. Para estas situaciones, los niveles necesarios para protección podrían ser mayores a 0,35 mg/ml.

La vacunación con VCN-13 en niños inmunocompetentes menores de un año de vida con esquema "2+1" ha demostrado una **inmunogenicidad** comparable al esquema "3+1" para la mayoría de los serotipos comprendidos en la VCN-13, excepto para el serotipo 6B. Sin embargo, la **eficacia clínica** de la protección contra enfermedad neumocócica invasiva causada por el serotipo 6B sería adecuada. Este serotipo representa el 4,1% de los aislamientos de neumococo en Argentina (Datos tomados de SIREVA, 2009).

Todas las vacunas aquí mencionadas tienen licencia otorgada por la ANMAT con estas mismas indicaciones.

VCN-13: Al incorporar, además de los **ST 1 y 5, los ST 19A, 3 y 6A,** contribuye a aumentar la protección contra infecciones invasivas en más del 90%. Licenciada por la ANMAT y la FDA para uso en niños sanos hasta los cinco años de edad; hasta los 71 meses, para los pertenecientes a grupos de riesgo. Esta recomendación se extiende hasta los 18 años en situaciones especiales (asplenia, inmunocompromiso, implante coclear, fístula de líquido cefalorraquídeo). También fue licenciada por la EMEA en Europa.
Si bien la vacuna puede ser usada para los grupos en los que fue licenciada, es provista por el Ministerio de Salud de la Nación, según se detalla en la tabla que sigue a continuación.

Ministerio de Salud de la Nación
Esquema recomendado de la vacuna conjugada de 13 serotipos según grupo de edad en *huéspedes inmunocompetentes*

Edad	Número de dosis
Entre 2 a 6 meses (inclusive)	**2 dosis y refuerzo a los 12 meses de vida**
Entre 7 a 11 meses (inclusive)	**2 dosis y un refuerzo a los 12 meses de vida** **Intervalo mínimo entre dosis: Ocho semanas ***
Entre 12-23 meses (exclusivamente durante el primer año de la introducción al calendario)	**1 dosis a los 12 meses y refuerzo a los 15-18 meses**

*Si la segunda dosis es aplicada después de los 10 meses de vida, el refuerzo debe respetar un intervalo mínimo de dos meses de la última dosis (Ejemplo: 11 meses-13 meses y 15 meses de vida)

Exclusivamente durante el año posterior a la fecha de introducción, se realizara "catch-up" con 2 dosis en los niños entre 12 a 24 meses.

Los huéspedes inmunocomprometidos menores de 1 año, recibirán un esquema "3+1" de VCN-13 (2, 4, 6 y 12 meses de vida)

Grupos de riesgo (*) que recibirán vacuna conjugada de 13 serotipos con un esquema "3+1"

- **Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas**
- **Enfermedad hemato-oncológica**
- **Asplenia funcional o anatómica**
- **Drepanocitosis**
- **Síndrome nefrótico.**
- **Recién nacidos prematuros, menores de 32 semanas de edad de gestacional. Se deben vacunar a la edad cronológica.**

Ministerio de Salud de la Nación
Esquema recomendado de la vacuna conjugada de 13 serotipos según grupo de edad en *huéspedes inmunocomprometidos

Entre 2 a 6 meses (inclusive)	**3 dosis (2,4,6 meses) y refuerzo a los 12 meses de vida.** **Si se iniciara el esquema posteriormente a los dos meses de vida, se deberá respetar un intervalo mínimo de ocho semanas entre dosis.**
Entre 7 a 11 meses (inclusive)	**2 dosis y un refuerzo a los 12 meses de vida** **Intervalo mínimo entre dosis: Ocho semanas ***
Entre 12-23 meses (exclusivamente durante el primer año de la introducción)	**1 dosis a los 12 meses y refuerzo a los 15-18 meses**

*Si la segunda dosis es aplicada después de los 10 meses de vida el refuerzo debe respetar un intervalo mínimo de dos meses de la última dosis (Ejemplo: 11 meses-13 meses y 15 meses)

Los huéspedes de riesgo que hubieran recibido VCN-13, deberán recibir una dosis de vacuna polisacárida 23 valente a los 2 años de vida.
(Ver Normas Nacionales de Vacunación del Ministerio de Salud de la Nación)

Criterios Económicos

Costos y costo-efectividad

Teniendo en cuenta los resultados para las 20 cohortes evaluadas, los años de vida ajustados según discapacidad (AVAD) evitados con la VCN-13 ascenderían a 71.628 y, con la VCN-10, a 64.252. En tanto, los años de vida ganados con la VCN-13 (65.038) superarían a los ganados con la VCN-10 (56.882) en, aproximadamente, un 11,5%.

En cuanto a la evaluación económica, ambas vacunas resultaron costo-efectivas. Sin embargo, considerando que el propósito de la introducción es disminuir las infecciones invasivas y la mortalidad por

neumococo, la vacunación con VCN-13 evitaría mayor número de infecciones invasivas, neumonía y fallecimientos.

Resultados Estimados de casos evitados al 2020 luego de la introducción de la vacuna conjugada para neumococo en un período de 1 año

Cuadro: Resultados Comparados - 20 cohortes

Impacto de la vacunación		10 valente		13 valente	
		Escenario Base	Perspectiva Social	Escenario Base	Perspectiva Social
Casos evitados	Otitis	10.754.016		2.561.767	
	Neumonía	134.406		153.684	
	Bacteriemia	17.402		19.898	
	Meningitis	1.200		1.372	
Muertes evitadas	Neumonía	1.477		1.689	
	Bacteriemia	261		298	
	Meningitis	172		197	
Total muertes evitadas		**1.910**		**2.184**	
Costo de vacunación (en dolares)		973.513.153		973.513.153	
AVADs evitados		64.252		71.628	
Años de vida ganados		56.882		65.038	
Costos ahorrados del Sistema de Salud (en dolares)		396.953.956	424.362.186	189.344.152	220.683.590
Costo por AVAD evitado (en dolares)		**8.973**	**8.546**	**10.948**	**10.510**

Analía Urueña, Tomás Pippo, María Sol Betelu, Federico Virgilio, Norberto Giglio, Angela Gentile, Salvador García Jiménez, Bárbara Jauregui, A Clark, Máximo Diosque, Carla Vizzotti. Cost-efectiveness analysis of the 10- and 13 valent pneumococcal conjúgate vaccines in Argentina. Vaccine 29 (2011) 4963-4972.

PROPÓSITOS Y OBJETIVOS

Propósitos

-Controlar la EIN en Argentina.

-Disminuir las complicaciones, y la mortalidad por neumococo en Argentina.

Objetivos

-Controlar la EIN en los niños menores de dos años en Argentina.

-Disminuir la incidencia, las complicaciones, las secuelas auditivas y neurológicas y la mortalidad por la infección por *Streptococcus pneumoniae* en niños en Argentina.

Población objetivo

Para niños menores de 1 año (inmunocompetentes)

-Niños de 2 meses de edad: 1° dosis de VCN-13
-Niños de 4 meses de edad: 2° dosis de VCN-13
-Niños de 12 meses de edad: 3° dosis de VCN-13

Los niños inmunocompetentes que comiencen su vacunación después de cumplir dos meses de vida, deben recibir un esquema "2+1", con un intervalo de 2 meses entre la primera y la segunda dosis; la tercera dosis se indicará al año de vida (con un intervalo mínimo de ocho semanas entre la segunda y la tercera dosis).

Niños entre 12 a 24 meses de edad que no hubieran recibido previamente vacuna contra neumococo *(exclusivamente durante el primer año de la introducción***)**

Durante el primer año de la introducción de la vacunación antineumocócica se vacunarán exclusivamente niños entre 12 a 24 meses de vida, para lograr mayor impacto en la disminución de las enfermedades invasivas por neumococo en nuestro país.

Considerando el "efecto rebaño" de la vacunación neumocócica en niños de edades no alcanzadas por la vacuna, sería esperable una reducción significativa de las EIN si se lograran coberturas mayores al 90%.

Esquema: Una dosis de VCN-13 *a los 12 meses y un refuerzo entre los 15 y 18 meses*

Si comenzara la vacunación después de los 12 meses de vida, se deberá vacunar con dos dosis, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ambas dosis.

Intercambiabilidad de vacunas conjugadas para neumococo

-Si bien la vacuna neumocóccica 7 valente y la 13 valente se consideran vacunas intercambiables, los niños que hubieran recibido alguna dosis de VCN-7 y estuvieran cursando su primer año de vida (o tuvieran entre 12 y 24 meses de edad durante el primer año de la introducción) **deberán recibir el esquema completo con VCN-13,** para asegurar una adecuada inmunogenicidad contra los 13 serotipos contenidos en la vacuna.

-Los que hubieran recibido VCN-10 con esquema incompleto y estuvieran cursando su primer año de vida (o tuvieran entre 12 y 24 meses de edad durante el primer año de la introducción), deberán recibir el esquema completo con VCN-13, según la edad, por considerarse que no son vacunas intercambiables.

-Los que hubieran recibido **esquema completo** con VCN-10 se consideran adecuadamente inmunizados.

POBLACIÓN OBJETO Y DEFINICIÓN DE ACCIONES

Los niños *inmunocompetentes* nacidos a partir del 1° de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2011, recibirán un esquema "2+1" de VCN-13

Población	Acciones
Niños de 2 meses de edad	Aplicar la 1° dosis de 0,5 ml IM de VCN- 13
Niños de 4 meses de edad	Aplicar la 2° dosis de 0,5 ml IM de VCN-13
Niños de 12 meses de edad	Aplicar la 3° dosis de 0,5 ml IM de VCN-13

Los esquemas de los niños inmunocompetentes menores de un año que comenzaron sus esquemas en forma tardía, (mayores de 2 meses) deben recibir 2 dosis y un refuerzo con un intervalo mínimo de 8 semanas entre dosis.

Los huéspedes inmunocomprometidos menores de 1 año, recibirán un esquema de VCN-13 "3+1". Esquema: 2, 4, 6 y 12 meses de vida.

Los huéspedes inmunocomprometidos mayores a 1 años de vida comprendidos en el "Programa de Vacunación para Huéspedes Especiales" del ProNaCei se vacunarán según las recomendaciones especificas para esos grupos independientemente de la edad.

Los niños nacidos a partir del 1° de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2010 recibirán un esquema de 2 dosis de VCN-13

12 meses de vida	Aplicar la 1° dosis de 0,5 ml IM de VCN-13
15-18 meses de vida	Aplicar la 2° dosis de 0,5 ml IM de VCN-13

>15 meses a 24 meses	*Deben tener dos dosis de VCN-13 después del año de vida*

-Si el paciente recibiera solo una dosis de VCN-13 antes del año de edad (ejemplo un niño que se vacuna a los 10 meses) deberá entonces recibir dos dosis adicionales de VCN-13 antes de los dos años de vida, separadas por un intervalo mínimo de ocho semanas.

-Los niños mayores de 12 meses que hubieran recibido dos dosis de VCN-13 después del primer año de vida se consideran adecuadamente inmunizados.

Meta

1. Vacunar al 100% de los niños y niñas inmunocompetentes, que comiencen su vacunación siendo menores de un año de vida **con tres dosis** de vacuna conjugada contra neumococo (incluyendo la tercera dosis a los 12 meses de vida)

2. Vacunar al 100% de los niños y niñas inmunocomprometidos(*), que comiencen su vacunación siendo menores de 6 meses de vida **con cuatro dosis** de vacuna conjugada contra neumococo (incluyendo la tercera dosis a los 12 meses de vida)

3. Vacunar al 100% de los niños y niñas que comiencen su vacunación siendo mayores de un año y menores de dos años de vida, **con dos dosis** de vacuna conjugada contra neumococo

La VCN-13 puede ser utilizada concomitantemente con cualquier vacuna del calendario nacional, incluso con las vacunas conjugadas meningocóccicas, aplicadas en sitios diferentes.

No existe intervalo mínimo de aplicación entre la VCN-13 y las otras vacunas del calendario nacional.

Ámbito: Nacional

ESTRATEGIAS GENERALES

Para lograr los objetivos, las provincias y sus departamentos, municipios y partidos, identificarán, adecuarán las estrategias y actividades propuestas desde el nivel local.

-Concertación de alianzas estratégicas, a nivel nacional, departamental, municipal y local, de apoyo en todo el proceso de organización, planificación, ejecución y evaluación de la introducción.

-Planificación y programación de la introducción de la vacuna al calendario nacional con la elaboración de un plan estratégico en el que se defina población objeto, necesidades de insumos y financiamiento.

-Promoción de la introducción de la vacuna en el marco de la articulación, movilización social y estrategia de comunicación.

-Monitoreo, supervisión y evaluación, como mecanismo de control de la gestión de todo el proceso de planificación y ejecución.

ACTIVIDADES SEGÚN COMPONENTES

Conducción y Coordinación

A nivel nacional, el Ministerio de Salud de la Nación interactuará con otros ministerios, instituciones, organizaciones no gubernamentales, gremios, asociaciones y sociedades científicas.
El *ministro de salud provincial* será el responsable de la conducción de la introducción, para lo cual deberá asignar responsabilidades en los niveles de direcciones de epidemiología y de inmunizaciones.

Planificación

Cada provincia debe elaborar un plan de acción que incluya la **planificación por componente, organización, ejecución y evaluación** según objetivos.
El plan debe consolidar las acciones por municipios y debe considerar

- **Análisis de población menor a un año de vida y mayor a un año de vida (y menor de 2 años de vida).** Estratificación de las **ciudades de mayor densidad de población**, por barrios y colonias.

- Programación, calendarización y distribución de inmunobiológicos, y otros insumos.

- Calendarización del proceso de supervisión provincial, departamental y municipal.

- Definición del presupuesto.

Capacitación

Asistir a la **capacitación** del nivel central y capacitar a todo el personal involucrado en tareas de vacunación del calendario nacional.
Organizar equipos facilitadores departamentales y municipales para capacitar a los equipos locales vacunadores.

Movilización y comunicación social

La incorporación de la vacunación contra neumococo al calendario nacional plantea varios desafíos que deben ser considerados en el diseño e implementación de estrategias y actividades de comunicación para médicos y para la población.

El primer desafío es el planeamiento de actividades según la estimación de la demanda posible de vacunación, con mayor énfasis en los municipios de bajas coberturas.

Para enfrentar estos desafíos, es indispensable desarrollar actividades con objetivos precisos y mensajes que sean consistentes, claros y únicos.
Conformación de un **comité multidisciplinario** institucional e interinstitucional para la promoción y movilización social en los niveles nacional, departamental y municipal.
Formulación e implementación de la estrategia de movilización, **participación y comunicación social**, determinando las acciones a realizar en el área de información, educación y comunicación.
Facilitar la **participación de entidades del sector salud**
Promover la participación de **organizaciones gubernamentales y no gubernamentales en la programación y ejecución de actividades.**
Incentivar la participación activa de la comunidad.
Reunión con **medios de comunicación masiva** a nivel nacional, provincial, departamental y municipal, para presentar objetivos de la vacunación enfatizando la futura y para la obtención de apoyo en la difusión de mensajes, reportajes, foros, etc.
Diseño, validación, **impresión y distribución de material audiovisual** para promoción a nivel nacional (calendario nacional de vacunación 2011, afiches, *banners*, hojas volantes de promoción, *spots* de televisión y folletos informativos para medios de comunicación, personal de salud, actores sociales y población objeto).
Elaboración y difusión de información elaborada por el nivel central e información provincial, regional, departamental y municipal de **información**, para población en general, población objeto, medios de comunicación, etc.
Organización de los actos de inauguración.
Gestión de espacios gratuitos en medios de comunicación -radio y TV- para la participación de autoridades de salud y actores sociales en la divulgación
Definir formas para monitorear e informar sobre el avance en la meta de la población vacunada mensualmente**.**

Alianzas estratégicas

- **Sociedades Científicas:** Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad de Medicina Interna, Sociedad Argentina de Neumonología, Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica)
- **Organismos oficiales** (Ministerios de Educación, Programas Nacionales –por ejemplo, Maternidad e Infancia, Dirección Nacional de SIDA y ETS).
- **Organizaciones no gubernamentales y sociedad civil**: grupos de vecinos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones de pacientes y familiares, instituciones religiosas, sindicatos)

- **Sector privado**

Sistema de información: Las dosis aplicadas se asentarán en la planilla habitual de dosis del calendario nacional, con una notificación mensual en el avance de meta.

Monitoreo, supervisión y evaluación

Monitoreo

- Monitoreo con los equipos supervisores del nivel provincial, regional, departamental y municipal para revisar los avances de la vacunación y proponer alternativas de intervención para corregir debilidades.
- **Identificar áreas críticas en el avance de las coberturas de vacunación.**
- Focalizar la supervisión y monitoreo.
- Tomar decisiones y realizar intervenciones en base a la información para lograr la meta.

Supervisión

- Organización de equipos de supervisión a nivel nacional, provincial, departamental y municipal, para revisión y capacitación.
- Ejecución de la calendarización de la supervisión según etapas (organización, programación, ejecución), analizando con los equipos locales al final de la jornada las fortalezas, debilidades y medidas correctivas
- Considerar los elementos claves de la supervisión, organización y programación, capacitación del personal, disponibilidad y conservación de la vacuna, recursos humanos, físicos y presupuestarios, sistema de información, comunicación, abogacía y participación social, técnica de aplicación de la vacuna y registro de dosis aplicadas.

Evaluación

- Cada provincia, región sanitaria, departamento de salud y municipio deberá utilizar los indicadores propuestos por inmunizaciones, que se deberán incorporar al informe provincial.
- Preparación de informe para evaluar el impacto de la introducción.
- Preparación y realización de evaluación provincial, regional y departamental.

POBLACIÓN META

La población meta se programará por provincias y al interior de las mismas por regiones de salud, departamentos, partidos o municipios, de acuerdo a la estimación de población según grupos-objetivo mayor o menor de 1 años de vida y según las dosis a aplicar según la edad.
Los niños que no completen las dosis necesarias según la edad, deberán completar las dosis necesarias, aunque hayan cumplido.

Se deben generar estrategias para fortalecer la aplicación de todas las vacunas del calendario nacional, minimizando las oportunidades perdidas de vacunación.

"Mejorar las coberturas de todas las vacunas del calendario nacional de inmunizaciones es una responsabilidad de todos"

Agentes inmunizantes

Vacuna neumocócica conjugada 13-valente

Características del producto

La vacuna neumocócica conjugada 13valente es una solución estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos **1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de** *Streptococcus pneumoniae* conjugados individualmente por aminación reductiva a la proteína de difteria no tóxica. Los polisacáridos están activados químicamente y luego enlazados de manera covalente al portador de proteína **CRM_{197}** para formar el glicoconjugado. Los conjugados individuales son compuestos y luego se agrega polisorbato 80 y fosfato de aluminio para formular la vacuna. La potencia de la vacuna es determinada por la cantidad de los antígenos sacáridos y las proporciones de sacárido-con-proteína en los glicoconjugados individuales.

Cada dosis de 0.5 ml está formulada para contener 2.2 ug de cada sacárido para serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F y 4.4 ug de sacárido para serotipo 6B, conjugado a la proteína portadora CRM_{197} y 0.125 mg de aluminio como adyuvante de fosfato de aluminio.

Forma farmacéutica

Jeringa prellenada con suspensión inyectable para aplicación por vía **intramuscular**. La vacuna es una suspensión blanca para inyección y se provee en estuches conteniendo 1 jeringa prellenada, de dosis única de 0.5 ml, o en estuche conteniendo 10 jeringas prellenadas de 0.5ml cada una.

La vacuna debe homogeneizarse hasta obtener una suspensión blanca uniforme y debe inspeccionarse visualmente para ver la presencia de partículas extrañas y/o variación en el aspecto físico antes de la administración. Informar si el contenido tiene otro aspecto.

Farmacología Clinica. Mecanismo de acción.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13 MR) contiene todos los polisacáridos capsulares contenidos en la vacuna 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), a los que se le agregan 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Todos están conjugados con la proteína portadora CRM_{197}. Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica, por vía de mecanismos T-dependientes y mecanismos T-independientes. La respuesta inmune a la mayoría de antígenos es T-dependiente e involucra la colaboración de las células T CD4+ y las células-B, reconociendo al antígeno de manera enlazada. Las células T CD4+ suministran señales a las células-B a través de interacciones de la proteína de superficie celular e, indirectamente, a través de la liberación de citoquinas. Estas señales resultan en proliferación y diferenciación de las células-B, y en la producción de anticuerpos de gran afinidad. La señalización de CD4 y las células-T es un requisito para la generación de células B de larga vida, denominadas plasmocitos, las cuales producen continuamente anticuerpos de varios isotipos (con un componente IgG) y células de memoria B que se movilizan rápidamente y segregan anticuerpos ante la reexposición al mismo antígeno.

Los polisácaridos bacterianos capsulares (PSs), en tanto varían en su estructura química, comparten la propiedad inmunológica común de ser en gran parte antígenos T-independientes. En ausencia de ayuda de las células T, las células B estimuladas por PS producen anticuerpos IgM; no existe, por lo general, maduración de la afinidad en los anticuerpos, y no se generan células B de memoria. Como vacunas, los PS están asociados con una inmunogenicidad pobre o nula en los niños menores de dos años de vida y fracasan en la inducción de inmunidad de memoria a cualquier edad. La conjugación de los PS a un portador de proteína supera a la naturaleza T-independiente de la célula en los antígenos PS. Las células T portadoras de proteína específicas suministran las señales que se necesitan para la maduración de la respuesta y generación de memoria de la célula B. **La conjugación de *PS* de *Streptococcus pneumoniae* mediante el apareamiento covalente al *carrier* de proteína inmunogénica CRM_{197} aumenta la respuesta de anticuerpos, induce la memoria inmune**, y provoca respuestas de refuerzo a polisacáridos neumocócicos en lactantes y niños pequeños en las reexposiciones al antígeno correspondiente.

Administración simultánea con otras vacunas: Se puede administrar simultáneamente con otra vacunas aplicadas en sitios diferentes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad severa previa, a alguno de los componentes de la vacuna

Conservación, Cadena de frío y vacunación segura

Mantener la vacuna a temperatura adecuada (+2 a +8 ºC). No exponer la vacuna a temperaturas menores a 2°C

Preparación del termo o conservadora:

Se efectuará al inicio de la jornada.

1. Retirar los paquetes fríos del congelador y esperar que presenten signos de descongelación para luego colocarlos en el termo:

    - Si contienen Agua, esperar a observar presencia de líquido en el interior y sin escarcha en la superficie (0º C). Esto demandara unos pocos minutos dependiendo de la temperatura ambiente.
    - Si contienen Soluciones Eutécticas, aunque se observe su interior en estado líquido, la temperatura puede ser inferior a 0º C. Por lo cual deberá permanecer fuera de la heladera hasta que dejen de formar escarcha en su superficie. Esta actividad puede demandar varios minutos (15-40 min) dependiendo de la sustancia que tenga en su interior y de la temperatura ambiente.

2. Los paquetes fríos deben cubrir las 4 paredes, rodeando completamente las vacunas (protegen las vacunas y no dejan pasar el calor).

3. Colocar un termómetro, si lo tiene. De lo contrario asegúrese de que el paquete frío no tenga temperaturas inferiores a 0°C (punto 1, escarcha)

4. Tapa con cierre hermético.

5. Retirar las vacunas de la heladera, observar la temperatura y registrarla en la planilla correspondiente.

6. Colocar las vacunas en orden no encimadas para que el frío les llegue a todas por igual. Volver a tapar el termo.

7. Mantener el termo a la sombra y en el lugar más fresco posible.

8. Cuando se retire la tapa para retirar las vacunas, deslizarla horizontalmente a nivel del borde (para evitar extraer el aire frío del interior e ingresar el aire cálido del exterior cada vez que lo destapa y tapa)

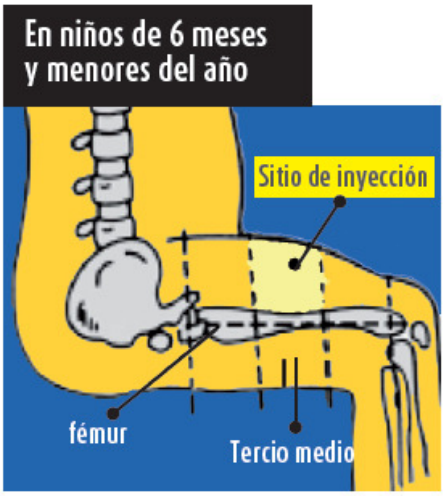
9. Cambiar los paquetes fríos si se descongelan cuando la cantidad de hielo sea mínima. (solo para los paquetes con agua)

10. Al terminar la jornada regresar las vacunas a la heladera, observar la temperatura y registrarla en la planilla correspondiente.

11. Lavar la conservadora o el termo con esponja o franela suave con jabón, guardarlo limpio y seco.

Técnica de aplicación:
Lugar de aplicación: región anterolateral (externa) del muslo o parte superior del brazo (músculo deltoides) según edad.
Limpie el tercio medio del músculo con algodón humedecido en solución agua destilada, solución antiséptica. Fijar la masa muscular. Aplicar la vacuna por vía intramuscular, en ángulo de 90º. Extraer la aguja y presionar con el algodón sin masajear.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo al marco legal vigente.



Descarte de materiales:
Descartar las jeringas y agujas en **descartadores para cortopunzantes** apropiados.
No **tapar la aguja antes de descartarla**.
Disponer de los residuos en forma apropiada, como residuo patológico.

Vacunación Segura y Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)

La seguridad de las vacunas y la vacunación abarca las características de los productos y de su forma de aplicación. La calidad de las vacunas está supervisada por las autoridades sanitarias, controlando las prácticas de fabricación, los antecedentes clínicos y la calidad de cada lote.

ESAVI

Las vacunas utilizadas en Argentina, son seguras y eficaces, sin embargo pueden presentarse eventos adversos después de la administración, los cuales son generalmente leves. Los beneficios de la inmunización son siempre mayores que los riesgos.

Es fundamental la notificación de los mismos, como así la investigación oportuna de los ESAVI graves.

El sistema de Vigilancia de Efectos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) se realiza en forma pasiva, mediante la notificación de todo aquel caso de reacción postvacunal a través de una ficha específica. Esta notificación debe realizarse simultáneamente al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, así como también a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Estos casos sospechosos son analizados por una Comisión de Expertos para su posterior clasificación, de acuerdo a los datos obtenidos de la historia clínica y estudios complementarios.

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación recibe notificaciones de eventos graves y efectúa el análisis de causalidad pertinente, con el objeto de arribar a conclusiones sólidas que permitan implementar acciones oportunas y efectivas en relación al producto.

Un ESAVI grave es todo aquel evento que resultara en hospitalización o fallecimiento. Estos últimos son los que, en general, se notifican de manera obligatoria al sistema de vigilancia.

CLASIFICACIÓN

Por su gravedad:

· Leves: Reacciones menores que no requieren tratamiento ni prolongación de la hospitalización; síntomas y signos fácilmente tolerados.

· Moderados: Requieren cambio de terapia medicamentosa o una mayor observación; hay malestar suficiente que causa interferencia con la actividad usual.

· Graves: Potencialmente amenazadores de la vida; causan daño permanente; prolongan la hospitalización o requieren de un cuidado médico intensivo; acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

· Letales: Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Por su relación causal (OMS/OPS):

1. Evento coincidente: Cuando el evento definitivamente no está relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).
2. Evento relacionado con la vacuna:

A- Evento relacionado con el proceso de manejo de las vacunas (error programático).
B- Evento relacionado con los componentes propios de la vacuna.

3. Evento no concluyente: La evidencia disponible no permite determinar la etiología del evento.

Los errores programáticos se deben detectar y notificar ya que son un indicador de funcionamiento del programa y representan una oportunidad para fortalecer las acciones de capacitación.

TODOS los casos de ESAVI deben notificarse, pero sólo se investigan

- Eventos graves:
  - requieren hospitalización
  - ponen en riesgo la vida de la persona
  - causan discapacidad
  - producen desenlaces fatales
- Rumores.
- Eventos que afectan a un grupo de personas (*clusters*).
- Eventos relacionados con el programa.

La finalidad de la investigación es confirmar o descartar el evento notificado, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado e informar a las partes involucradas.

Etapas de la investigación

- Evaluación inicial: El primer paso es verificar la información. Tan pronto se conozca que se trata de un ESAVI, el trabajador de salud comunicará al propio paciente, al familiar responsable en caso de adulto o al padre o tutor en caso de pacientes pediátricos, que la inmunización es inocua, infundiéndoles confianza y explicándoles que puede haber eventos simultáneos no necesariamente provocados por la vacuna. Si el caso se encuentra en una de las categorías antes mencionadas, se realizarán todos los pasos de la investigación con apoyo del ámbito central.
- Notificación: Se debe realizar dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI grave, y dentro de la primera semana en el resto. Se debe completar la ficha correspondiente. Se realizará al programa de inmunizaciones de cada provincia y este notificará al programa en el nivel nacional.

Ministerio de Salud de la Nación:
Correo: Av. 9 de Julio 1925(C1073ABA)
Tel:4379-9043 int.4830/4810 Fax 4379-9000 int.4806
E-mail: vacunas@msal.gov.ar

ANMAT:
Av. De Mayo 869, piso 11.CP1084 Bs. As.
Tel:(011)4340-0800 int. 1166; Fax(011)4340-0866
E-mail: snfvg@anmat.gov.ar
Internet:http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg/esavi_web/esavi.htm

- Investigación: Los ejes principales de la investigación son: el servicio, la vacuna, el usuario, el trabajador de salud, los padres, el trabajo de campo y el área legal. Ello supone que han de realizarse procedimientos de observación, entrevistas, revisión de registros, inspección de los servicios, toma de muestras, necropsia y visitas domiciliarias. Hasta que no se concluya la investigación resultará imposible determinar las causas de los eventos. Estos podrían estar relacionados con problemas operativos del programa (error programático), con la vacuna, no guardar relación con ésta o ser de causa desconocida.

Investigación de casos fallecidos:
Para la investigación de eventos fatales como fallecimientos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización, se recomienda realizar la NECROPSIA dentro de las 72 horas. Las acciones inmediatas que se deben realizar son:
1. Inmovilizar las vacunas y todo aquello que está dentro del vacunatorio.
2. Sellar la refrigeradora.
3. La movilización tiene que ser con autorización y en las mejores condiciones de cadena de frío.
4. Garantizar la autorización de los padres para realizar la necropsia.
5. Alcanzar toda la información previa del caso y de la vacuna al médico forense.
6. Si la persona fallece en el domicilio, sin causa evidente, el médico deberá realizar una necropsia verbal con interrogatorio detallado al responsable o acompañante, siguiendo los pasos de una historia clínica y con la realización de un examen físico somero del fallecido en búsqueda de signos de enfermedad, al ser transportado el cuerpo al establecimiento de salud. De ser posible, disponer de todo examen complementario del fallecido.

Necropsia
1. Hacerla en las primeras 72 horas.
2. Obtener copia del protocolo completo de la necropsia.
3. Preparar información completa para el forense.
4. Solicitar muestras.
Toxicológico: cerebro, hígado, contenido de estómago, 80 a 100 gr. Enviar sin formol: solo paquetes o bolsas refrigerados.
Anatomía patológica: 3 a 4 cm de cada órgano. Enviar con formol.

EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Anafilaxia

La anafilaxia postvacunación es muy rara, con una tasa de 1 a 10/1.000.000 dosis aplicadas; se presenta en la primera hora después de la vacunación.

Tiempo post inmunización: Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia se describen por lo general con un inicio en segundos a minutos post-vacunación.

En la mayoría de los casos, los síntomas podrían presentarse hasta las 12 horas después de la exposición. También se ha descripto la presentación bifásica en un plazo de 72 horas. Las manifestaciones clínicas también pueden variar dependiendo de la vía de vacunación.

Reacciones adversas con vacuna antineumococcica conjugada 13 valente

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño.

Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

Trastornos del sistema nervioso: Raras: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles)

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Disminución del apetito. Poco frecuentes: vómitos; diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raras: Exantema; urticaria o erupción similar a la urticaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Fiebre; irritabilidad; cualquier eritema en el lugar de inyección, induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia. Eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de inyección (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores [de 2 a 5 años de edad]). Frecuentes: Fiebre > 39ºC; dolor; eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de inyección (tras la serie de vacunación del lactante). Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción > 7,0 cm en el lugar de inyección; llanto

Raras: Episodio hipotónico de hiporrespuesta

Información adicional en poblaciones especiales: Apnea en recién nacidos muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación).

En estudios comparativos entre PCV-7 y PCV-13 no se han demostrado mayor incidencia de efectos adversos de una, respecto a la otra. La mayoría de los eventos son leves, principalmente en sitio de aplicación de vacuna. Hay reportes de fiebre, gastroenteritis, diarrea, vómitos y faringitis que no superan el 7% de las dosis aplicadas.

Existe un reporte de convulsión febril asociada a la vacuna. No hubo reporte de muertes asociada a la misma.

Recomendaciones para que la vacunación sea segura:

Lea atentamente los prospectos para conocer la vacuna a aplicar	Reconstituya las vacunas con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas
Revise la fecha de vencimiento, el lugar correcto de inyección y vía de administración en cada vacuna	Conserve la cadena de frío, no guarde las vacunas con otros medicamentos, sustancias u objetos dentro de las heladeras
Utilice los insumos apropiados para la vacunación	Verifique las reacciones luego **de 30 minutos de la aplicación de la vacuna**

No mezcle diferentes vacunas en una misma jeringa	Informe sobre los efectos posibles luego de la vacunación
Descarte de modo apropiado todos los elementos usados en la vacunación	Informe todos los hechos no frecuentes por ficha de notificación

Referencias Bibliográficas

1. Analía Urueña, Tomás Pippo, María Sol Betelu, Federico Virgilio, Norberto Giglio, Angela Gentile, Salvador García Jiménez, Bárbara Jauregui, A Clark, Máximo Diosque, Carla Vizzotti. Cost-efectiveness analysis of the 10- and 13 valent pneumococcal conjúgate vaccines in Argentina. Vaccine 29 (2011) 4963-4972.

2. Janusz Gadzinowskia, Piotr Albrechtb, Barbara Hasiecc, Ryszard Koniord,Jerzy Dziduche, Anita Witorf, Tracey Mellelieug, Susan P. Tanseyg, Thomas Jonesh, Denise Sarkozyi, Emilio A. Eminih, William C. Gruberh, Daniel A. Scotth. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 29 (2011) 2947–2955.

3. Paradiso PR. Advances in Pneumococcal Disease Prevention: 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Infants and Children. Clinical Infectious Diseases 2011;52(10):1241–1247

4. Family and Community Health Comprehensive Family ImmunizationTAG 2011 Background documents XIX Meeting of Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases July 6–8, 2011 Buenos Aires, Argentina

5. Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación OPS/OMS 6 AL 8 DE JULIO DE 2011, ARGENTINA. Informe Final. Versión electrónica. En prensa.

6. Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Comité Nacional de Infectología. Prioridades para la incorporación de vacunas al calendario nacional 2011.

7. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Comisión de vacunas. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2010.

8. Dorothee M. Kieningera, Kathrin Kuepera, Katrin Steula, Christine Juergensb, Norbert Ahlersb, Sherryl Bakerc, Kathrin U. Jansenc, Carmel Devlinc, William C. Gruberc, Emilio A. Eminic, Daniel A. Scottc, on behalf of the 006 study group1 Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. Vaccine (2010) 000.000

9. Scott and for the PCV13 Infant Study Group Kristina A. Bryant, Stan L. Block, Sherryl A. Baker, William C. Gruber, Daniel A. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. DOI: 10.1542/peds.2009-1405 *Pediatrics* 2010;125;866-875

10. Susanna Esposito,1 Susan Tansey,2 Allison Thompson,3 Ahmad Razmpour,3 John Liang, Thomas R. Jones,3 Giuseppe Ferrera,5 Alessandro Maida,6 Gianni Bona, Caterina Sabatini,1 Lorenza Pugni,1 Emilio A. Emini,3 William C. Gruber, Daniel A. Scott,3 and Nicola Principi Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared to Those of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given as a Three-Dose Series with Routine Vaccines in Healthy Infants and Toddlers_† CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, June 2010, p. 1017–1026 Vol. 17, No. 6

11. Committee on Infectious Diseases. Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Policy Statement_Recommendations for the Prevention of Streptococcus. *Pediatrics* published online May 24, 2010.

12. Emini, Daniel A. Scott and on behalf of the 004 Study Group Schwartz, Scott Patterson, Kathrin U. Jansen, Jack Love, William C. Gruber, Emilio Sylvia H. Yeh, Alejandra Gurtman, David C. Hurley, Stan L. Block, Richard H. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. *Pediatrics* 2010;126;e493-e505

13. Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV13 Infant Study Group. Collaborators (11) Keathley S, Yeh S, Frenck R, Koranyi K, Campbell J, Michaels M, Gerber M, Rathore M, Giorgio D, Lockhart S, Razmpour A. Safety and immunogenicity of a PCV- 13. Department of Pediatrics, University of Louisville, Louisville, KY 40292, USA. k0brya01@louisville.edu Pediatrics. 2010 May;125(5):866-75.

14. E Grimprel,1 F Laudat,2 SA Baker,3 MS Sidhu,3 C Sekaran,3 WC Gruber,3 EA Emini,3 DA Scott,3 *on behalf of the 008 study group*4. Safety and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With Routine Pediatric Vaccination to Healthy Children in France.Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium. *Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; 2Wyeth Vaccines Research, Paris, France; 3Wyeth Vaccines Research, Pearl River, NY, USA; 4Multiple investigational sites, France.*

15. Didrik F. Vestrheim, E. Arne Høiby, Marianne R. Bergsaker, Karin Rønning, Ingeborg S. Aaberge, Dominique A. Caugant Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2 + 1 dose schedule 1 Vaccine xxx (2009)

16. *Matthew D. Snape, MB BS, MD,* Chaam L. Klinger, MB BS,* Elvis D. Daniels, MD, PhD,† Tessa M. John, RN,* Helen Layton, BA,* Llinos Rollinson, RN,* Sarah Pestridge, BSc,‡ Sandra Dymond, RN,§ Eva Galiza, BSc, MB BS,¶ Susan Tansey, MB ChB,† Daniel A. Scott, MD,†*

17. *Sherryl A. Baker, PhD,† Thomas R. Jones, PhD,† Ly-Mee Yu, MSc,_ William C. Gruber, PhD,† Emilio A. Emini, PhD,† Saul N. Faust, PhD,‡ Adam Finn, PhD,§ Paul T. Heath, FRACP, FRCPCH, and Andrew J. Pollard, MB BS, PhD**Immunogenicity and Reactogenicity of a 13-Valent pneumococcalConjugate Vaccine Administered at 2, 4, and 12 Months of Age *A Double-blind Randomized Active-controlled Trial Pediatr Infect Dis J* 2010;29: e80–e90

18. Janusz Gadzinowskia, PiotrAlbrechtb, BarbaraHasiecc, RyszardKoniord, JerzyDziduche,Anita Witorf,TraceyMellelieug, SusanP.Tanseyg, ThomasJonesh,DeniseSarkozyi, Emilio A.Eminih, WilliamC.Gruberh,DanielA.Scotth,Phase 3trialevaluatingtheimmunogenicity,safety,andtolerabilityof manufacturing scale13-valentpneumococcal conjugate vaccine Vaccine. Accepted 2 February 2011

19. *Matthew D. Snape, MB BS, MD,* Chaam L. Klinger, MB BS,* Elvis D. Daniels, MD, PhD,†Tessa M. John, RN,* Helen Layton, BA,* Llinos Rollinson, RN,* Sarah Pestridge, BSc,‡Sandra Dymond, RN,§ Eva Galiza, BSc, MB BS, Susan Tansey, MB ChB, Daniel A. Scott, PhD,† Sherryl A. Baker, PhD,Thomas R. Jones, PhD,† Ly-Mee Yu, MSc,_ William C. Gruber, PhD,Emilio A. Emini, PhD, Saul N. Faust, PhD, Adam Finn, PhD,§ Paul T. Heath, FRACP, FRCPCH, and Andrew J. Pollard, MB BS, PhD**Immunogenicity and Reactogenicity of a 13-Valentpneumococcal Conjugate Vaccine Administered at 2, 4, and 12 Months of Age *A Double-blind Randomized Active-controlled Trial Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 000–000

20. ACIP. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Recommendations and Reports December 10, 2010 / Vol. 59 / No. RR-11

21. Introducción e Implementación de nuevas Vacunas. Guía práctica ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Publicación Técnica y Científica n° 632-2009.

22. Vigilancia de la neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años. Guía práctica. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Publicación Científica y Técnica 633-2009.

23. Didrik F. Vestrheim, Oistein Løvoll, Ingeborg S. Aaberge, Dominique A. Caugant, E. Arne Høiby, Hilde Bakke, Marianne R. Bergsaker Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. Vaccine 26 (2008) 3277–3281

24. Black S, Shinfield ST, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children: Results of the Northern California Kaiser Permanente Eficacy Trial. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95

25. CDC. Pneumococcal and Influenza vaccination levels among adults aged 5 years. United States, 1997. Morb. Mortal. Weekly Report (MMWR) 1998;47:797-802

26. CDC "Pneumococcal vaccination for coclear implant candidates and recipients, update recommendations of the advisory committee on immunization practices" MMWR 2003; 52: 739-40

27. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 16th Informational Supplement. Wayne, USA: CLSI/NCCLS, 2008.

28. Dagan R, Givon Lavi N, Leibovitz E et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *S pneumoniae* serotype 19A clones causing acute otitis media in an unvaccinated population. J Infect Dis 2009;199:776-85.

29. Gentile A, Ruvinsky R, Bakir J, Gentile F, Kupervaser J., Quiriconi M, Gil C, Regueira M, Pace J, Garcia S. Probable Bacterial pneumonia in children less five years old in two geographical areas of Argentina: two years of surveillance. 44th ICAAC October 30-Nov. 2, 2005, WDC USA.

30. Giacchetto G, Pirez MC, Nanni L, et al. Ampicillin and Penicillin concentrationin serum and pleural fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2004;3(7):625-9.

31. Grijalva CG, Nuorti P, Arbijart P "Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-analysis" Lancet 2007; 369: 1179-86.

32. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, Pediatrics 2004;113:443-449.

33. Recommendations for Use among Children-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – CDC. 2010;59(9):258-61.

34. Paganini H, Guinazu JR, Hernández C, et al. Comparative analysis of outcome and clinical features in children with pleural empyema caused by penicillin-non susceptible and penicillin-susceptible *S. pneumoniae*. Int J Infect Dis 2001;5(2):86-8.

35. Poheling KA, Talbot TR, Griffin MR et al. "Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine" JAMA 2006; 295: 1668-74.

36. Prymula R, Shuerman L. 10-Valent pneumococcal nontypeable H. influenzae PD Conjugate vaccine: Synflorix Expert Rev. Vaccines 2009 Nov. 8 (11):1479-500.

37. Red BooK: Report of the Committee on Infectious Diseases "Pneumococcal Diseases" 2006, pp 525-37.

38. Ruvinsky R, Ferrero F, Duran P et al. and Argentine CARIBE Pneumonia Working Group. *S. pneumoniae* in vitro resistance to penicillin and clinical outcome in children with severe pneumonia 44th ICAAC, Ws DC, 2004, Oral Session. Abstract 1129. p 261.

39. Ruvinsky R, Gentile A, Gentile F, et al. Surveillance of probable bacterial pneumonia (PBP) in children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina. European Congress Poster; Copenhagen 2005.

40. Ruvinsky R, Regueira M, Fossati MS, Gagetti P, Pace J, Rodriguez M, Gabastou JM and Corso A. Surveillance of invasive *S. pneumoniae* in Argentina 1994-2007: Changes in serotype distribution , serotype
41. coverage of pneumococcal conjugate vaccine and antibiotic resistance. J Pediatr Infect Dis 2010;5(3):263-269.

42. Singleton RJ, Hennessey TW, Bulkow LR et al. "Invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotyped among Alaska native children with high levels of 7-valent conjugate vaccine coverage" JAMA
43. 2007;297(16):1784-92

44. Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttiman R et al. "Active epidemiological surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina" Pediatr. Infect. Dis. J. 2006; 25 (4): 370-72.

45. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. "Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine" New Engl. J. Med. 2003;348:1737-46.

46. Simons. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:625-36.

47. Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. Anafilaxia, Guías para su diagnóstico y tratamiento. Disponible en: http://www.compedia.org.mx/archivos/normas/anafilaxia.pdf.

48. Normas Nacionales de Vacunación. Ministerio de Salud de la Nación. 2008

49. Ruggeberg J y col. Anafilaxia: Definición de caso y lineamientos para la recolección, análisis y presentación de datos sobre seguridad relativa a la inmunización. Vaccine 2007;25:5675-5684

50. Arnolt. G. Y col. Comité de Alergia e Inmunología Sociedad Argentina de Pediatría. Normativa para el tratamiento del choque anafiláctico. ARCH.ARG.PEDIATR 1998;96:272-8

Anexos

Anexo: ANAFILAXIA

Definición:

Es un síndrome clínico que se caracteriza por:

- Aparición repentina.
- Progresión rápida de signos y síntomas.
- Compromiso de múltiples sistemas orgánicos (>2), a medida que avanza (cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal).

La sola presencia de alergia cutánea **no** es anafilaxia.

Las reacciones anafilácticas en general comienzan unos minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante reconocerlas rápidamente a fin de aplicar el tratamiento. Si aparece enrojecimiento, edema facial, urticaria, picazón, edema de labios o glotis, sibilancias y/o dificultad respiratoria, el paciente debe ser acostado con los miembros inferiores elevados. Lo primero es asegurar el mantenimiento de la vía aérea y oxigenación, y gestionar el traslado a guardia o cuidados críticos.

Características:

- Se estima que se presenta en un rango de 1-10 por cada millón de dosis distribuidas dependiendo de la vacuna estudiada.
- La recurrencia no es infrecuente pudiendo ocurrir en un período de 2 a 48 horas.
- La intensidad del proceso suele relacionarse con la rapidez de la instauración de los síntomas (entre escasos minutos y dos horas).
- Se presenta con una amplia combinación de signos y síntomas.

Prevención:

- Interrogar sobre posibles antecedentes de alergias antes de aplicar la vacuna, recordar que las alergias leves no son contraindicación para la vacunación.
- Mantener en control a cada paciente 30 minutos luego de la administración de la vacuna.

Todos los vacunatorios deben estar provistos de un kit de anafilaxia

- Los pacientes con antecedentes de reacciones graves, es recomendable que reciban las dosis posteriores de vacuna en un centro hospitalario, con supervisión del paciente.

Clínica:

Las manifestaciones clínicas pueden ser:

- Inmediatas: inicio de minutos a menos de una hora.
- Tardías: de 4 a 8 hs.

Reacciones severas sistémicas: Pueden ser súbitas, o progresar rápidamente y en algunas ocasiones puede presentarse sin síntomas previos y debutar con broncoespasmo, disnea, edema de laringe con ronquera y estridor, cianosis y puede llegar hasta paro respiratorio. El edema gastrointestinal y la hipermotilidad puede provocar nausea, vomito, diarrea, cólicos, incontinencia fecal o urinaria, convulsiones tanto por irritación del SNC o por hipoxia, colapso cardiovascular con hipotensión arritmias cardiacas, shock y coma. Los síntomas de colapso cardiovascular y los signos de falla respiratoria pueden ser muy rápidos e incluso ser los primeros signos objetivos de una manifestación de anafilaxia.

Diagnóstico:

El diagnóstico es básicamente clínico.

Para definir anafilaxia se deben presentar al menos uno de los siguientes criterios:

CRITERIO 1	
Inicio súbito (minutos a pocas horas), con afectación de piel y mucosas y al menos uno de los siguientes síntomas:	A. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia) B. Disminución de la TA sistólica o síntomas asociados de hipoperfusión (síncope, hipotonía, incontinencia)

CRITERIO 2:	
Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición al alérgeno:	A. Afectación de piel y mucosas (urticaria, enrojecimiento, prurito, angioedema) B. Compromiso respiratorio C. Disminución de la TA sistólica o síntomas asociados a hipoperfusión D. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos)

CRITERIO 3:	
Disminución de la Tensión Arterial tras la exposición	A. Lactantes de 1 mes a 12 meses: tensión arterial < 70 mm Hg. B. Niños de 1 año a 10 años: tensión arterial < (70 mmHg + [edad en años x 2]). C. Niños > 11 años: tensión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso 30 % de su tensión basal

Para el diagnóstico diferencial:

- Reacción vagal o lipotimia: Mientras que estas 2 entidades presentan palidez y pérdida de conciencia en forma brusca, en la anafilaxia son más frecuentes **las manifestaciones de las vías aéreas superiores y cutáneo- mucosas.**
- Síndrome de hipotonía- hiporespuesta (SHH): Se puede presentar en las primeras 24 horas. Palidez, cianosis, hipotonía, fiebre, disminución del estado de conciencia, colapso, hipersonmia prolongada. Una diferencia importante con anafilaxia es que en SHH se mantienen los pulsos centrales (carotideo, etc.)

Tratamiento:

1- Colocar al paciente en posición de decúbito supino o con los pies elevados.

2- Medicación:

<u>ADRENALINA IM</u>: ES EL PILAR DEL TRATAMIENTO Y SE DEBE ADMINISTRAR DE INMEDIATO. EL RETRASO EN SU ADMINISTRACIÓN EMPEORA EL PRONÓSTICO.

<u>*Dosis:*</u> 0.01 mg/kg (0.01 ml/kg) de la concentración 1:1000, hasta un máximo de 0.3 – 0.5 ml IM. Puede repetirse cada 5-15 minutos

<u>*Lugar de administración:*</u> región anterolateral del muslo.

En anafilaxia refractaria a dosis múltiples o en shock profundo se debe trasladar al paciente a un Hospital de Alta Complejidad para la administración de Adrenalina por vía IV.

ANTIHISTAMÍNICOS: Son eficaces para la urticaria y/o angioedema, pero **no controlan los síntomas de anafilaxia**. No darlos como primera línea. Deberán continuarse luego del episodio para prevenir recurrencias.

CORTICOESTEROIDES: la administración temprana después de la adrenalina y del antihistamínico ayuda a prevenir la recurrencia de los síntomas y la fase tardía. No se deben discontinuar por 3 o 4 días.

OXIGENO: se administra a los pacientes con cianosis, disnea o sibilancias.

BRONCODILATADORES: habitualmente la adrenalina alivia la presencia de broncoespasmo. Sin embargo cuando esto no es suficiente se puede nebulizar con salbutamol.

Errores más comunes en el tratamiento y prevención de anafilaxia:

- Presumir que el cuadro anafiláctico mejorará en forma espontánea.
- Suponer que los corticoides o los antihistamínicos pueden sustituir la función de la adrenalina. **La mayoría de los casos mortales de anafilaxia se deben a la no utilización de la adrenalina o a su uso tardío.**
- Para el paciente es peor el estado de shock que el uso de adrenalina.
- Confiarse cuando existe una mejoría rápida del paciente. En muchos casos, estos enfermos presentan gravísimas reacciones de tipo tardío. Es un error muy frecuente no internar a estos pacientes para observación y monitoreo posteriormente al episodio.

USE ADRENALINA INTRAMUSCULAR PRECOZMENTE EN LA ANAFILAXIA E INTERNE AL PACIENTE.

MEDICACIÓN PARA LA ATENCIÓN DE URGENCIA DE ANAFILAXIA

Medicamento	**Dosis**	**Vía de administración**	**Dosis máxima**	**Repetición**
Oxigeno				
Adrenalina	0.01 ml/kg	**IM**	0.3 – 0.5 ml	Cada 15 a 20 minutos.
1/1000	(1 décima cada 10 kg)		Una dosis	Se puede repetir 3 veces
1ml = 1mg	EJ: si el paciente pesa 20kg, se aplican 0.2ml, que corresponden a 2 décimas de la jeringa.			
ampolla de 5 ml				
Difenhidramina	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis Mantenimiento: 2-5 mg/kg/día	IM/ EV/ SC	Dosis de ataque: 50mg Dosis de mantenimiento: 300 mg/día VO	
Hidrocortisona	Inicial: 10 mg/kg/dosis Mantenimiento: 5 mg/kg/día cada 6 horas	EV	400mg/dosis EV	
Metilprednisolona	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis Mantenimiento: 1-2 mg/kg/día c/6 a 8 horas	EV/ IM	60 mg/día VO	

<u>Anexo:</u> INSTRUCCIONES PARA NOTIFICACIONES DE EFECTOS ADVERSOS

Lea atentamente toda la hoja

1. **País**: Argentina, se deberá aclarar la provincia y el distrito.
2**. Tipo de ESAVI**: Marque con una X según la notificación esté relacionada con el producto aplicado, o con la práctica vacunatoria.
3. **Datos del paciente**: Escriba todos los datos significativos conocidos del paciente.
Puede usar iniciales para proteger la identidad del mismo. Peso y talla junto a la indicación del percentilo, son muy necesarios en el caso de notificaciones pediátricas. En ítem domicilio especificar: calle, departamento y provincia.
4. **Condiciones médicas revelantes** previas a la vacunación: se enumeran en forma de columna una serie de patologías médicas previas y/o crónicas con dos casilleros opcionales por sí o por no a ser marcados de acuerdo a cada situación, entendiéndose que el casillero marcado es la respuesta correcta. Ej.: (Paciente diabético): Diabético SI X NO ...
5. **Medicación concomitante**: indique si el paciente recibió otra medicación o terapias alternativas (hierbas, tisanas, cocimientos, venenos de serpientes, medicamentos homeopáticos, etcétera), refiriendo tiempo de uso, dosis e indicación.
6. **Descripción del ESAVI:** Indique los signos y síntomas del evento adverso describiendo exhaustivamente intensidad y características de los mismos. Aunque se trate de una reacción adversa conocida, es importante su notificación para conocer la reactogenicidad particular y el impacto del producto en la población.
Si no es suficiente el espacio con el que cuenta agregue una hoja accesoria abrochada describiendo el caso así como se debe hacer en las situaciones en las que las reacciones son consecuencia de hospitalización, secuelas graves o presunta causa de muerte. No deberán faltar los datos de fecha de notificación, fecha de vacunación y fecha de aparición de ESAVI.
7. **Estudios complementarios post-ESAVI:**
Se deberá indicar en todos los casos: laboratorio, radiografía, EEG, otros. Deben referirse tantos estudios como hayan sido realizados como causa de la presunta reacción adversa.
8. **Datos de la vacuna**: Se debe mencionar:
-El tipo de vacuna y el nombre comercial.
-El número de lote y serie.
-El sitio de aplicación y la técnica de vacunación.
-La dosis: se debe indicar vía y dosis específica para adulto y para niños o lactantes.
-El laboratorio productor se debe mencionar en todas las notificaciones. En los recuadros específicos en los que se pregunta si recibió dosis de esa vacuna, si la respuesta es afirmativa, consignar fecha. Si recibió otras vacunas al mismo tiempo o en las últimas 4 semanas, consignar nombre de la vacuna y fechas.

Responder correctamente si tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas. Mencionar familiar y parentesco.
9. **Lugar de vacunación**: marque en el casillero correspondiente el lugar físico donde se realizó la vacunación.
10. **Marco de aplicación de la vacuna**: marque en el casillero correspondiente por qué situación se produjo la aplicación de la vacuna.
El resto de los casilleros son para ser llenados luego de la evaluación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ESAVI.

Información y elementos necesarios para la micro planeación.

Determinar las **características, cantidad** de población y **tácticas** efectivas para vacunar, estimar los recursos requeridos por provincia, departamento/municipio y localidad.