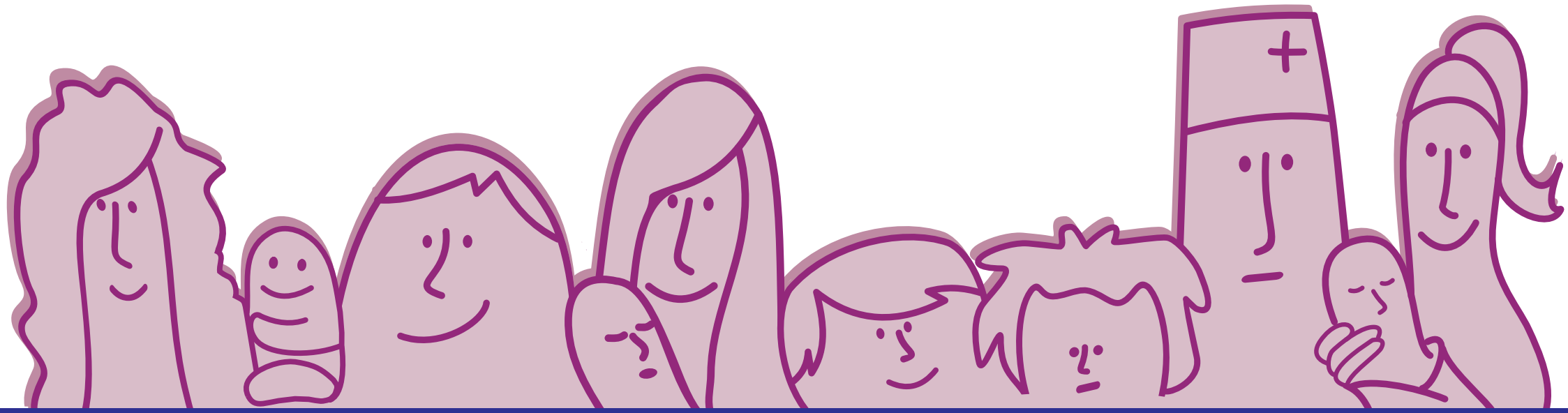
FUNDAMENTOS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA **VACUNA CONTRA ROTAVIRUS**

AL CALENDARIO NACIONAL DE INMUNIZACIONES 2015

Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA)
Buenos Aires - República Argentina
0800 222 1002 - www.msal.gov.ar



República Argentina
www.msal.gov.ar / 0800.222.1002
Avenida 9 de Julio 1925 · Buenos Aires · Argentina

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

ProNaCEI

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

AUTORIDADES NACIONALES

Sra. 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. Jaime Lazovski

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

EQUIPO TÉCNICO-CIENTÍFICO

Coordinación General
Dra. Silvina Neyro

Asesoría Científica
Dra. Gloria Califano
Dr. Cristián Biscayart
Dra. Nathalia Katz
Dr. Daniel Stecher
Lic. Analía Aquino
Dra. Analía Urueña

Coordinación de ESAVI
Dra. Sandra Sagradini
Dra. María Eugenia Pérez Carrega

Vigilancia epidemiológica
Dra. Carolina Rancaño
Dra. Sandra Sagradini

Logística y distribución
Contadora María Laura Hernández

Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn)
Dr. Pablo Bonvehí
Dra. Ángela Gentile
Dra. Silvia González Ayala
Dr. Eduardo López
Dr. Pablo Yedlin

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 5

2. ASPECTOS POLÍTICOS Y TÉCNICOS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA ROTAVIRUS 5

- 2.1. Prioridad de política y salud pública 5
- 2.2. Carga de Enfermedad 7
  - 2.2.1 Carga de Enfermedad en Argentina 8
- 2.3 Eficacia, calidad y seguridad de la vacuna 12
- 2.4. Comparación con otras intervenciones 13
- 2.5. Criterios económicos y financieros 13

3. ROTAVIRUS (patogenia y clínica, respuesta inmunológica) 14

4. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA ROTAVIRUS 17

5. ESTRATEGIAS GENERALES 19

6. ACTIVIDADES SEGÚN COMPONENTE 19

MANUAL DEL VACUNADOR 23

VIGILANCIA DE EFECTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI) 29

ANEXO I. ANAFILAXIA 33

ANEXO II. INSTRUCCIONES PARA LA NOTIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS 37

BIBLIOGRAFÍA 41

1. INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Constituye una de las principales causas de enfermedad y muerte en la primera infancia, especialmente en países en desarrollo, y es reconocida como la tercera causa global de mortalidad en menores de 5 años por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Rotavirus es el agente etiológico individual más importante de gastroenteritis aguda en niños menores de 60 meses de edad en todo el mundo, afectando especialmente a lactantes y niños pequeños.

La enfermedad por rotavirus es la principal causa de consulta médica e internación por diarrea aguda y no se relaciona con el nivel socioeconómico, afectando por igual a todos los niños independientemente de su condición social.

Según datos de la OMS se estima que anualmente enferman 110-125 millones de niños con diarrea por rotavirus en el mundo y que más de 600.000 menores de 5 años mueren por esta causa.

La vacuna anti-rotavírica constituye una oportunidad importante para disminuir la diarrea grave causada por rotavirus y la letalidad que esta patología produce en niños menores de 5 años de Argentina, además del impacto socio económico negativo generado por la enfermedad.

El uso de esta vacuna debería formar parte de una estrategia integral para el control de las enfermedades diarreicas, que sea complementada con el mejoramiento de la higiene y el saneamiento ambiental (provisión de agua segura y eliminación sanitaria de excretas), la administración en la comunidad de sales de rehidratación oral y la optimización general en la atención de los casos, entre otras intervenciones.

2. ASPECTOS POLÍTICOS Y TÉCNICOS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA ROTAVIRUS

2.1. PRIORIDAD POLÍTICA Y DE SALUD PÚBLICA

Rotavirus es el agente infeccioso viral que más frecuentemente causa diarrea a nivel mundial. La gran mayoría de los niños alcanzarán los 3-5 años de edad habiendo padecido al menos un episodio de infección enteral por rotavirus. El amplio espectro de compromiso clínico que esta entidad genera varía de episodios leves de diarrea a gastroenteritis grave con deshidratación y riesgo de muerte.

La OMS reconoce la importancia de los cuadros de diarrea por rotavirus en niños y su potencial morbimortalidad asociada (especialmente en niños pequeños) como un importante problema de Salud Pública. Ante esta situación, recomienda la inclusión de la vacuna contra rotavirus para lactantes como parte de todos los programas nacionales de vacunación, en forma prioritaria. Dicha introducción se recomienda enfáticamente en los países donde las defunciones por diarrea representan ≥ 10% de la mortalidad en niños menores de 5 años de edad.

La introducción de la vacuna contra rotavirus en los Calendarios Nacionales de Vacunación de Latinoamérica ha sido declarada una prioridad también por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), considerándose a esta medida como una importante oportunidad para reducir en forma significativa la carga de enfermedad que implica esta patología.

Distintos países de la región ya han evaluado esta situación y han decidido incorporar la vacuna contra rotavirus a sus calendarios (Figura 1).

Figura 1. Región de las Américas. Países que incluyen la vacuna contra rotavirus en sus Calendarios Nacionales.

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). 2014.

Ante esta situación, la introducción de la vacuna contra rotavirus al Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina se basa en las siguientes consideraciones:

- La prevención de la enfermedad enteral por rotavirus y sus complicaciones constituyen una prioridad de salud pública.
- La vacuna contra rotavirus es efectiva para prevenir la enfermedad grave por rotavirus y sus complicaciones.
- La introducción de esta vacuna es factible desde un punto de vista programático.
- Puede garantizarse el financiamiento.
- Se evidenció que la estrategia de vacunación en el país constituye una medida costo-efectiva.

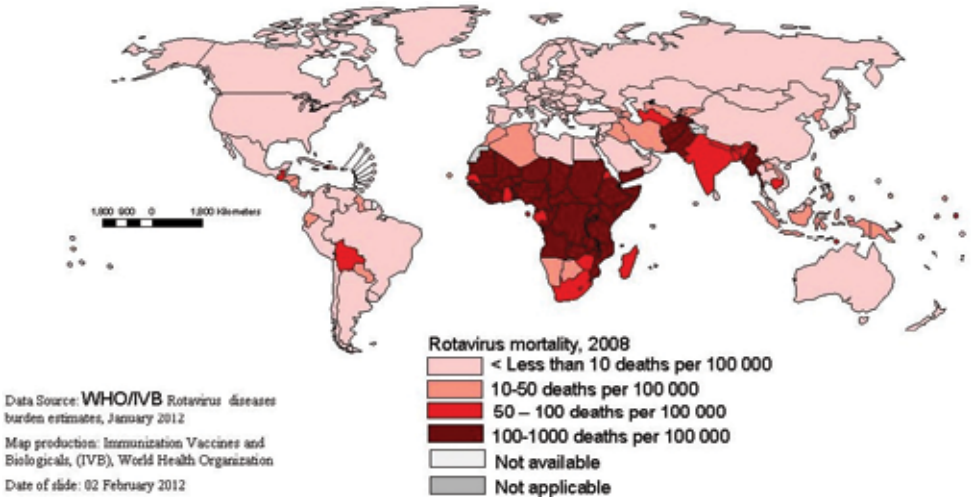
El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación (ProNaCEI), puede garantizar la introducción de la vacuna contra rotavirus al Calendario Nacional, habiendo evaluado los indicadores programáticos, operativos, de factibilidad, sustentabilidad y estratégicos.

2.2. CARGA DE ENFERMEDAD

Las diarreas agudas constituyen la tercera causa de mortalidad infantil en menores de 5 años de edad a nivel mundial (OMS, 2011). Rotavirus es el principal agente causal de gastroenteritis aguda en todo el mundo.

A nivel mundial, las diarreas agudas por rotavirus afectan anualmente a 110-125 millones de niños, según datos de la OMS. De éstos, 25 millones de casos requieren atención médica ambulatoria y 2 millones necesitan ser hospitalizados. Se estima, además, que se producen 420.000-500.000 muertes en niños menores de 5 años, las cuales podrían ser evitables por vacuna; ocurriendo el 82% de ellas en países en desarrollo, especialmente en poblaciones vulnerables y con dificultad para el acceso a los sistemas de salud. Estas cifras representan el 5-10% de las muertes prevenibles de la infancia. (Figura 2)

Figura 2. Incidencia mundial de mortalidad de diarrea por rotavirus, por cada 100.000 niños menores de 5 años de edad, 2008.



Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS)

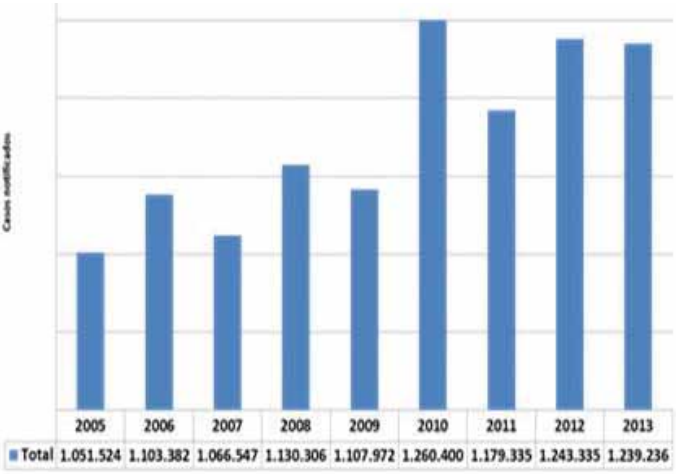
En Latinoamérica y el Caribe, rotavirus causa el 25% de todas las visitas médicas por diarrea, correspondiendo aproximadamente a 2 millones de casos anuales; así como el 40% de las internaciones por esta causa, aproximadamente 190.000 hospitalizaciones por año; registrándose aproximadamente 15.000 muertes anuales, previo a la introducción de la vacuna.

Además de su alta mortalidad, la diarrea por rotavirus se asocia a una elevada morbilidad. Los episodios de gastroenteritis grave son dolorosos y debilitantes para los niños, se asocian a una gran carga de ansiedad y estrés en los padres, y generan un alto costo tanto para el sistema de salud como para las familias que cuidan del niño enfermo, en términos de gastos en atención médica, tratamientos, transporte, alimentos, y pérdida de productividad laboral de los padres.

2.2.1. Carga de enfermedad en Argentina

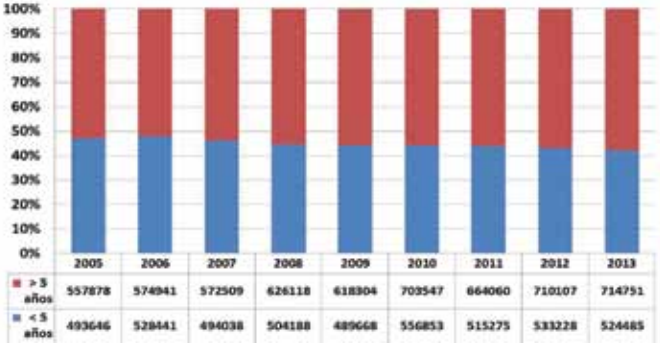
En Argentina, se notifican entre 1.100.000 a 1.250.000 casos de diarreas agudas por año. El 45-50 % pertenecen a niños menores de 5 años lo que equivale a 490.000 a 550.000 casos de diarreas anuales y a tasas entre 1.450-1.650/10.000 niños menores de 5 años por año. (Figuras 3 -5)

Figura 3. Notificación de diarreas agudas por año. Argentina, años 2005 a 2013.



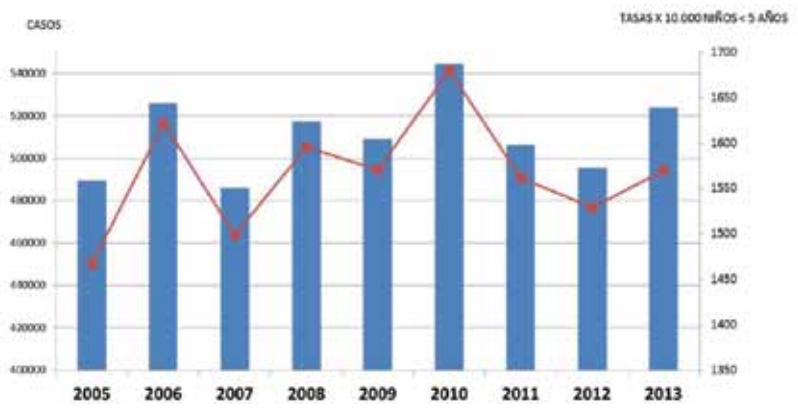
Fuente: SNVS-C2; ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

Figura 4. Distribución porcentual de diarreas agudas notificadas según grupo etario. Argentina, años 2005 a 2013.



Fuente: SNVS-C2; ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

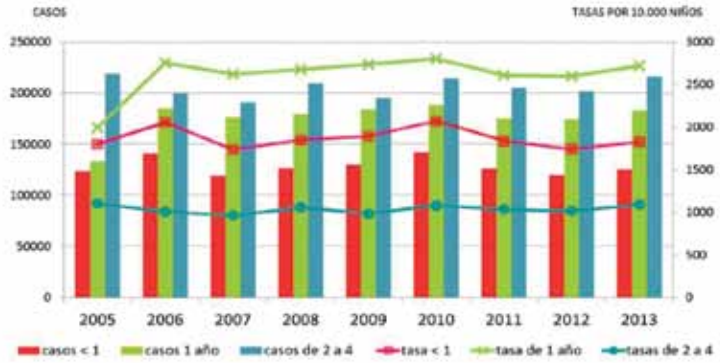
Figura 5. Casos y tasas de diarreas en menores de 5 años. Argentina, años 2005 a 2013.



Fuente: SNVS-C2; ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

Al analizar los casos de diarreas notificadas por grupo etario, las tasas más altas corresponden a los niños entre 12 a 24 meses, siguiendo en frecuencia los menores de 12 meses de edad y luego los niños de 2 a 4 años (Figura 6).

Figura 6. Casos y tasas de diarrea en niños menores de 1 año, de 1 año y de 2 a 4 años. Argentina 2005 a 2013.

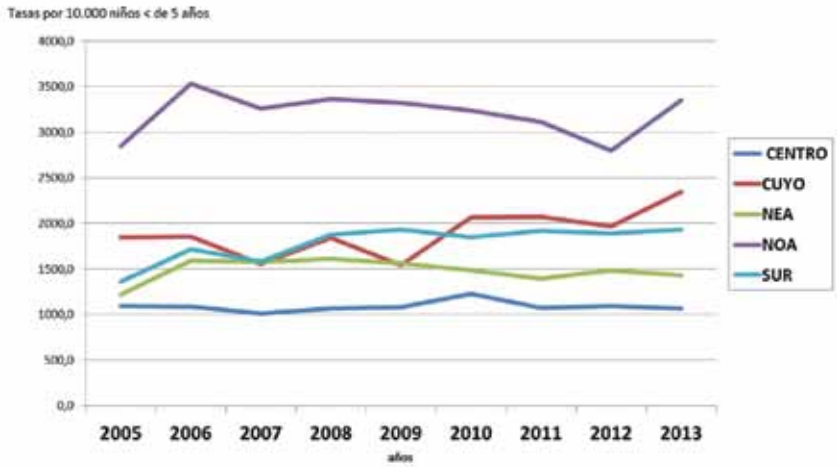


Fuente: SNVS-C2; ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

La morbimortalidad asociada a esta patología está determinada por el nivel socio-económico-cultural de la población afectada y la cercanía a los centros de atención primaria.

Las regiones del NOA (Noroeste Argentino) y Cuyo son las que presentan mayores tasas de diarrea aguda en nuestro país, duplicando la media nacional. Como puede observarse en la Figura 7, la región NOA presenta tasas anuales de 3500 casos cada 10.000 niños menores de 5 años.

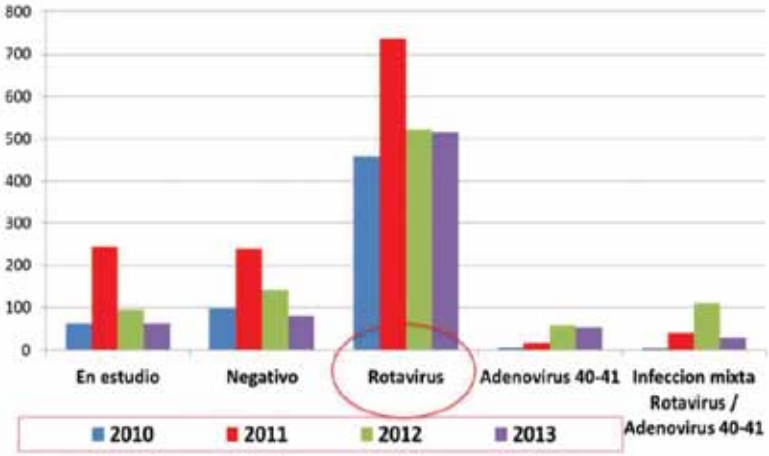
Figura 7: Tasas de diarreas en menores de 5 años según región. Argentina, período 2005 - 2013.



Fuente: SNVS-C2; ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

La notificación al Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) según etiología viral evidencia la clara predominancia del rotavirus como agente etiológico en nuestro país (Figura 8).

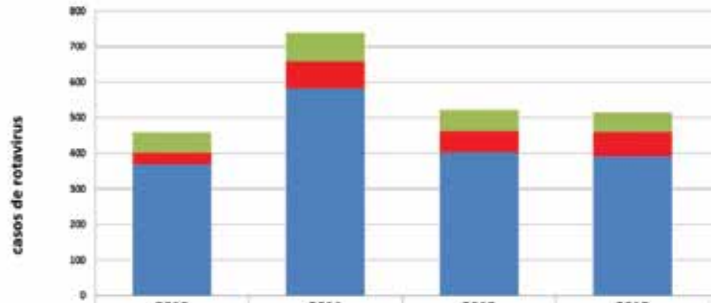
Figura 8: Notificación de diarreas según etiología viral. Argentina, acumulado años 2010 a 2013.



Fuente: SNVS-SIVILA, ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación.

Al analizar el grupo etario de menores de 5 años, los niños menores de 1 año son la población más afectada, con una distribución muy similar en los niños de 12 a 24 meses y de 2 a 4 años (Figura 9).

Figura 9: Notificación de diarreas según etiología viral. Argentina, acumulado años 2010 a 2013.



	2010	2011	2012	2013
> 5 años	57	80	58	55
1 a 5 años	33	77	59	67
<1 año	368	581	404	393

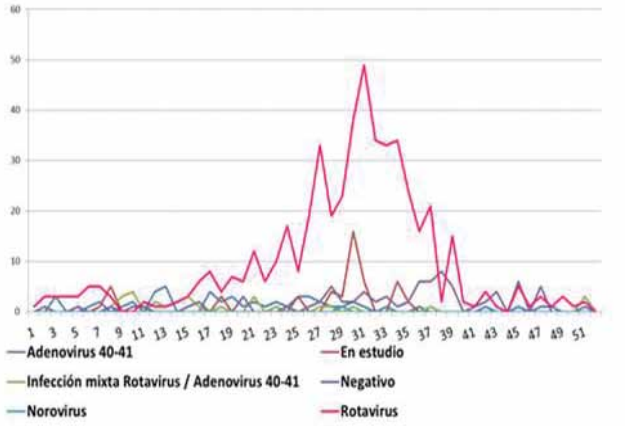
Fuente: SNVS-SIVILA, ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación.

La distribución de los casos de diarrea viral en menores de 5 años tiene un franco predominio en la época invernal, observándose el pico de infecciones por rotavirus durante las semanas epidemiológicas 23 a 40 del año 2013, similar a lo evidenciado en años previos (Figura 10).

Ocurren entre 22.000 a 27.000 internaciones por año a causa de diarrea infecciosa en menores de 5 años, siendo entre el 30 y el 35% niños menores de 1 año (Figura 11).

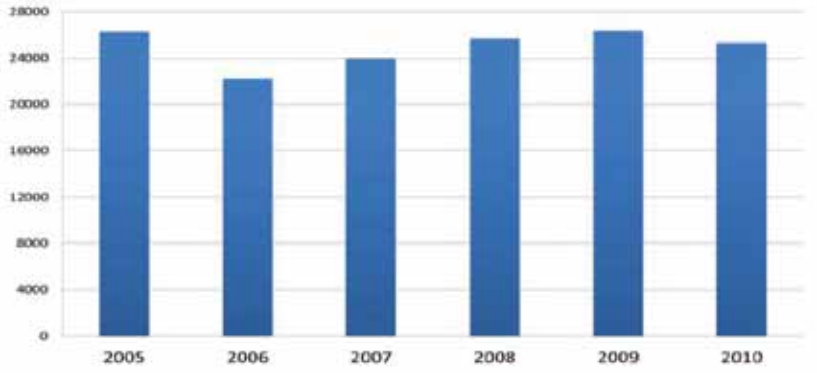
Se estima que la diarrea aguda causa alrededor del 10% de las internaciones en la primera infancia y entre 60 a 130 muertes anuales (1,2% de las muertes en menores de 5 años de edad).

Figura 10: Diarreas virales distribuidas por semana epidemiológica. Argentina, año 2013.



Fuente: SNVS-SIVILA, ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación.

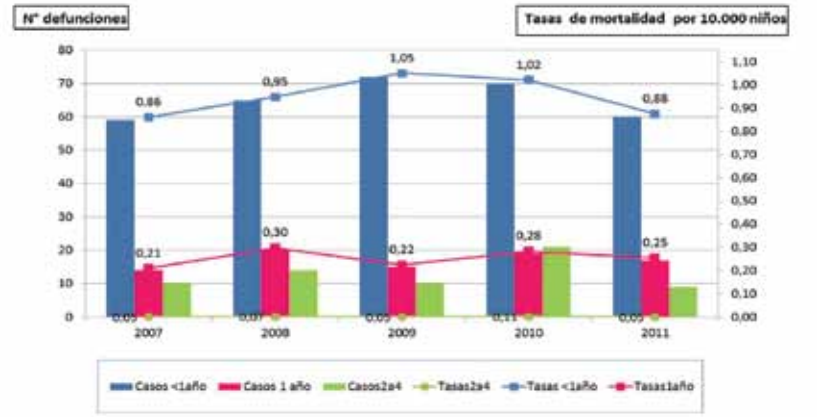
Figura 11: Internaciones por diarrea en menores de 5 años. Argentina, años 2005 a 2010.



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Ministerio de Salud de la Nación.

La tasa de mortalidad más elevada se observa en menores de 1 año, siguiendo en frecuencia los niños entre 12 y 24 meses de edad. (Figura 12)

Figura 12: Casos y tasas de mortalidad por diarrea en niños menores de 5 años. Argentina, años 2007 a 2011.



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Ministerio de Salud de la Nación.

2.3. EFICACIA, CALIDAD Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Dos vacunas contra rotavirus han sido licenciadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration -FDA-), para su administración a lactantes:

- **Vacuna pentavalente (RV5) en 2006**
- **Vacuna monovalente (RV1) en 2008**

Ambas han demostrado, en distintos estudios clínicos, ser seguras y eficaces para prevenir la gastroenteritis por rotavirus y sus complicaciones.

En nuestro país también se dispone de esas vacunas que han sido aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso en lactantes pequeños.

La vacuna antirotavírica que se ha incorporado al Calendario Nacional de vacunación es la monovalente. Ésta puede ser administrada en forma simultánea o diferida con otras vacunas del calendario nacional, sin presentar interferencias entre sí.

2.4. COMPARACIÓN CON OTRAS INTERVENCIONES

Rotavirus constituye la principal causa de diarrea grave y deshidratación en niños menores de 5 años. Presenta elevada morbilidad y mortalidad, produciéndose **la mayoría de las muertes en las poblaciones vulnerables** con dificultades de acceso al sistema de salud.

La transmisión de rotavirus se produce de persona-persona o a través del agua y los alimentos contaminados. Sin embargo, se ha evidenciado que otras intervenciones de prevención como la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias **no resuelve el problema**, debido a que no impactan de manera sustancial en la disminución de las internaciones y muertes por esta causa. De hecho, la incidencia similar que presenta esta enfermedad en países desarrollados o en desarrollo sugiere que esta infección no puede ser controlada únicamente con la mejora de las condiciones. **Una vacuna segura y efectiva es la medida de control más adecuada y las poblaciones más vulnerables serán las más beneficiadas.**

No existe tratamiento antiviral efectivo para las infecciones gastrointestinales producidas por rotavirus, lo que contribuye a remarcar la importancia de una adecuada prevención primaria a través de la vacunación.

Rotavirus es también una importante causa de diarrea nosocomial. Se ha estimado que 1/5 niños internados en períodos epidémicos puede adquirir la enfermedad. Una reducción significativa de los episodios de infección hospitalaria (5,9 a 2,2/1.000 egresos) fue demostrada con el incremento del hábito de lavado de manos y/o uso de alcohol en gel por parte del personal de salud. En estos casos, se deben optimizar y mantener en forma continua las medidas generales que contribuyen a interrumpir la cadena de transmisión del virus: disposición adecuada de residuos y eliminación de excretas o pañales del niño/lactante sintomático, lavado de manos o uso de alcohol en gel, y uso de antisépticos (hipoclorito de sodio 1%, etanol al 70%, glutaraldehído al 2%, solución de yodo povidona al 10%) para la higiene de instrumentos y superficies.

2.5. CRITERIOS ECONÓMICOS Y FINANCIEROS

Diversos análisis de costo-efectividad realizados en diferentes países sugieren que **la vacunación contra rotavirus es una intervención costo-efectiva para disminuir la carga de enfermedad y los costos asociados a la misma.**

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles con la Dirección de Economía de la Salud, pertenecientes al Ministerio de Salud de la Nación, realizaron un estudio de costo-efectividad a nivel nacional y regional, de ambas vacunas contra rotavirus, con el fin de estimar los costos evitados y los beneficios de salud, y de obtener una herramienta que colabore con el asesoramiento al evaluar la incorporación de una de ellas al Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina.

En el mismo se utilizó el modelo TRIVAC de la iniciativa ProVac de la Organización Panamericana de la Salud (Versión 1.2.78) para evaluar los resultados de salud y de costos de tratamiento de 10 cohortes sucesivas de niños desde el nacimiento hasta los 5 años de edad, desde la perspectiva del sistema de salud y de la sociedad.

Se compararon: una estrategia de vacunación con 2 dosis de vacuna monovalente (RV1) y otra con 3 dosis de vacuna pentavalente (RV5) versus un escenario de no vacunación, para todo el país y en un análisis subregional en el noreste y noroeste argentino.

Como resultados del mismo se obtuvo que, de no implementarse alguna estrategia de vacunación, la diarrea por rotavirus causaría en las 10 cohortes evaluadas: 2.427.893 visitas médicas, 191.071 hospitalizaciones y 243 muertes con un costo de US$ 137.020.000 incluyendo los costos directos e indirectos. Los años de vida ganados serían 5962 y 6440 para RV1 y RV5 respectivamente. Asumiendo un costo por dosis de US$ 7,5 y 5,15 para RV1 y RV5 respectivamente, el costo por años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) evitado desde el sistema de salud y perspectiva social sería para la vacuna monovalente US$ 3.870 y US$ 1.802 y para la pentavalente US$ 2,414 y US$ 358 respectivamente.

La relación costo-efectividad sería aún menor en las regiones del **noreste y noroeste** para ambas vacunas, resultando en esta última región una **estrategia costo-ahorrativa.**

Estos datos permiten concluir que la vacunación rutinaria contra el rotavirus en la Argentina sería una medida **altamente costo-efectiva** con cualquiera de las dos vacunas disponibles.

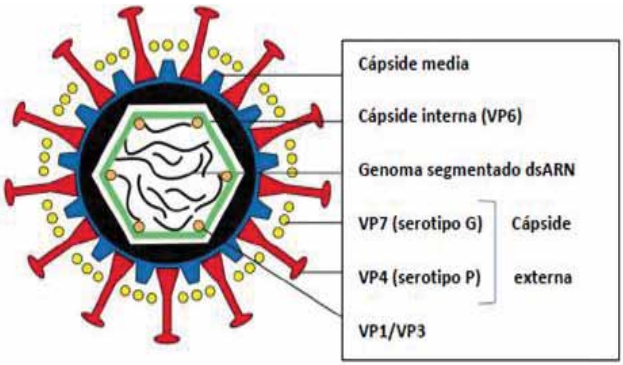
Los beneficios en salud y en costos prevenidos serían aún mayores en las regiones del Norte.

3. ROTAVIRUS

Los rotavirus son virus ARN pertenecientes a la familia *Reoviridae*. Su estructura presenta tres cubiertas proteicas, sin envoltura lipídica. No son exclusivos del hombre, infectando también a distintas especies animales, aunque en general son cepas diferentes y no suele haber reservorio animal de cepas humanas.

Las tres capas proteicas concéntricas (cápside externa, interna y core) encierran un genoma conformado por 11 segmentos de ARN de doble cadena, Figura 13.

Figura 13: Estructura de Rotavirus.



Este genoma codifica 12 proteínas (seis estructurales: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7) y seis no estructurales (NSP 1 a 6). Las proteínas estructurales se encuentran incluidas en la partícula viral, mientras que las no estructurales serán expresadas únicamente por la célula infectada.

- En la **capa externa** de rotavirus se encuentran principalmente dos proteínas estructurales: VP4 y VP7. Ambas son proteínas de superficie que no sólo determinan la clasificación dual del serotipo sino que, además, estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes serotipo específicos con respuesta inmune protectora así como también, en determinadas circunstancias, anticuerpos neutralizantes que presentan reacción cruzada con otros serotipos de rotavirus.
- La proteína estructural viral VP6 se encuentra formando la **cápside interna**. Si bien es altamente inmunogénica, no induce la formación de anticuerpos neutralizantes.
- Otras tres proteínas estructurales (VP1, VP2 y VP3) forman el núcleo viral **(core)**.
- Las seis proteínas no estructurales (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, y NSP6) se generan exclusivamente durante la infección. La proteína no estructural NSP4 ha demostrado tener función de enterotoxina.
- Las proteínas más importantes desde el punto de vista inmunológico son las estructurales VP4, VP6, VP7 y la no estructural NSP4.

Se identifican, a su vez, **siete grupos** antigénicos (A-G) de rotavirus, utilizando fundamentalmente las características inmunogénicas de la proteína de la cápside VP6. De éstos solamente A, B y C infectan a seres humanos, siendo el grupo A el más frecuente.

Las distintas cepas se tipifican en base a las dos proteínas de la cápside externa (VP4 y VP7), que se combinan en cada partícula viral y permiten la clasificación en **serotipos**. Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan "G". La proteína VP4 es escindida por proteasas y los serotipos definidos por ésta se denominan "P", estableciéndose un doble sistema de tipificación. **Los serotipos G1 al G4 y G9, pertenecientes al grupo A son los más frecuentes.** En cuanto a los serotipos P, **P[8] y P[4]**, son los más representados. En general las combinaciones más frecuentes de G y P son: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] los cuales generan aproximadamente el 90% de todas las infecciones en seres humanos. La combinación G1P[8] es la prevalente.

La combinación de los 11 segmentos de ARN conforman diferentes **genogrupos**. Se encuentra bien establecida la protección cruzada contra las cepas del mismo genogrupo pero no entre las cepas de diferentes genogrupos.

Cuando se generan infecciones mixtas con diferentes cepas de rotavirus en condiciones experimentales o en la naturaleza, los segmentos de genoma pueden reasociarse de manera independiente, resultando una progenie de virus originados de parejas mixtas. Diversos análisis realizados a los "rotavirus reasociados" han conducido a la identificación de los segmentos génicos que codifican cada uno de los polipéptidos estructurales. Esta identificación, a su vez, ha permitido el desarrollo de técnicas para reasociar intencionalmente cepas de rotavirus y generar así cepas vaccinales que incorporan características fenotípicas deseables de diferentes virus parentales.

3.1. PATOGÉNESIS Y CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR ROTAVIRUS

Rotavirus se transmite principalmente por vía fecal-oral. Debido a que el virus puede mantenerse estable en el ambiente esta transmisión puede ocurrir a través de la diseminación persona a persona, de la ingestión de agua o alimentos contaminados o por contacto con superficies contaminadas. La dosis infectiva es baja, < 100 partículas virales/mL. En el contexto de una infección aguda pueden eliminarse más de 100.000 millones/mL de materia fecal. La eliminación de virus infectante en materia fecal puede extenderse durante una semana aproximadamente, pudiendo ser más prolongada en los huéspedes inmunocomprometidos.

El virus se adhiere al epitelio intestinal replicándose en las células epiteliales maduras de las vellosidades del intestino delgado. La infección suele progresar de segmentos proximales a distales.

La replicación de rotavirus en las células epiteliales intestinales genera varias alteraciones morfológicas y fisiológicas, que producen la anormalidad en la absorción de agua y electrolitos. No se evidencian cambios inflamatorios en la lámina propia, en las placas de Peyer, ni en la superficie de la mucosa intestinal, es improbable que el daño celular sea mediado por la respuesta inmune del huésped. Además una de las proteínas no estructurales (NSP4) actúa como enterotoxina.

El daño intestinal es reversible, es así que la diarrea continúa hasta que las vellosidades se hayan regenerado. Por lo tanto, la gravedad de las lesiones determina la intensidad y duración de los síntomas.

La infección intestinal por rotavirus, después de un período de incubación de aproximadamente 1 a 3 días, produce diarrea acuosa profusa con deshidratación (11-71%), vómitos (77-99% de los casos) y alteraciones del sensorio: irritabilidad (59-89%) o letargia (53-95%) como síntomas más frecuentes. Las deposiciones generalmente son acuosas, presentando 5 a 10 episodios por día, y sin sangre, aunque a veces pueden observarse algunas estrías sanguinolentas. En los casos graves son causa de deshidratación con riesgo de muerte si no se realiza un tratamiento adecuado de reposición hidroelectrolítica.

Los primeros días puede haber fiebre que cede dentro de las 48 – 72 horas, al igual que los vómitos, mientras que la diarrea puede prolongarse por 4 a 8 días. La infección es autolimitada en niños con adecuada nutrición y función inmunológica. El primer episodio de gastroenteritis por rotavirus es el que se presenta con mayor gravedad clínica, disminuyendo la intensidad en los episodios subsiguientes.

Hay viremia en >19% de los casos de diarrea por rotavirus, durante los tres primeros días de enfermedad; es más frecuente en las infecciones producidas por el genotipo G1. Otras manifestaciones menos frecuentes son: hepatitis subclínica (aumento de TGP hasta el doble del valor máximo normal), hepatitis grave, pancreatitis aguda, convulsiones (hasta 7%), aumento de la uricemia, sindrome de Sweet.

En los adultos las infecciones suelen ser asintomáticas, pero en ocasiones puede causar enfermedad (frecuencia estimada 4%), principalmente ante la exposición a serotipos diferentes, como ocurre en las diarreas del viajero. También se debe considerar en esta situación a los huéspedes inmunocomprometidos.

3.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Los neonatos y lactantes pequeños presentan cierta protección contra la infección grave por rotavirus debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos en forma transplacentaria (inmunoglobulina (Ig) G materna inhibiría la replicación viral), por la lactancia materna (la lactadherina inhibe la unión de rotavirus con la célula) y la colonización con *Lactobacillus*. Por lo tanto, las infecciones por rotavirus suelen ser más graves en niños de 3-24 meses de edad. Los niños mayores podrían estar protegidos por una respuesta inmune específica resultantede las infecciones naturales reiteradas (se estima que el niño está inmune después de 2-3 infecciones en los primeros dos años de vida).

Se debe tener en cuenta que los niños prematuros pueden presentar mayor riesgo de infecciones sintomáticas por cuanto el mayor pasaje transplacentario de anticuerpos maternos ocurre durante las últimas semanas de gestación.

La lactancia materna a través de la lactadherina protege contra la infección sintomática por rotavirus. Esta protección es de 50% en los menores de 6 meses y 40% en menores de 1 año.

La protección clínica contra infecciones por rotavirus ha sido asociada con la presencia de una respuesta inmunológica humoral sistémica y local (IgA específica en la superficie de la mucosa intestinal), como también con la presencia de inmunidad celular. Las infecciones por rotavirus, tanto primarias como secundarias, desencadenan a su vez la producción de anticuerpos IgA, IgM e IgG en suero, secreciones intestinales y saliva. Sin embargo, existe controversia sobre la relación posible entre los niveles séricos de anticuerpos y la protección generada contra la infección.

Debido a que la respuesta de anticuerpos a la vacuna no se ha relacionado con la eficacia protectora, se han medido las respuestas de anticuerpos neutralizantes específicos de serotipo. Aunque la proteína VP6 ha sido reconocida como la más inmunogénica, varios estudios genéticos evidenciaron que los anticuerpos dirigidos contra las proteínas VP4 o VP7 son neutralizantes y generan protección en los huéspedes susceptibles.

Si bien se ha demostrado que la infección natural por rotavirus protege contra la enfermedad moderada a grave causada por una nueva infección, algunos niños pueden experimentar reinfecciones por el mismo serotipo. Estas observaciones son consistentes con el hecho que la producción de IgA secretora (IgAs) específica es generalmente de duración breve y a menudo deja de detectarse en la superficie de la mucosa intestinal dentro del año de la infección sintomática. A su vez, esta modificación en la gravedad de la enfermedad por rotavirus en caso de reinfección es mediada probablemente por la producción de IgAs específica por las células B de memoria presentes en la lámina propia intestinal.

Sin embargo, la presencia de IgAs específica de rotavirus en la superficie de la mucosa intestinal (como se refleja en las heces) y en el suero, es predictiva de protección contra la enfermedad en los estudios de infección natural, pero no en los ensayos de vacunas. La IgA específica para el virus en las heces o en el suero no predijo protección contra la enfermedad después de la inmunización contra rotavirus en niños. Las explicaciones planteadas para este fenómeno son:

- La ausencia de IgAs rotavirus específica en las heces no predice necesariamente la ausencia de células B de memoria específicas de rotavirus en la lámina propia intestinal. La presencia de células B de memoria específicas de rotavirus en la lámina propia sólo se pudo determinar por biopsia intestinal.
- La protección contra la enfermedad por rotavirus después de la vacunación con rotavirus animales puede estar mediada en parte por linfocitos-T citotóxicos específicos (LTC). Mientras el papel de los LCT específicos en la protección contra la enfermedad humana es desconocido, cierta evidencia en animales apoya su importancia protectora. Post inmunización contra rotavirus, las citoquinas con actividad antiviral que son producidas por células T CD4 + activadas pueden ser generados más tempranamente o en mayores cantidades que después de una infección primaria. Se ha encontrado que varias de estas citoquinas pueden bloquear la replicación de rotavirus in vitro.

Las bases que sustentan la vacunación están generadas en estudios que demostraron que la infección natural por rotavirus confiere protección contra gastroenteritis clínicamente significativas durante la reinfección y reduce la frecuencia de episodios de diarrea posteriores. Se ha comunicado también que, en algunos casos, la infección natural o la inmunización con un serotipo de rotavirus puede generar inmunidad no solo específica del serotipo involucrado (inmunidad homotípica) sino también contra un serotipo diferente (inmunidad heterotípica).

4. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA ROTAVIRUS

Propósitos

Controlar la enfermedad enteral causada por rotavirus en niños de Argentina, a fin de disminuir la internación, morbilidad y mortalidad de la gastroenteritis aguda por rotavirus y sus complicaciones así como el impacto socioeconómico que genera.

Objetivos

- Controlar los episodios de diarrea aguda moderada o grave por rotavirus en niños de Argentina, a través de la vacunación de lactantes, grupo etario en que las vacunas contra rotavirus demostraron mayor eficacia y seguridad.
- Disminuir la incidencia, las complicaciones, la tasa de internación y muerte por infecciones gastrointestinales causadas por rotavirus en niños de Argentina.

Población objetivo

- Niñas y niños que cumplan 2 meses de edad a partir del 1 de enero de 2015, residentes en Argentina.

Meta

Vacunar al 100% de la población objetivo.

Acciones

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles de Argentina administrará vacuna monovalente para la vacunación contra rotavirus.

El esquema completo de vacunación antirotavírica se compone de **dos dosis** que deberán ser aplicadas con el siguiente esquema en lactantes inmunocompetentes, con el resto de las vacunas del Calendario Nacional correspondientes por edad:

- 1° dosis de vacuna contra rotavirus: Niños de **2 meses** de edad.
- 2° dosis de vacuna contra rotavirus: Niños de **4 meses** de edad.

Se incluirá en esta estrategia a todos los lactantes que hayan cumplido 2 meses de vida a partir del 1 de enero de 2015

Si estos niños concurrieran a vacunarse tardíamente (> 2 meses) pero **sin haber superado las 14 semanas y 6 días**, deberán iniciar esquema. Recibirán dos dosis de vacuna, separadas entre sí por un período mínimo de **4 semanas** entre ellas, completando el esquema de vacunación **antes de las 24 semanas (6 meses)** de vida.

Población	Acciones
Lactantes de 2 meses de edad	Administrar 2 dosis de 1,5 mL. *Vía de administración:* oral *Esquema:* 2-4 meses de edad. *Intervalo mínimo entre dosis:* 4 semanas. *Edad mínima de administración de la primera dosis:* 6 semanas de vida. *Edad máxima para la administración de la primera dosis:* 14 semanas y 6 días. *Edad máxima para administración de la última dosis*: 24 semanas (6 meses y 0 días de vida)*.

Adaptado de: ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Vaccines to prevent Rotavirus Gastroenteritis. Resolution No. 6/08-1. June 2008.

*WHO. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January 2013. WER Wkly Epidemiol Rec 2013 Feb;88(5):49-64

Los niños prematuros pueden y deben aplicarse la vacuna contra rotavirus según **edad cronológica y en dosis estándar de vacuna** (si han sido dados de alta de la maternidad) logrando similar eficacia a la de los nacidos a término y sin presentar mayor tasa de complicaciones.

La serie de vacunas contra el rotavirus debe completarse **con el mismo producto** siempre que sea posible. Sin embargo no deberá diferirse la vacunación si el producto utilizado para dosis anteriores no estuviera disponible o se desconociera. En esta situación, el profesional sanitario deberá continuar o completar la serie de vacunas con el producto disponible, pero con tres dosis (Cortese M, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 Feb 06;58(RR-2):1-24).

Es de buena práctica el registro del nombre comercial de la vacuna en el certificado de vacunación del niño, en especial para esta vacuna.

5. 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 contra rotavirus** 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.

6. ACTIVIDADES SEGÚN COMPONENTE

6.1. CONDUCCIÓN Y COORDINACIÓN

A nivel nacional, el Ministerio de Salud de la Nación interactuará con otros ministerios, instituciones, organizaciones no gubernamentales, asociaciones civiles, sociedades científicas y líderes de opinión.

El Ministerio de Salud provincial será el responsable de la conducción de la introducción, para lo cual deberá asignar responsabilidades a nivel de direcciones de inmunizaciones.

6.2. PLANIFICACIÓN

Cada provincia debe elaborar un plan de acción que incluya la **planificación por componente, organización, ejecución y evaluación** de la introducción de la vacuna contra rotavirus, según objetivos.

El plan debe consolidar las acciones por municipios y debe considerar:

- **Análisis de población de lactantes de mayores a dos meses y hasta 24 semanas.** Evaluar esquemas atrasados de vacunación.
- Estratificación de las **ciudades de mayor densidad de población,** por barrios y para realizar la vacunación en el menor tiempo posible.
- Identificación de población de bajos recursos socio-económicos y de difícil acceso al sistema de salud para realizar un abordaje especial e intensivo.
- Programación, cronograma y distribución de los preparados inmunobiológicos y otros insumos.
- Cronograma del proceso de supervisión provincial, departamental y municipal.
- Definición del presupuesto.

6.3. CAPACITACIÓN

Asistir a la capacitación del nivel central y capacitar a todo el personal involucrado.

Organizar equipos facilitadores departamentales y municipales para capacitar a los equipos locales vacunadores.

6.4. MOVILIZACIÓN Y COMUNICACIÓN SOCIAL

La incorporación de la vacunación contra rotavirus en el Calendario Nacional de la Argentina 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 exitosamente, es necesario desarrollar actividades con objetivos precisos y mensajes que sean consistentes, claros y únicos.

- Elaborar los mensajes educativos referidos a la importancia de la vacunación contra rotavirus estarán destinados a los padres, tutores y/o responsables de la población objetivo y líderes comunitarios, enfatizando que las vacunas del Calendario Nacional en Argentina son gratuitas y obligatorias y NO necesitan orden médica para su aplicación. Son un derecho y una responsabilidad.
- Conformación de un comité multidisciplinario institucional e interinstitucional a nivel nacional, departamental y municipal para la promoción y movilización social.
- 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 las entidades del subsector salud.
- Promover la participación de las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales en la programación y ejecución de actividades.
- Incentivar la participación activa de la comunidad.
- Mantener reuniones con personal de los medios de comunicación masiva a nivel nacional, provincial, departamental y municipal, para presentar los objetivos de la introducción de la vacuna contra rotavirus en Argentina y para la obtención de apoyo en la difusión de mensajes, reportajes, foros, etc.
- Diseñar, validar, imprimir y distribuir el material audiovisual para promoción de la introducción de la vacuna (calendario nacional de vacunación, afiches, banners, hojas volantes de promoción, spots de televisión y folletos informativos para medios de comunicación, personal de salud, actores sociales y población objetivo) a nivel nacional.
- Difundir la información elaborada por el nivel central e información provincial, regional, departamental y municipal de información sobre la incorporación de la vacuna, y avances de la misma, para población en general, población objeto, medios de comunicación, etc.
- Gestionar espacios gratuitos en medios de comunicación -radio y TV- para la participación de autoridades de salud y actores sociales en la divulgación de la incorporación de la vacuna.
- Definir las formas para monitorear e informar sobre el avance en la meta de la población vacunada con recomendaciones concretas.

6.5. ALIANZAS ESTRATÉGICAS

- Organismos oficiales: Ministerio de Educación, Programas Nacionales (p.ej. Dirección de Maternidad e Infancia)
- Sociedades Científicas (Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica, Sociedad Argentina de Infectología, etc.).
- Articulación con el subsector privado y la seguridad social.
- UNICEF

6.6. 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 de coberturas.

6.7. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Las diarreas agudas constituyen eventos de notificación obligatoria semanal y por grupo etario. Para el análisis de la situación epidemiológica se utilizan como fuentes de información, para los datos de vigilancia, los casos notificados en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud **(SNVS)** para la vigilancia clínica (C2) y para la vigilancia laboratorial (SIVILA).

Es fundamental también, el monitoreo de eventos adversos graves secundarios a la aplicación de vacunas y documentarlos e investigarlos de acuerdo a las normas vigentes.

6.8. 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 del cronograma de supervisión según etapas (organización, programación, ejecución), analizando con los equipos locales al final de la jornada las fortalezas, debilidades y medidas correctivas.
- Consideración de 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, sensibilización 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.

VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS DISPONIBLES EN ARGENTINA

Existen dos vacunas contra rotavirus licenciadas y disponibles para su uso en Argentina (Rotarix®: monovalente humana G1 P1[8] y RotaTeq®: pentavalente reasociada humano-bovina G1, G2, G3, G4 y P1[8]).

Ambas son vacunas a virus vivos y atenuados, con formulación líquida para su administración por vía oral.

Las dos vacunas se encuentran disponibles y demostraron ser seguras y eficaces en la prevención de gastroenteritis por rotavirus de cualquier intensidad, así como en la disminución de las gastroenteritis graves y las tasas de hospitalización por esta causa.

El Ministerio de Salud de la Nación ha decidido incorporar la vacuna contra rotavirus dentro del Calendario Nacional de Vacunación, según las recomendaciones de la CoNaIn (Comisión Nacional de Inmunizaciones) de la República Argentina. Las mismas incluyeron:

- Introducir la vacuna contra rotavirus al Calendario Nacional de vacunación de Argentina por tratarse de una prioridad de salud pública.
- El objetivo de la introducción será reducir la carga de enfermedad por diarrea aguda por rotavirus, debido a que se trata de una patología con alta morbimortalidad en niños pequeños, especialmente menores de 1 año de edad.
- Fortalecer la vigilancia epidemiológica en función de evaluar posteriormente el impacto de la estrategia

a. Composición y Características del producto

La vacuna monovalente contra rotavirus es una vacuna de origen humano. Cada dosis de vacuna contiene rotavirus vivo atenuado propagado en células Vero (cepa RIX4414) no menos de 10^6 $CCID_{50}$. Está preparada con el serotipo G1P1A[8] y numerosos antígenos que, según se ha demostrado, otorgan protección cruzada contra los serotipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], y G9P[8]. Indicada para la prevención de la gastroenteritis causada por serotipos de rotavirus del tipo G1 y no G1.

Tiene replicación intestinal, y entre el 15 y el 50% de los niños vacunados elimina el virus por materia fecal; la excreción es menor después de la segunda dosis.

b. Forma farmacéutica y conservación

Se presentan con formulación líquida para la administración por vía oral. Debe conservarse a entre 2 y 8° C, protegida de la luz.

Vacuna contra Rotavirus

IMPORTANTE

La vacuna monovalente contra rotavirus se presenta en aplicador prellenado monodosis (1,5 mL) para su administración **por vía oral.**
No requiere reconstitución ni dilución.
NO DEBE APLICARSE EN FORMA INYECTABLE BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA.

c. Dosis y vía de administración

Dosis y esquema: 2 (dos) dosis, a administrarse a los 2 y 4 meses de vida.

Vía de administración: oral.

- **No es necesario repetir la dosis aunque el paciente regurgitara, escupiera o vomitara durante o después de la administración de la vacuna.**
- Si por error programático se hubiera administrada por vía intramuscular, **la dosis debe considerarse no válida y se debe administrar por vía oral y notificar como ESAVI.**
- Debe comenzarse o completarse el Calendario Nacional de vacunación contra rotavirus independientemente del antecedente de gastroenteritis documentada por este patógeno previo a recibir la serie completa de vacunas.

d. Inmunidad, eficacia y efectividad

La vacuna monovalente contra rotavirus genera no sólo protección específica de serotipo sino también protección cruzada contra serotipos no incluidos en la vacuna.
La eficacia obtenida para evitar la diarrea aguda grave por serotipo G1 como por serotipos no G1 ha sido similar.
Los datos de eficacia obtenidos de estudios realizados en países de América Latina (Argentina, Venezuela, Brasil y México) en cuanto a la prevención de diarreas agudas causadas por rotavirus demuestran:

- disminución del 86% de las internaciones por gastroenteritis por rotavirus y del 42% de la hospitalización global por todas las causas de diarrea.
- disminución del 85% de los episodios de diarrea grave por rotavirus, llegando a ser del 100% para los casos más severos.
- disminución del 70% para las gastroenteritis por rotavirus independientemente de su gravedad.
- reducción de 22-41% en la tasa de mortalidad atribuible a diarrea en lactantes.

e. Seguridad

No se observaron datos de invaginación intestinal en los estudios pre-comercialización. Sin embargo, datos obtenidos de México y Brasil después de implementada la vacunación con vacuna contra rotavirus monovalente muestran un riesgo incrementado de invaginación intestinal (1 por cada 51.000 vacunados en México y 1 por cada 68.000 vacunados en Brasil) en los 1-7 días post vacunación relacionados con la primera y la segunda dosis de la vacuna, respectivamente. Así, en ambos países se llegó a 96 internaciones por intususcepción con 5 muertes, riesgo que es ampliamente inferior al compararse con las hospitalizaciones por diarrea por rotavirus que llegan a 80.000 casos/año, causando 1.300 muertes/año, lo cual pone en manifiesto el amplio beneficio que otorga la vacunación.

Por otro lado, en un estudio realizado en Australia, si bien no se mostró riesgo alguno asociado con ninguna de las vacunas en los niños de 1 a 9 meses, se observó un riesgo aumentado después de la primera dosis en los niños menores de 3 meses que fue más marcada con la vacuna pentavalente. Es decir, que en Australia no se observó diferencia significativa en el riesgo con la vacuna monovalente pero sí un ligero incremento con la vacuna pentavalente.

Los estudios posteriores de vigilancia activa de invaginación intestinal demostraron que el riesgo atribuible dentro de los 7 días de administrada la primera dosis de vacuna contra rotavirus se estima en 1-2 casos de intususcepción adicionales por cada 100.000 lactantes vacunados.

Por lo tanto, como manifiesta el Comité Asesor en Vacunas de la OMS (SAGE), ante la evidencia de los beneficios de la vacunación contra rotavirus en reducción de hospitalizaciones por enfermedad grave (80.000/año) y fallecimientos (1.300/año) superan ampliamente estos riesgos potenciales e infrecuentes.

f. Efectos adversos

Los síntomas evaluados en los 15 días posteriores a la vacunación fueron similares en niños vacunados y en aquéllos que recibieron placebo. Los más frecuentes fueron fiebre menor de 39° C, vómitos, irritabilidad, hiporexia y diarrea.

La gravedad de la diarrea se basa en la estadificación según el puntaje de Vesikari (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Puntuación de Parámetros clínicos utilizados para el puntaje de Vesikari.

Parámetros clínicos		Score		
		1	2	3
Diarrea	*Máximo número deposiciones/día*	1-3	4-5	6 o más
	Duración (días)	1-4	5	6 o más
Vómitos	*Máximo número vómitos/día*	1	2-4	5 o más
	Duración (días)	1	2	3 o más
Fiebre		<38.5	38.5-38.9	40 o más
Deshidratación		N/A	1-5%	6% o más
Tratamiento		Rehidratación	Internación	N/A

*Tabla de Lewis (2011) adaptada de Clark et al., 2004; Ruuska & Vesikari, 1990.

Tabla 2. Puntaje de Vesikari.

Categoría de Severidad			
Leve	**Moderada**	**Grave**	**Máxima gravedad**
<7	7-10	11-20	20

*Tabla de Lewis (20119 adaptada de Clark et al., 2004; Ruuska & Vesikari, 1990.

g. Contraindicaciones

- No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad grave a cualquier componente de la vacuna, o a quienes hubieran experimentado reacción adversa grave con la dosis anterior.
- Inmunodeficiencia combinada: Se detectaron algunos casos de diarrea persistente en niños con esta patología, por lo cual se decidió su contraindicación en esta población.

h. Precauciones

- Episodios febriles de más de 38° C.
- Enfermedad moderada o grave. Postergar la administración de la vacuna hasta que el niño haya mejorado.
- Gastroenteritis aguda: no se recomienda la administración de la vacuna contra rotavirus en lactantes con gastroenteritis aguda moderada o grave hasta que no se normalicen las deposiciones.
- Enfermedad gastrointestinal crónica: no hay información disponible de la eficacia y seguridad en esta situación. Sin embargo, se deben evaluar los beneficios y los riesgos, considerando que estos niños podrían beneficiarse de la administración de la vacuna.
- Antecedente de intususcepción: no hay información disponible relacionada con la administración de la vacuna en esta población, pero se debe tener en cuenta que los niños con antecedente de invaginación intestinal presentan un mayor riesgo de recurrencia.
- No hay sustento para su uso en niños internados en unidades de cuidado intensivo neonatal.
- No se dispone de datos de seguridad y eficacia en lactantes con inmunocompromiso o potencialmente inmunocomprometidos (inmunodeficiencia primaria o secundaria, inmunodeficiencia celular, hipo/disgammaglobulinemia, enfermedades oncológicas).

i. Uso simultáneo con otras vacunas y hemoderivados

No se han observado alteraciones en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican junto con las correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación.

En los estudios realizados con la vacuna de virus vivos atenuados humano no se observó interferencia con los títulos de anticuerpos de ninguno de los tres serotipos de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV, Sabin). Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos contra el rotavirus, la seroconversión después de haber completado el esquema es alta y la eficacia para las gastroenteritis se conserva.

Puede administrarse en forma previa, concomitante o posterior a la administración de cualquier hemoderivado, incluyendo los que contengan anticuerpos.

j. Situaciones frente a huéspedes especiales

Embarazadas y huéspedes inmunocomprometidos

Los lactantes hijos de madres infectadas con el VIH que hubieran cumplido correctamente con la quimioprofilaxis para la prevención de la infección perinatal, **pueden recibir la vacuna contra rotavirus**, dado que la posibilidad de infectarse en este contexto es muy baja. Si bien en estudios realizados en África no se demostró mayor incidencia de efectos adversos en un porcentaje de niños a los que se les aplicó la vacuna y finalmente resultaron estar infectados por el VIH, hasta tanto exista mayor información **no se recomienda su administración a lactantes infectados**, expuestos perinatales que no hubieran recibido una quimioprofilaxis perinatal adecuada, o con inmunosupresión grave.

Aún no existe disponible información suficiente acerca de la eficacia y seguridad de esta vacuna en niños con diagnóstico de inmunodeficiencia congénita o adquirida, ni en trasplantados. Si bien estos pacientes pueden presentar gastroenteritis por rotavirus de mayor gravedad y/o duración, se recomienda la consulta con el especialista frente a situaciones epidemiológicas de alto riesgo.

Conviviente de personas inmunocomprometidas

Los lactantes que convivan con embarazadas o personas inmunocomprometidas **pueden recibir la vacuna**, ya que es infrecuente la transmisión del virus vaccinal a los contactos no vacunados. El riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna debe ser sopesado contra el riesgo de adquirir y transmitir una cepa de rotavirus salvaje.

Las primeras semanas después de la administración de la vacuna, se recomienda reforzar la práctica de lavado de manos y correcto desecho de pañales del lactante vacunado, optimizando así las precauciones contra la transmisión por contacto.

Prematurez

No se demostró mayor cantidad de efectos adversos en esta población. Se recomienda la vacunación de niños prematuros que hubieran nacido con 25 a 36 semanas de gestación, que tengan al menos 6 semanas de edad cronológica y estabilidad clínica, una vez que se encuentren de alta de la institución y dentro de los plazos establecidos para la vacunación con rotavirus.

Desnutrición

Si bien hay escasos estudios publicados, la eficacia ha sido similar en los niños desnutridos y en los eutróficos, tanto para las formas graves de gastroenteritis por rotavirus como para las leves y moderadas.

k. Uso de la vacuna en situaciones de brote

No hay disponibilidad de estudios que evalúen la eficacia de la vacuna en este contexto. Por lo tanto, su uso **no tiene indicación** para acciones de bloqueo ni manejo de contactos.

VIGILANCIA DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI)

La aplicación de vacunas en la población requiere de buenas prácticas de administración.

La seguridad de las vacunas y la vacunación abarca tanto verificar las características del producto como 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.

RECOMENDACIONES PARA QUE LA ADMINISTRACIÓN SEA SEGURA:
☐ *Lea atentamente los prospectos para conocer el producto a aplicar.*
☐ *Reconstituya el producto con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas.*
☐ *Revise la fecha de vencimiento y tenga presente que la vía de administración es ORAL.*
☐ *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 administración.*
☐ *Verifique las reacciones después de* ***30 minutos de la aplicación de la vacuna****.*
☐ *No mezcle diferentes productos en una misma jeringa.*
☐ *Informe sobre los efectos posibles después de la administración.*
☐ *Descarte de modo apropiado todos los elementos usados en la aplicación.*
☐ *Informe todos los hechos no frecuentes por ficha de notificación.*

EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (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 oportuna de los mismos, como así también la investigación de calidad de los ESAVI graves.

DEFINICIÓN

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización, (ESAVI), se definen como todo cuadro clínico que se presenta después de la administración de una vacuna y que supuestamente pueda atribuirse a la misma.

Un ESAVI grave es todo aquel evento que resultara en hospitalización y/o secuela.

Los ESAVI fatales son aquéllos que desencadenan el fallecimiento del paciente. Los ESAVI graves y los fatales son los que deben notificarse de manera obligatoria al sistema de vigilancia.

CLASIFICACIÓN:

Por su gravedad:

- **Leves**: Reacciones menores, no requieren tratamiento ni prolongación de la hospitalización, síntomas y signos fácilmente tolerados.
- **Moderadas**: Requieren cambio de terapia medicamentosa en el tratamiento específico o un aumento en la 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 discapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales.
- **Letales**: Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Por su relación causal:

- **Reacción coincidente:** Cuando el evento definitivamente no está relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).
- **Reacción relacionada a la vacuna:** El ESAVI está relacionado con una o más de las propiedades inherentes a la vacuna.
- **Reacción relacionada con un error en la inmunización:** El ESAVI es causado por una manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y por lo tanto, es prevenible por naturaleza. Incluye errores programáticos u operativos. Ejemplo: transmisión de una infección por un vial contaminado.
- **Reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna:** El ESAVI está relacionado con uno o más defectos en la calidad del producto incluyendo su dispositivo de administración tal y como fue provisto por el fabricante.
- **Reacción relacionada con la ansiedad por la inmunización:** El ESAVI se produce debido a la ansiedad respecto al acto de la aplicación de la vacuna en sí. Ejemplo: síncope vasovagal
- **Reacción no concluyente:** Cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología del evento.

Los errores programáticos u operativos se deben detectar y notificar ya que son un indicador de funcionamiento del programa y representan una oportunidad para fortalecer las acciones de capacitación, Figura 1.

Figura 1. Tipos de error programático.

¿QUÉ ESAVI SE NOTIFICA?

Ante la incorporación de una nueva vacuna al Calendario Nacional o la administración de un preparado inmunobiológico, TODOS los ESAVIs se notifican.

¿QUÉ ESAVI SE INVESTIGA?

- 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 (conglomerado)
- 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 familiar responsable, padres o tutores, 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, Figura 2.

Figura 2. Procedimiento ante la presentación de ESAVI.

NOTIFICACIÓN

La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud, dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI grave, y en la primera semana en el resto. Se debe completar la ficha correspondiente.

La notificación se realizará al personal del programa de inmunizaciones de cada provincia y éste notificará al programa en el nivel nacional.

Ministerio de Salud de la Nación
Correo: Av. Rivadavia 877 1º piso (C1002AAG)
Tel: 4382-7388/7568
E-mail: vacunas@msal.gov.ar

ANMAT
Av. de Mayo 869, piso 11.CP1084 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
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, a cargo de cada jurisdicción 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/autopsia verbal y visitas domiciliarias. Hasta que no se concluya la investigación no resultará posible determinar las causas de los eventos. Éstos 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 es decir, fallecimientos supuestamente atribuidos a la administración del anticuerpo, se recomienda realizar la NECROPSIA dentro de las 72 horas.

Necropsia

1. Practicarla 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 g. Enviar sin formol. Solo paquetes fríos.

Anatomía patológica: 3 a 4 cm. De cada órgano. Enviar con formol.

En caso que la necropsia no sea autorizada debe practicarse la autopsia verbal a quienes hubieran estado al cuidado del lactante fallecido.

ANEXO I: ANAFILAXIA

DEFINICIÓN

Es un síndrome clínico que se caracteriza por:

- Presentación repentina
- Progresión rápida de signos y síntomas
- Compromiso de múltiples sistemas orgánicos (más de dos), a medida que progresa (cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal)

La sola presencia de alergia cutánea no define anafilaxia.

Las reacciones anafilácticas comienzan, por lo general, unos minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante reconocerlas rápidamente a fin de aplicar el tratamiento. Si se presenta 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 al servicio de emergencias (guardia) o cuidados críticos.

CARACTERÍSTICAS

- Se estima que se presenta en un rango de 1 a 10 por cada millón de dosis distribuidas dependiendo de la vacuna estudiada.
- La recurrencia no es infrecuente, pudiendo ocurrir en un período de dos 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 síntomas y signos.

PREVENCIÓN

- Realizar una cuidadosa anamnesis dirigida a los posibles antecedentes de alergias antes de aplicarla vacuna. Recordar que las alergias leves no son contraindicación para la administración.
- Mantener en control a cada paciente 20-30 minutos después de la administración.
- **Todos los vacunatorios deben estar provistos de un equipo para el tratamiento de anafilaxia.**
- Es recomendable que los pacientes con antecedentes de reacciones graves reciban las dosis posteriores de la vacuna en un centro hospitalario, con supervisión del médico.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas pueden ser:

- *Inmediatas*: comienzo en minutos hasta 1 hora.
- *Tardías*: comienzo entre 4 a 8 horas.

Reacciones sistémicas graves: Pueden ser súbitas o progresar rápidamente. En algunas ocasiones puede presentarse sin síntomas previos y comenzar 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 náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, incontinencia fecal o urinaria, convulsiones tanto por irritación del sistema nervioso central como 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 fundamentalmente clínico.

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

CRITERIO 1 Inicio súbito (minutos a 4 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 tensión arterial 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 tensión arterial sistólica o síntomas asociados a hipoperfusión.
	D. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos).

CRITERIO 3 Disminución de la tensión arterial tras de la exposición	A. Lactantes de 1 mes a 12 meses: tensión arterial < 70 mm Hg.
	B. Niños de 1 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 deben considerarse:

- Reacción vagal o lipotimia: Mientras que estas dos entidades presentan palidez y pérdida de conciencia en forma brusca, en la anafilaxia son más frecuentes **las manifestaciones cutáneo-mucosas y de las vías aéreas superiores.**
- Síndrome de hipotonía-hiporrespuesta (SHH): Se puede presentar en las primeras 24 horas, con palidez, cianosis, hipotonía, fiebre, disminución del estado de conciencia, colapso, hipersomnia 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:

   • **ADRENALINA** por vía intramuscular (IM): **es el pilar del tratamiento y se debe administrar de inmediato. El retraso en su administración empeora el pronóstico.**

   Dosis: 0,01 mg/kg (0,01 mL/kg) de la concentración 1:1000, hasta un máximo de 0,3-0,5 mL por vía intramuscular (IM). Puede repetirse cada cinco a quince minutos.

   Lugar de administración: región anterolateral del muslo.

   En la 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 intravenosa (IV).

   • **ANTIHISTAMÍNICOS**: Son eficaces para la urticaria y/o angioedema, pero **no controlan los síntomas de anafilaxia**. No administrarlos como primera línea. Sin embargo, deberán administrarse después 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. Se deben administrar durante tres a cuatro días.

• **OXÍGENO**: se administra a los pacientes con cianosis, disnea o sibilancias.

• **DROGAS BRONCODILATADORAS**: habitualmente, la adrenalina alivia la presencia de broncoespasmo. Sin embargo, cuando este fármaco no es suficiente para mejorarlo, 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.**
• Es peor el estado de shock que el uso de adrenalina.
• Confiarse cuando existe una mejoría rápida del paciente. En numerosos casos, estos enfermos pueden presentar 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 tempranamente 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 1/1000 1mL = 1mg ampolla de 5 mL	0,01 mL/kg (1 décima cada 10 kg) EJ: si el paciente pesa 20 kg, se aplicarían 0,2 mL que corresponden a 2 décimas de la jeringa.	IM	0,3 – 0,5 mL por vez	Cada 15 a 20 minutos. Se puede repetir 3 veces
Difenhidramina (Benadryl[MR])	*Inicial:* 1-2 mg/kg/dosis *Mantenimiento:* 2-5 mg/kg/día	IM/ EV/ SC	*Ataque:* 50 mg *Mantenimiento:* 300 mg/día VO	
Hidrocortisona	*Inicial:* 10 mg/kg/dosis *Mantenimiento:* 5 mg/kg/día cada 6 horas	EV	400 mg/ dosis EV	
Metilprednisolona	*Inicial:* 1-2 mg/kg/dosis *Mantenimiento:* 1-2 mg/kg/día cada 6 a 8 horas	EV/ IM	60 mg/día VO	

IM: intramuscular **EV:** endovenosa **SC:** subcutánea **VO:** via oral

ANEXO II: INSTRUCCIONES PARA NOTIFICACIONES DE EFECTOS ADVERSOS

FICHA DE NOTIFICACIÓN DE ESAVI

http://www.msal.mov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/ficha-esavi-1.pdf

ANMAT Av de Mayo 869	SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA VIGILANCIA DE EFECTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN ESAVI	MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES

©

1- Procedencia: **2- Tipo de ESAVI: Marcar con una X**

Provincia:	Asociado a la vacuna*: X
Localidad:	Asociado a la vacunación**:

3- Datos del paciente.

Apellido		
Nombre		
Edad:	Fecha nacimiento	Sexo:
Domicilio:		
Teléfono:		

4- Condiciones médicas relevantes previas a la vacunación: Marcar con una X las condiciones que estén presentes

Alergias:	A que:		
Diabetes:	Hepatopatias:	Disfunciones renales:	Inmunosupresión:
Desnutrición	Enfermedades autoinmunes	Otras:	

5-Medicación concomitante NO

6- Descripción del ESAVI. Marque con una X los síntomas presentes

Fecha de vacunación					
Fecha de aparición del ESAVI					
Fecha de notificación					
Síntomas locales	Hinchazón	Dolor	Eritema		
Induración	Absceso	Ulceración:	Otros:		
Síntomas generales	Fiebre	Rash	Malestar general	Irritabilidad	Cefalea
Convulsiones	Encefalitis	Meningoencefalitis	Hipotonía	Parotiditis	Diarrea
Tumefacción parotidea bilateral		Tumefacción parotidea unilateral		Tumefacción submaxilar	
Otras: **Tumefacción parotidea derecha mayor que la del lado izquierdo**					

6.a- Resultado del ESAVI: Marque con una X

Requirió tratamiento: **Si :** No	Cual:	
Recuperado ad integtrum: Si **No :**	Secuelas: Si No Cuales:	
Hospitalización: Si **No:**	Fallecido: Si No	

7- Estudios complementarios (para evaluación de evento actual): Marque con una X los laboratorios pedidos

Serología: Si **No:**	Resultados:
LCR: Si **No:**	Resultados:
Saliva: Si **No:**	Resultados:
Laboratorio: Si **No:**	Resultados:

8- Datos del laboratorio productor POR FAVOR COMPLETAR ESTOS DATOS.

Tipo de vacuna	Nº de lote/serie	Sitio aplicación	Dosis	Laboratorio productor

¿Recibió otras dosis previas de la misma vacuna? **Si :** No	Fecha: ____10_/__10___/__98____ Nº dosis:
¿Recibió al mismo tiempo otras vacunas? **Si** No: **Cuales:**	**¿Recibió otras vacunas en las últimas 4 semanas?** **Si** **No** **Cuales:**
¿Tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas? Hermanos, padres Si **No :** Cuales:	

9- Marco de aplicación de la vacuna: marque con una X **10- Lugar de vacunación: Marque con una X**

Campaña:	Hospital:
Cumplimiento del calendario:	Centro de atención primaria:
Indicación médica (ámbito privado):	Vacunatorio:
Otro (ej: brote):	Farmacia:
	Terreno:
	Otros:

11-Datos del comunicador:

Apellido	
Nombre	
Lugar de trabajo:	
Mail:	Teléfono:

Clasificación del ESAVI:

Ministerio de Salud de Nación

Correo: Av. 9 de Julio 1925(C1073ABA)

Tel:4379-9043 int.4830/4810 , Fax 4379-9000 int.4806

Mail: vacunas@msal.gov.ar; meperezcarrega@gmail.com;

Definiciones:

*Asociado a la vacuna: Evento relacionado con los componentes propios de la vacuna

**Asociado a la vacunación: Evento relacionado con el proceso de manejo de las vacunas, error programático.

LEA ATENTAMENTE TODA LA HOJA

1. País: Argentina, se deberá aclarar la provincia y el distrito.

2. Tipo de ESAVI: Este ítem deberá ser completado por el comité ad hoc, que se expedirá sobre la causalidad del evento.

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 relevantes previas a la administración: 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. Por ejemplo: (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 de la vacuna 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 administración.
- La dosis: se debe indicar vía y dosis utilizada.
- 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 cuatro semanas, consignar nombre y fechas.

Responder correctamente si tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas. Mencionar familiar y parentesco.

9. Lugar de aplicación: Marque en el casillero correspondiente el lugar físico donde se realizó la aplicación.

10. Marco de aplicación de la vacuna: Marque en el casillero correspondiente el motivo de la aplicación.

El resto de los casilleros son para ser llenados luego de la evaluación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ESAVI.

BIBLIOGRAFÍA

• ACIP Recommendation. Prevention of rotavirus gastroenteritis among Infant and Children. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58/RR-2.

• Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. Pediatrics 2010;126(1):e40-5.

• Bok K, Castagnaro N, Borsa A, Nates S, Espul C, et al. Surveillance for rotavirus in Argentina. J Med Virol 2001;65(1):190-8.

• Carvalho-Costa F, Trigueiros Araujno I, Santos de Assis RM, Fialho AM, de Assis Martins CM, Bóia MN, Leite JP. Rotavirus Genotype distribution after Vaccine Introduction, Rio de Janeiro, Brazil. Emerg Infect Dis 2009;15(1):95-7.

• Castello A, Arvay M, Glass R y Gentsch J. Vigilancia de cepas de rotavirus en Latinoamérica. Revisión de los últimos nueve años. Pediatr Infect Dis J 2004;23:S168-172.

• CDC. Statement Regarding Rotarix® and RotaTeq® Rotavirus Vaccines and Intussusception. [Accedido 17 Febrero 2011] Disponible en: *http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/intussusception-studies-acip.htm*

• Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56(10):218-22.

• Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, Liu GF, Heaton PM, Gottesdiener KM, Arredondo JL, Schödel F. Concomitant Use of the Oral Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine and Oral Poliovirus Vaccine. Pediatr Infect Dis J 2008;27:874-80.

• 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. Consultado el 3/2/12*

• Constenla D, O'Ryan M, Navarrete M, Lynn S, et al. Evaluación de costo-efectividad de la vacuna antirotavirus en Chile. Rev Méd Chile 2006;134:679-88.

• Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, et al Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. J Infect Dis 2010;201:1617-24.

• De Oliveira L, Donovaro-Holliday M, Ruiz Matus C, Andrus J. Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned. Expert Rev Vaccines 2008;7(3):345-53.

• De Vos, B, Vesikari T, Linhares A, et al. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:S179-82.

• Degiuseppe JI, Giovacchini C, Stupka JA, Red Nacional de Vigilancia en Gastroenteritis Virales. Vigilancia epidemiológica de rotavirus en la Argentina: 2009-2011. Arch Argent Pediatr 2013;111(2):148-54

• Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Summary Minutes. URL: *http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/*

• Gentile A, Sabbaj L, Uboldi A, Caruso M, Severini E, et al Gastroenteritis por Rotavirus en niños menores de 5 años, atendidos inicialmente en consulta ambulatoria en Argentina. Rev Hosp Niños Ricardo Gutiérrez 2008;50(226):2-9.

• Gentsch J, Laird A, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, et al. Serotype Diversity and Reassortment between Human and Animal Rotavirus Strains: Implications for Rotavirus Vaccine Programs. JInfect Dis 2005;192:S146-59.

• Glass R, Bresee J, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targering the Developing World. JInfect Dis 2005;192:S160-66.

• Gómez J, Sordo ME, Gentile A. Epidemiologic patterns of diarrheal disease in Argentina: estimation of Rotavirus disease burden. Pediatr Infect Dis J 2002;21(9):843-50.

• Goveia M, Rodríguez Z, Dallas M, Itzler R, Boslego JW, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent HumanBovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Prematures Infants. Pediatr Infect Dis J 2007;26(12):1099-104.

• Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, Oliveira DM, Fontes PB, et al Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. Gastroenterology 2009;137(6):1970-5.

• Gurgel RG, Cuevas L, Vieira S, Barros VC, Fontes PB, et al. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. Emerg Infect Dis 2007;13(10):1571-3.

• Heaton P, Goveia M, Millar J y col. Development of a Pentavalent Rotavirus Vaccine against Prevalent Serotypes of Rotavirus Gastroenteritis. J Iinfect Dis 2005;192:S17-21.

• Lewis, K. Vesicari Clinical Severity Scoring System Manual. 2011.
Consultado el 3/01/14 en: *www.path.org/publications/files/VAD_vesikari_scoring_manual.pdf*

• Madhi S, Cunliffe N, Steele D y col. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. N Engl J Med 2010;362:289-98.

• Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Recomendaciones Nacionales de Vacunación 2012. Disponible en

• MMWR Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus. Vaccine 2010;59:#22. COMPLETAR AUTORES E DIENTIFICACIÓN PUBLICACIÓN

• Murphy T, Gargiullo P, Massoudi M, et al. Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2001;344:564-72.

• Palazzi Sáfadi MA, Berezin E, Munford V, Almeida FJ, et al. Hospital based Surveillance to Evaluate de Impact of Rotavirus Vaccination in Sao Pablo, Brazil. Pediatr Infect Dis J 2010;29(11):1019-22.

• Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, et al. Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction- United States, 2000–2009. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(41):1146-9.

• Parashar U, Hummelman E, Bresee J, Miller MA, Glass RI. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. Emerg Infect Dis 2003;9(5):565-72.

• Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, et al.,Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. J Infec Dis 2009;200(Suppl1):S9-S15.

• Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006;12(2):304-6.

• Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, et al. Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. N Engl J Med 2011;364:2283-92.

• Pérez Schael, I. Aplicación universal de la vacuna de rotavirus: impacto en la mortalidad y hospitalizaciones por diarrea. Rev Soc Ven Microbiol 2011; 31:97-103

• Pérez-Schael I, Salinas B, Tomat M, Linhares AC, Guerrero ML, et al. Efficacy of the Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Malnourished Children. J Infect Dis 2007;196(15):537-40.

• Rhoingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Economic and Health Burden of rotavirus gastroenteritis in the 2003 cohort in eight Latin American and Caribbean countries. Rev Panam Salud Publica 2007; 21(4):192-204.

• Rotavirus vaccination coverage among infants aged 5 month-immunization information system sentinel site. United States, June 2006- June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59(17):521-4.

• Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2007; 25(31):5675-84.

• Ruiz Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, Breuer T, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. N Engl J Med 2006;354:11-22.

• Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception And Rotavirus Vaccines: What Is The Background Risk?. Pediatr Infect Dis J 2004;23:364-5.

• Salinas B, Schael I, Linhares A, et al. Evaluation of Safety, Immunogenicity and Efficacy of an Attenuated Rotavirus Vaccine, RIX4414: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Latin American Infants. Pediatr Infect Dis J 2005;24(9):807-16.

• Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S161-81

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

• Soares-Weiser K, Maclehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Coch Datab Syst Rev 2010;5: CD008521.

• Stupka J, Parra G, Gomez J, Arbiza J. Detection of Human Rotavirus G9P[8] strains circulating in Argentina: Phylogenetic Analysis of VP7 and NSP4 Genes. J Med Virol 2007;79:838-42.

• Stupka JA, Carvalho P, Amarilla A, Massana M, Parra G y Argentinean National Surveillance Network for Diarrheas. National Rotavirus Surveillance in Argentina: High incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. Infection, Genetics and Evolution 2009. Págs.1225-31.

• Vesikari T, Itzler R, Karvonen A y col. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. Vaccine 2009;28(2):345-51.

• Vesikari T, Matson D, Denneehy Pl. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

• WHO | Rotavirus vaccination - WHO does not recommend any change to use of Rotarix vaccine in developing countries. *http://www.who.int/immunization/newsroom/news_rotavirus_vaccine_use/en/print.html3/22/2010*

• Widdowson M, Meltzer M, Zhang X, Bresee J, et al. Cost-effectiveness and Potential Impact of Rotavirus Vaccination in the United States. Pediatrics 2007;119;684-97.

• Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in Childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. Int J Infect Dis. 2011;15(6):e401-7.

• World Health Organization. The Global Burden of disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva, Switzerland: WHO, 2008. Disponible en

• World Health Organization. Weekly epidemiological record Rotavirus vaccines: an update18 december 2009: No. 51-52, 2009:84, 533-540. [Acceso: 17 de febrero de 2011]
Disponible en: *http://www.who.int/wer/2009/wer8451_52.pdf*

• World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2010. WER Wkly Epidemiol Rec 2011; 86:38-43.

• World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper, February 2014. WER Wkly Epidemiol Rec. 2013 1;88(5):49-64. Disponible en: *http://www.who.int/wer*

• Yen C, Tate JE, Patel MM, Cortese MM, Lopman B, Fleming J, Lewis K, Jiang B, Gentsch J, Steele D, Parashar UD. Rotavirus vaccines. Update on global impact and future priorities. Human Vaccines 2011 (7:12), 1282-90.