



Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

“La notificación de efectos adversos de la vacuna antigripal en Argentina: implicancias para el control de pandemias“

Alumna: Victoria Vega

Tutor: Nancy Elena Radicich

Matrícula: 120173

Carrera: Farmacia (1404)

Firma del alumno:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized letter 'V' followed by a horizontal stroke that extends to the right and then curves downwards.

Agradecimientos

A mi mamá por aconsejarme siempre desde la experiencia, pilar de mi vida.

A todos mis compañeros de carrera, especialmente a mis amigas Carla, Sofia y Natalia, con quienes prometimos terminar la carrera y motivarnos diariamente. Lo hemos logrado.

A Alejandra y Claudio que me ayudaron a bajar a tierra los conceptos y empezar a armar la estructura de este trabajo.

A mi psicóloga Laura, gracias a nuestro trabajo conjunto pude vencer mis miedos para estar en esta instancia.

A Marco que me apoyó con su amor y paciencia durante toda la carrera. A nuestros perros por brindar su apoyo absolutamente incondicional y emocional.

A todos mis compañeros del trabajo que me contuvieron y alentaron siempre que lo necesité.

Finalmente, a mí, por haber cumplido esta etapa.

Índice

1. Introducción	4
2. Objetivos	11
3. Marco teórico	12
4. Materiales y Métodos	30
5. Resultados	31
6. Discusión	44
7. Conclusiones y perspectivas futuras	48
8. Bibliografía	50

1. Introducción

1.1 Las pandemias: un problema de escala global

Las pandemias son enfermedades contagiosas que ocurren en todo el mundo, en un área muy amplia, cruzando las fronteras internacionales y generalmente afectando a un gran número de personas (Harris, 2000). Se han registrado varias pandemias importantes en la historia de la humanidad, como la viruela, el cólera, la peste negra, el dengue, el SIDA, la gripe, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), la enfermedad del Nilo Occidental y la tuberculosis. La duración de las pandemias es variable, dependiendo no solamente de la capacidad del agente etiológico para infectar a la población humana y dispersarse, sino a la capacidad que ha tenido el hombre para encontrar herramientas para contrarrestarlas (Tabla 1.1).

Una pandemia que aún sigue activa después de casi 3 décadas es la del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH es un virus que se propaga a través de determinados líquidos corporales y ataca el sistema inmunitario del cuerpo, causando una enfermedad que se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que hace que el ser humano pierda su capacidad de luchar contra las infecciones y las enfermedades debido al debilitamiento de su sistema inmune. Aunque se desconoce su origen exacto, el consenso científico es que el virus fue originado en los chimpancés en África. Esta enfermedad tiene la particularidad de que su tasa de mortalidad se ha reducido gracias al descubrimiento de diversos tratamientos que permiten prácticamente la vida normal de los enfermos, mediante el uso de antirretrovirales que detienen la progresión del ciclo vital del virus, aumentando la esperanza de vida de los infectados con VIH. Si bien, como fue expuesto anteriormente, la mortalidad ha disminuido, sigue siendo un gran problema en países subdesarrollados como África, donde en 2018 han fallecido cerca de medio millón de personas debido al bajo acceso a la medicación por su alto costo.

Tabla 1.1: Resumen de las pandemias en el mundo (siglo IXI a XXI)

Nombre	Período de tiempo	Tipo / Huésped pre-humano	Número de Muertes
Pandemias de cólera 1-6	1817-1923	V. bacteria cholerae	+ 1M
Tercera plaga	1885	Bacteria Yersinia pestis / Ratas, pulgas	12M (China e India)
Gripe rusa	1889-1890	Se cree que fue H2N2 (origen aviar)	1M

Gripe española	1918-1919	Virus H1N1 / Cerdos	40-50M
Gripe asiática	1957-1958	Virus H2N2	1.1M
Gripe de Hong Kong	1968-1970	Virus H3N2	1 M
VIH/SIDA	1981-presente	Virus / Chimpancés	25-35M
Gripe porcina	2009-2010	Virus H1N1 / Cerdos	200,000
SARS	2002-2003	Coronavirus / Murciélagos, Civetas	770
Ébola	2014-2016	Virus del Ébola / Animales salvajes	11,000
Síndrome respiratorio de oriente medio (MERS)	2015-Presente	Coronavirus / Murciélagos, camellos	850
COVID-19	2019-Presente	Coronavirus – Desconocido (posiblemente pangolines)	2.7M (estimación de la Universidad Johns Hopkins al 16 de marzo de 2021)

Fuente: <https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/>

Particularmente, las pandemias de gripe o influenza son eventos impredecibles pero recurrentes que pueden tener graves consecuencias en las sociedades de todo el mundo (OMS, 2018). Desde el siglo XV las pandemias de influenza han aparecido recurrentemente cada 10-50 años. En el siglo 20, hubo 3 pandemias de gripe: la gripe española (1918-1919), la gripe asiática (1957-1958) y la gripe de Hong Kong (1968-1969) (Tabla 1.1). La pandemia de gripe de 1918-1919 tuvo un saldo de muertes de más de 20 millones de personas en el mundo y ha sido citada como la epidemia más devastadora de la historia mundial registrada (OMS, 2011b). En los últimos años se han visto al menos seis brotes a gran escala: síndrome pulmonar por hantavirus, síndrome respiratorio agudo grave, influenza H5N1, influenza H1N1, síndrome respiratorio de Medio Oriente y epidemia de enfermedad por el virus del Ébola (Gostin y col., 2016). El virus de la influenza H1N1 2009 (A/2009/H1N1) fue la primera influenza pandémica del siglo XXI. Ha afectado a todo el mundo y ha causado más de 18.000 muertes (Rewar y col., 2015).

Con el rápido desarrollo de la aviación mundial en las últimas dos décadas, el riesgo de pandemias mundiales se ha intensificado con el aumento del tráfico de pasajeros. Con viajes aéreos modernos y eficientes, el SARS, que se originó en el sur de China, se transmitió rápidamente a más de 30 países a principios de 2003 (Wong y Leung, 2007). En la actualidad el mundo está atravesado por el coronavirus **SARS-CoV-2**, un nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a las personas y que se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los coronavirus se pueden contagiar de los animales a las personas (transmisión zoonótica). Los síntomas más comunes suelen ser fiebre y síntomas respiratorios como tos, disnea o dificultad para respirar. La pandemia evoluciona de una manera muy rápida a la vez que el conocimiento que se tiene sobre este virus.

A comienzos de 2020, el virus era completamente desconocido, pero la comunidad científica ha logrado aislarlo, secuenciarlo, identificarlo y desarrollar pruebas para su diagnóstico. El virus se propaga, principalmente, por medio de microgotas respiratorias entre personas que están en contacto cercano. Esas partículas tienen diferentes tamaños (microgotas o aerosoles). Las recomendaciones habituales para no propagar la infección son la buena higiene de manos y respiratoria (cubrirse la boca y la nariz al toser y estornudar). Asimismo, se debe evitar el contacto estrecho con cualquier persona que presente signos de afección respiratoria, como tos o estornudos (Clínic Barcelona, 2020)

1.2 Consecuencias de las pandemias

A pesar de las diferencias entre las pandemias en cuanto a su agente etiológico, origen geográfico, rangos etarios más vulnerables, etc., todas ellas comparten graves consecuencias sanitarias, sociales y económicas a nivel mundial. La enfermedad puede dejar efectos fisiológicos a largo plazo en las personas, que afectan su capacidad para continuar su trabajo o su vida. El virus del Zika en Brasil ha dejado una generación de niños nacidos con trastornos neurológicos que pueden imponer limitaciones graves de por vida (Ribeiro y Kitron, 2016). Sin embargo, más allá de las consecuencias debilitantes, a veces fatales, para los directamente afectados, las pandemias tienen una serie de consecuencias sociales, económicas y políticas negativas (Davies, 2013a). Los brotes de enfermedades infecciosas pueden cruzar fácilmente las fronteras y amenazar la estabilidad económica y regional, como lo han demostrado las epidemias y pandemias de VIH, H1N1, H5N1 y SARS (Verikios y col., 2015). El SARS en 2003 y las pandemias de ébola, en 2013 y 2015 respectivamente interrumpieron las economías y el orden social en China y África occidental, además de causar muertes y enfermedades. El ébola y otras pandemias han reducido la calidad de vida de las familias y las comunidades, y el ébola ha interrumpido servicios esenciales como la educación, el transporte y el turismo, ha reducido las economías de África occidental y ha aislado a las poblaciones, lo que también tuvo impactos más allá de África debido al esfuerzo mundial para contener el brote (Nabarro y Wannous, 2016). En resumen, un evento pandémico amenaza todos los aspectos del tejido económico y social (Drake

y col., 2012). El impacto se manifiesta a través de costos directos, carga a largo plazo y costos indirectos. Los costos directos de lidiar con el brote de la enfermedad pueden ser muy altos. Por ejemplo, el brote de ébola ha socavado seriamente la economía en toda África occidental. El brote de ébola en Sierra Leona en 2015 costó USD 6 mil millones en costos directos (hospitales, personal, medicamentos), y los costos directos por sí solos ascienden a 3 años de financiación para la OMS, y son más de 20 veces el costo de los recortes de respuesta de emergencia de la OMS en su presupuesto 2014-15 (Gostin y Friedman, 2015). Se calcula que hubo una pérdida económica de USD 1.600 millones para los tres países en comparación con el crecimiento económico en el año anterior 2014 (Kern, 2016).

El impacto de la gripe pandémica por ejemplo el H1N1 en 2009 no fue sólo en la mortalidad, sino también en los sistemas de salud, la sanidad animal, la agricultura, la educación, el transporte, el turismo y el sector financiero. La Comisión del Marco de Riesgo para la Salud Mundial para el Futuro (GHRF) estima que cada año, en promedio, los brotes de enfermedades infecciosas cuestan al mundo alrededor de USD 60 mil millones en costos directos (Maurice, 2016). Los problemas a largo plazo son igualmente graves. La gripe pandémica asimismo representa una grave amenaza no solo para la población del mundo, sino también para su economía. Una de las principales consecuencias económicas es la pérdida de ingresos de los que han muerto. Prager y col. (2016) han estimado que las pérdidas económicas por una gripe pandémica en los Estados Unidos serían de USD 90 a 220 mil millones, y de eso, el 80% provendría del valor de las ganancias futuras esperadas de por vida de aquellos que morirían. McKibben y Sidorenko (2006) por su parte estimaron que el costo económico de una pandemia de influenza oscila entre USD 374 mil millones para una pandemia leve y USD 7.3 billones para una pandemia grave. Los modelos matemáticos indican que una futura pandemia de influenza podría tener costos totales de USD 71-166 (Rebmann, 2010). En los últimos años los seis brotes a gran escala: síndrome pulmonar por hantavirus, síndrome respiratorio agudo severo, influenza H5N1, influenza H1N1, síndrome respiratorio de Medio Oriente y enfermedad por el virus del Ébola, se estima que le cuestan al mundo más de \$ 2 mil millones, según cálculos del Banco Mundial (Maurice, 2016). En Argentina, la tasa de transmisión del virus de Influenza A H1N1 (agente causal de la gripe pandémica) el año 2009, fue mayor que en los años previos. De un total de 58.902 trabajadores de salud evaluados en el año 2009, por infección respiratoria grave, la tasa de hospitalización fue de 70 cada 100,000, de los cuales la mitad, tuvieron una prueba positiva para H1N1. La tasa de hospitalización en la población general en el mismo período fue de 20 cada 100,000, por lo cual el riesgo de hospitalización sería significativamente mayor en el personal de la salud que en la población general. La pandemia no solamente afectó al personal de salud, durante el 2009 fallecieron 19 mujeres embarazadas con infección confirmada por Influenza A H1N1 y 32 niños menores de 2 años.

Asimismo, los impactos sociales de las pandemias pueden ser severos. En ocasión de pandemia, los viajes son estrictamente limitados, se cierran las escuelas, los comercios y las actividades deportivas y sociales. La movilidad de la población también es un factor clave. El

movimiento es difícil y los viajes, incluidas las visitas a las familias, el transporte de insumos a los mercados se restringe, los aeropuertos se cierran y se cancelan vuelos afectando así los medios de subsistencia y la vida familiar de muchas personas. El cierre de escuelas a menudo se considera la primera intervención no farmacéutica para su implementación en una pandemia, ya que los estudiantes son uno de los principales propagadores del virus. El cierre de escuelas también plantea una serie de cuestiones éticas y sociales, particularmente porque es probable que las familias de entornos desfavorecidos se vean afectadas de manera desproporcionada por la intervención (Cauchemez y col., 2009). Se ha intentado cerrar mercados para algunos brotes, especialmente para enfermedades zoonóticas. El cierre de los mercados mayoristas y minoristas de aves de corral vivas se asoció con el cese de los brotes zoonóticos de H5N1 y H7N9 (Peiris y col. 2016). Esto también causó un cambio duradero en la dieta de las personas. Después de la aparición de la gripe aviar, el consumo de productos avícolas cayó en más del 80% en promedio en el mercado de la provincia de Jilin en China (Zhang y Liu, 2016), y afectó los ingresos de muchos trabajadores agrícolas.

En conclusión, estos antecedentes muestran que los impactos negativos de la pandemia son muy graves y diversos. Las pandemias han infectado a millones de personas, causando enfermedades severas generalizadas en una gran población y miles de muertes. Representa una seria amenaza no solo para la población del mundo, sino también para su economía y sus instituciones. Una respuesta de emergencia eficaz y eficiente puede reducir la mortalidad y la morbilidad evitables y reducir los tipos de impactos económicos y sociales. Tener una gestión de emergencias efectiva y eficiente es una tarea crítica de los gobiernos para hacer frente de manera efectiva a los brotes de enfermedades y pandemias actuales (como la del COVID19) y futuras.

1.3 Las vacunas como herramienta sanitaria frente a las pandemias

Las vacunas constituyen una de las herramientas más valiosas que el hombre ha desarrollado para la prevención y control de las pandemias. La vacunación es una intervención costo/efectiva, que ha demostrado su impacto por ejemplo en la erradicación de la viruela a nivel mundial, la eliminación del polio virus salvaje de la poliomielitis, la eliminación de la circulación endémica del virus del sarampión en América y en el control de la rubéola. Sin embargo, ante la aparición de un nuevo virus pandémico es posible que las vacunas no existan o que, por ejemplo en el caso de los virus de la influenza, que las vacunas existentes no sean efectivas contra una cepa radicalmente nueva. Aunque los métodos de producción y la infraestructura para las vacunas estén bien establecidos, cada nueva cepa puede requerir una nueva vacuna (Ministerio de Salud Argentina, 2012). Hasta que una vacuna segura y efectiva este lista, se tienen que emplear otras medidas médicas y de salud pública, como el distanciamiento social, la cuarentena

y el uso de medicamentos antivirales por ejemplo, para tratar de limitar la propagación de la enfermedad.

Para otras pandemias sin vacunas autorizadas, como el COVID19, en principio se desconocía el tiempo necesario para desarrollar y producir una vacuna segura y efectiva, lo cual es, en la actualidad, un tema controversial en las sociedades médicas y las distintas entidades regulatorias mundiales. En casi todos los casos, se necesitarían varios meses para responder con las primeras dosis de vacunas. En todas las situaciones de pandemia en las que una vacuna está disponible o potencialmente disponible, es necesario un gran suministro de dosis de vacunas y se necesitan rápidamente. En el caso de una pandemia mortal de influenza u otro brote de enfermedad como el COVID19 que requiera una vacunación masiva, los gobiernos de los países en desarrollo enfrentan desafíos significativos, como satisfacer las necesidades de suministro, financiar la adquisición de vacunas y garantizar la adopción de la vacuna en lugares donde la vacunación no se practica comúnmente.

Durante 2010 se ha realizado una campaña de vacunación antigripal en el 100% de las jurisdicciones de nuestro país, con gran compromiso de la comunidad médica y de la población, en la que se logró alcanzar un 94% de cobertura de vacunación de la población objetivo. Esta intervención ha tenido un gran impacto en la disminución de la circulación viral, la carga de enfermedad, las complicaciones y la mortalidad en la enfermedad tipo influenza y neumonía en la población Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, 2012).

1.4. La farmacovigilancia

Debido a la celeridad en el desarrollo de nuevas vacunas para combatir las enfermedades pandémicas, la farmacovigilancia es un aspecto clave para el monitoreo del beneficio-riesgo de estas intervenciones. La Farmacovigilancia es definida por la Comisión Europea (UE) como el "Proceso y ciencia de monitorear la seguridad de los medicamentos y tomar medidas para reducir los riesgos y aumentar los beneficios de los medicamentos". Los sistemas de farmacovigilancia internacionales tienen como objetivo monitorear la relación riesgo/beneficio de los medicamentos, así como mejorar la seguridad de los pacientes y su calidad de vida.

Las actividades de farmacovigilancia incluyen:

- a. recopilación y gestión de datos sobre la seguridad de los medicamentos
- b. análisis de informes de casos individuales para detectar nuevas "señales"
- c. gestión *proactiva* de riesgos para minimizar cualquier riesgo potencial asociado con el uso de medicamentos
- d. comunicación e información a las partes interesadas y los pacientes.

Esta vigilancia continua posterior a la comercialización y tiene como objetivo principal proteger a los pacientes, permitir a las autoridades regulatorias competentes modificar, sobre la

base de señales recabadas, la información para prescribir de los productos publicados por los titulares de la autorización de comercialización, es decir las compañías farmacéuticas y alertar a los médicos sobre estos cambios.

2. Objetivos

2.1 Objetivos generales

Analizar la información pública disponible para caracterizar al sistema de farmacovigilancia en Argentina y hacer inferencias acerca de su adecuación para registrar y monitorear las señales de seguridad necesarias a fin de sostener el balance beneficio/riesgo actualizado de las vacunas para el control de pandemias.

Se utilizará como modelo de estudio la vacuna contra la influenza en la Argentina en un periodo de 10 años.

2.2 Objetivos específicos

- Cuantificar los eventos adversos más frecuentes de las vacunas antigripales aplicadas en el periodo de análisis de este trabajo.
- Analizar la variabilidad interanual de eventos adversos.
- Comparar la tasa de reportes de eventos adversos de las vacunas contra la influenza en un periodo de 2007 a 2017 publicada por ANMAT y por el ministerio de Salud mediante el uso de información pública disponible.
- Verificar la concordancia entre dichos reportes y la información proporcionada en los resúmenes publicados por ambas instituciones.
- Verificar la concordancia entre los eventos adversos informados en ensayos clínicos y post-comercialización de las vacunas aplicadas durante el período 2010-2016 y los eventos adversos informados en los prospectos.

3. Marco teórico

3.1. Breve historia de la Farmacovigilancia

En 1961, hubo un gran cambio en la farmacovigilancia europea tras la tragedia de la talidomida. El Dr. McBride, un médico australiano, escribió una carta al editor del Lancet Journal, en la que sugirió una conexión entre la malformación congénita de los bebés y la talidomida, una droga que se utilizaba como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo. McBride, observó que la incidencia de malformaciones congénitas de los bebés (1,5%) había aumentado hasta un 20% en las mujeres que habían tomado talidomida durante el embarazo (McBride 1961). La tragedia de la talidomida sacó a la luz muchos problemas y cuestiones críticas, en particular, la fiabilidad de las pruebas con animales, el comportamiento de la industria farmacéutica y la importancia de controlar los medicamentos después de su comercialización. En particular, esta tragedia ha cambiado el sistema de Farmacovigilancia ya que sistematizó, organizó y reguló la notificación espontánea de reacciones adversas.

En 1992, se fundó la Sociedad Europea de Farmacovigilancia (EsoP, por sus siglas en inglés), luego convertida en la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (IsoP, por sus siglas en inglés). Los objetivos de esta sociedad eran promover la farmacovigilancia y mejorar todos los aspectos del uso seguro y adecuado de los medicamentos. En 1995 se creó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), una referencia para la autoridad sanitaria de Argentina. En 2001, se fundó "EudraVigilance", una base de datos oficial europea para gestionar y analizar la información sobre presuntas reacciones adversas a medicamentos que han sido autorizados para el mercado o que están siendo estudiados en ensayos clínicos europeos (Papale, et al, 2018). Esto fue propicio para aumentar la transparencia y puntualidad de la información importante sobre los problemas de seguridad de los medicamentos; la obligación de constituir programas de "seguimiento adicional" de los productos contenidos en las listas de medicamentos con este requerimiento y la posibilidad de imponer nuevos estudios de seguridad y/o eficacia en los certificados de autorización de comercialización emitidos por las compañías farmacéuticas.

3.2 La farmacovigilancia y las diferentes fases de desarrollo de medicamentos y vacunas

Los estudios clínicos son esenciales para probar la seguridad y eficacia de los medicamentos, vacunas, dispositivos médicos, etc. Además, son útiles para investigar nuevas indicaciones de productos ya comercializados. Una vacuna debe pasar por varias fases de ensayos clínicos antes de que pueda ser autorizada (Fig. 3.1). Antes de que una vacuna entre

en ensayos clínicos, se somete a una evaluación preclínica, donde se identifica el antígeno objetivo y se prueba la seguridad y eficacia de la vacuna en modelos de laboratorio y animales. (National Centre for Immunisation Research and Surveillance, 2020)

En los ensayos clínicos de **fase I**, normalmente se reclutan docenas de participantes. En esta fase, se prueba el nivel de dosis de la vacuna y la seguridad. Se necesita al menos 1 año para que se complete un ensayo clínico de fase I. No todas las vacunas candidatas que completan ensayos clínicos de fase I entran en ensayos clínicos de fase II.

En los ensayos clínicos de **fase II**, se reclutan cientos de participantes. En esta fase, se prueba la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna. Es importante asegurarse de que la vacuna candidata estimule las respuestas de anticuerpos humorales y celulares contra el antígeno objetivo. Muy pocas vacunas candidatas tendrán resultados satisfactorios de ensayos clínicos de fase II y pasarán a ensayos clínicos de fase III.

En los ensayos clínicos de **fase III**, se reclutan miles de participantes. En esta fase, se prueba la seguridad y eficacia de la vacuna. El virus debe estar circulando durante el ensayo para determinar si la vacuna es efectiva para proteger contra el virus o la enfermedad. Los ensayos de fase III tardan unos años en completarse.

En la **fase IV**, el producto obtuvo su autorización de comercialización y está listo para ser usado en la población objetivo. Es aquí donde interviene la farmacovigilancia de reacciones adversas espontáneas.

En la pandemia de COVID-19, se aceleró la vía de desarrollo de la vacuna. En primer lugar, como el SARS-CoV-2 es un coronavirus, comparte similitudes con el SARS-CoV-1 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo, SARS) y el MERS-CoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, MERS), el trabajo previo sobre las vacunas contra el SARS y el MERS redujo el tiempo dedicado a la evaluación preclínica de COVID-19, y el antígeno objetivo se identificó rápidamente. Dos meses después de que se secuenciara y compartiera el genoma del SARS-CoV-2, comenzaron los primeros ensayos clínicos de fase I, en marzo de 2020. Los ensayos clínicos de fase II comenzaron antes de que terminaran los ensayos clínicos de fase I. Para muchos ensayos clínicos de vacunas contra el COVID-19, los ensayos clínicos de fase I y fase II se combinaron para ayudar a acelerar el progreso. Los ensayos clínicos de fase III también comenzaron antes de que se completaran los ensayos clínicos de fase II. Hubo algunos ensayos en los que se combinaron la fase II y la fase III.

La superposición y combinación de fases de los ensayos clínicos, la urgencia de la necesidad de una vacuna segura y eficaz, los esfuerzos de colaboración internacional, la financiación y la planificación previa en la fabricación han permitido que el plazo de desarrollo de la vacuna se comprima a unos 10 meses. Sin embargo, como hay datos de seguridad limitados,

el registro completo de la vacuna solo se dará después de un monitoreo de seguridad extendido, que tomará varios años y es aquí donde la farmacovigilancia toma un rol clave.

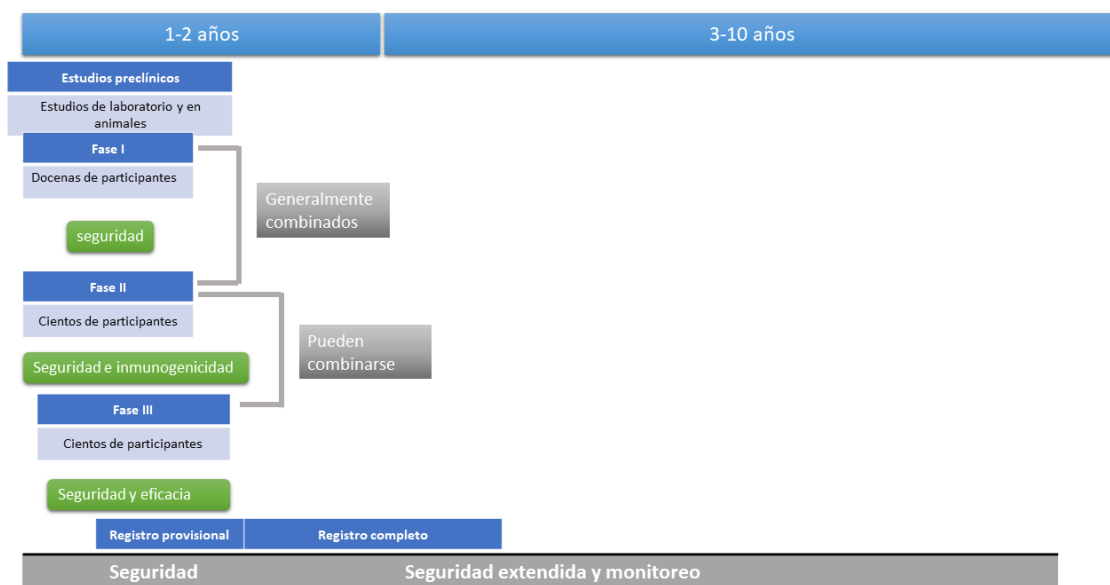


Figura 3.1: Desarrollo de vacunas pandémicas (Adaptado de National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS), 2020, Phases of clinical trials)

3.3. Farmacovigilancia en Argentina

En Septiembre de 1993, se crea en Argentina el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, según la Resolución del ex M.S y A.S. N° 706/93. Allí se determina "que la farmacovigilancia es una herramienta indispensable para el control y fiscalización de medicamentos, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad".

La creación de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia en un país brinda aportes científicos para la utilización racional de los medicamentos y permite a las autoridades implementar medidas tales como: modificación de prospectos, cambio de dosis, de condiciones de venta o bien restricciones de uso hasta, en casos necesarios, el retiro del mercado. En estos casos, las decisiones generadas deben contar con sólidos fundamentos científicos basados en criterios de responsabilidad compartida entre la Administración Central y las empresas elaboradoras. Entre sus funciones figuran la de recoger, evaluar y organizar la información sobre los efectos adversos de los medicamentos después de su autorización y durante su comercialización; como así también detectar, evaluar y controlar la falta de eficacia resultante de

la utilización de los medicamentos durante su comercialización. La farmacovigilancia ofrece la posibilidad de educación continua a los profesionales de la salud a través de los intercambios que se generen entre las partes.

3.3.1. Principales actores y herramientas del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

La notificación espontánea

La notificación espontánea es una de las herramientas más útiles para detectar señales y es el método más utilizado para obtener información sobre nuevos problemas de seguridad luego de que los medicamentos son comercializados y expuestos a un mayor número de personas. El número de notificaciones recibidas es el factor clave que determina la eficiencia del sistema de farmacovigilancia y depende directamente del compromiso de los profesionales de la salud, industria farmacéutica y de los pacientes para su alimentación.

Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), se definen como todo cuadro clínico que 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 o fallecimiento. Estos últimos son los que deben de manera obligatoria notificarse al sistema de vigilancia. Un ESAVI, si bien denota una asociación temporal, no implica necesariamente una relación de causa y efecto. La causalidad entre el evento y la vacunación se determinará mediante la investigación del caso. De este modo se definen las siguientes etapas en todo reporte:

- a. **Evaluación inicial:** Verificación de la información.
- b. **Notificación:** La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud, en 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. La notificación se realizará al Programa de Inmunizaciones de cada provincia y éste notificará al Programa en el nivel nacional.
- c. **Investigación:** Los ejes principales de la investigación, a cargo de cada jurisdicción son: el servicio, la vacuna, el usuario, el personal de salud, los padres, el trabajo de campo y el área legal. 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 esta o ser de causa desconocida.

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. Se debe responder con celeridad a las preocupaciones de la comunidad, aclarar rumores e informar los resultados de la investigación. De esta manera, se puede proteger a la población en caso de detectar fallas en algún lote de vacuna o error programático, así como defender la vacunación y sus estrategias en caso de que los eventos notificados se deban a otra etiología, o solo sean rumores. Si el caso se encuentra en una de las categorías antes mencionadas, se realizarán todos los pasos de la investigación con apoyo del ámbito provincial y nacional. Hasta que no se concluya la investigación, resultará imposible dictaminar sobre las causas de los eventos.

Los ESAVIs que son investigados por ANMAT se clasifican según distintos criterios:

a. Por su gravedad

- **Leves:** Reacciones menores, no requieren tratamiento ni prolongación de la hospitalización, síntomas y signos fácilmente tolerados
- **Moderadas:** Requieren una terapia medicamentosa en el tratamiento específico o un aumento en la observación, hay malestar suficiente que causa interferencia con la actividad habitual
- **Graves:** Potencialmente amenazantes para la vida, causan daño permanente, prolongan la hospitalización requieren de un cuidado médico intensivo, acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales, requieren hospitalización, ponen en riesgo la vida de la persona, causan discapacidad, producen desenlaces fatales
- **Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

b. Por su relación causal

- **Evento coincidente (Tipo 1):** El evento definitivamente no está relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).
- **Reacción relacionada a la vacuna (Tipo 2):** El ESAVI está relacionado con una o más de las propiedades inherentes de la vacuna. Se clasifican en: -
 - **Tipo 2a:** Evento relacionado con el proceso de manejo de las vacunas, es decir, un **error programático** (Fig. 3.2). La notificación de errores programáticos (Tipo 2a) es esencial, ya que son un indicador de funcionamiento del programa y permite la toma de acciones correctivas para evitar que se repitan.
 - **Tipo 2b:** Evento relacionado con los componentes propios de la vacuna.

- **Reacción relacionada con un error en la inmunización:** (manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y por lo tanto, es prevenible por naturaleza.)
- **Reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna**
- **Reacción relacionada con la ansiedad por la vacunación.**
- **Evento no concluyente (Tipo 3):** cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología del evento.

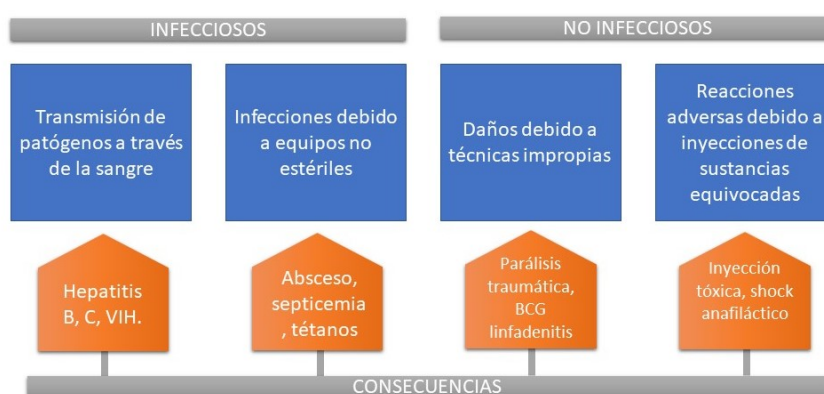


Figura 3.2: Tipos de errores programáticos.

Fuente: Adaptación de "Recomendaciones Nacionales de vacunación en Argentina", Ministerio de Salud.

Los notificadores

- Notificadores periféricos:** son aquellos que por su trayectoria en el tema suscriben un convenio con la ANMAT (Hospitales, Cátedras de Farmacología, etc.). Actualmente son 66 en el país.
- Notificadores particulares:** son aquellos profesionales del equipo de salud (médicos, Farmacéuticos, enfermeros, nutricionistas, odontólogos, kinesiólogos, etc.), pertenecientes a hospitales, clínicas, cátedras, consultorios privados, farmacias privadas, consultorios odontológicos, etc., que detectan eventos adversos y comunican su hallazgo directamente al Elector Central (Depto. De Farmacovigilancia ANMAT), contribuyendo al enriquecimiento de la base de datos nacional.
- Usuarios de medicamentos/Vacunas:** son pacientes que a través de asociaciones de consumidores o en forma particular envían su notificación al Departamento de Farmacovigilancia
- Industria Farmacéutica:** Por Disp. N° 3870/99 y 2438/00 la industria farmacéutica se incorpora al SNFVG y debe notificar las reacciones adversas graves o inesperadas de

sus productos en un plazo de 10 días. Las que no son graves e inesperadas deben comunicarse periódicamente., recordando siempre que se trata de los eventos ocurridos en Argentina.

Mecanismos de notificación

En la Argentina, la vigilancia de los ESAVI se realiza de manera pasiva, es decir, la notificación espontánea de los casos por parte de los efectores de salud y/o pacientes, que debe realizarse dentro de las primeras 24 horas, en los casos de ESAVI graves, y dentro de la primera semana, en el resto de los casos.

- a. Por llenado de formulario en la página web
- b. Por correo electrónico a snfvg@anmat.gov.ar o responde@anmat.gov.ar
- c. al servicio ANMAT RESPONDE (0800-333-1234)
- d. A partir del año 2018 la notificación por parte de los profesionales de la salud se realiza través del sistema NomiVac. Para poder notificar se necesita ser profesional de la salud matriculado en el ámbito nacional o provincia (médica/o o enfermera/o).

¿Qué ESAVIs se notifican?

- a. Todos los abscesos en el sitio de inyección.
- b. Todas las muertes que puedan estar relacionadas con la vacunación o inmunización.
- c. Todos los casos que requieren hospitalización y que puedan estar relacionados con la inmunización.
- d. Otros incidentes graves o inusuales que puedan estar relacionados con la vacunación.
- e. Toda situación durante la aplicación que pueda haber motivado o generado un efecto adverso como errores durante la aplicación, utilización de solventes no apropiados, uso agujas incorrectas, vías de aplicación equivocadas, aplicación de sobredosis, etc.

Una vez notificados, se comenzará la investigación de los casos que lo requieran y, luego de concluida la investigación, los ESAVI serán analizados y clasificados por la Comisión Nacional de ESAVI conformada por representantes del Ministerio de Salud de la Nación, la ANMAT, la OPS, sociedades científicas, laboratorios nacionales de referencia y expertos, según el caso. Con la clasificación final, se evaluará la necesidad de tomar acciones correctivas y se elevará un informe al efector (Ministerio de Salud Argentina y ProNaCEI, año 2012). Es importante mencionar que deben reportarse los ESAVIs aunque la relación con la vacuna sea solo una mera sospecha. Cuantas más notificaciones reciba el sistema de farmacovigilancia, más información habrá sobre cómo se comporta la vacuna una vez comercializada.

3.4. *Underreporting* o infranotificación en el sistema de farmacovigilancia

Lo hasta aquí expuesto pone de manifiesto la complejidad detrás del sistema de farmacovigilancia. Una estructura robusta de farmacovigilancia debería incluir sistemas automatizados de procesamiento de información, para así disminuir el error humano en la carga de datos y la gran cantidad de recursos humanos destinada a esta actividad. La automatización también es una gran herramienta para identificar patrones y tendencias al momento de evaluar las señales de seguridad de forma rápida, con el fin de responder más proactivamente a los cambios en la seguridad de los productos y el monitoreo del riesgo-beneficio.

Sin embargo uno de los mayores problemas de la farmacovigilancia actual en Argentina y el mundo es el fenómeno conocido como *underreporting* o infranotificación (Lopez-Gonzalez y col., 2009) . Este fenómeno tiene varias causas, entre ellas se destacan:

- a. Falta de educación sobre los sistemas de farmacovigilancia
- b. Desconocimiento sobre cómo reportar eventos adversos
- c. Baja participación de los profesionales de la salud en el reporte de eventos adversos
- d. Autoridades regulatorias (sobre todo en países emergentes) con pocos recursos para el procesamiento de los casos
- e. Creencia de que solo se comercializan medicamentos seguros
- f. Temor por verse implicados en investigaciones o, en caso de los profesionales de la salud, en juicio de valor sobre su práctica
- g. Falta de tiempo para dedicarse a reportar
- h. Sistemas de reporte complejos de usar
- i. Desconocimiento sobre qué se debe reportar y la utilidad de dichos reportes

Se han sugerido diferentes enfoques de abordar este problema, como por ejemplo: la implementación de actividades educativas; actividades de concientización en redes sociales y medios de comunicación, distribución de materiales educativos para aumentar el conocimiento sobre farmacovigilancia y su importancia en la seguridad de los medicamentos a los profesionales de la salud y los pacientes, motivar a los profesionales de la salud y pacientes para que reporten las reacciones adversas que experimenten, reevaluar el sistema de reporte de eventos adversos para simplificarlo y ponerlo a disposición de los profesionales de la salud y pacientes, mayor comunicación entre la autoridad sanitaria y las universidades para incluir la importancia de la farmacovigilancia en las currículas de las carreras de medicina, farmacia, bioquímica, enfermería, odontología, etc., informar a los profesionales de la salud sobre los desenlaces de los reportes que han efectuado, fortalecer los programas de farmacovigilancia en los hospitales públicos y privados, crear enfoques modernos, como por ejemplo aplicaciones móviles para que los pacientes puedan reportar los eventos adversos más fácilmente, implementar técnicas de minería de datos para reforzar el análisis,

la generación de informes y la investigación de seguridad, incorporar actividades de mejora continua y planes estandarizados de comunicación de riesgos, crear un panel de control que resuma y promueva la conciencia oportuna de los riesgos de seguridad de los medicamentos y la ejecución oportuna de las actividades de minimización de riesgos de seguridad (Gupta y col. 2018).

Sin embargo, a fin de aplicar las soluciones descritas, es necesario un diagnóstico del estado actual del sistema de farmacovigilancia en nuestro país, a fin de detectar las fortalezas y debilidades del sistema de reporte local. De esta forma se espera que la farmacovigilancia se constituya en un elemento crítico no solamente para la administración de vacunas y medicamentos para el manejo de enfermedades conocidas, sino también como herramienta indispensable para afrontar futuras pandemias

3.5. Vacuna antigripal

Desde 2010 se registraron en ANMAT 8 vacunas contra la gripe producidas por 6 laboratorios (Tabla 3.1). El desarrollo y la distribución mundial de una vacuna contra la influenza pandémica probablemente toma de 4 a 6 meses (4 meses para producir las primeras dosis de la vacuna y 6 meses para producir lo suficiente para administrar a un gran número de personas), incluso cuando los modelos matemáticos demuestran que la influenza pandémica puede propagarse a nivel mundial dentro de los 6 meses. Otro factor que dificulta la producción de la vacuna contra la influenza pandémica es el método utilizado para la fabricación de las vacunas. Desde la década de 1940, las vacunas contra la influenza estacional y pandémica se han producido en huevos de gallina. El virus se introduce en el líquido alantóico del óvulo fertilizado (este es el líquido que envuelve el embrión y el saco vitelino), y se replica en la membrana que rodea el fluido. Después de unos tres días, el líquido que contiene el virus se cosecha de cada huevo, y el resto del proceso de fabricación continúa.

Sin embargo, la dependencia de la producción de vacunas a base de huevos es problemática incluso con la vacuna contra la influenza estacional no pandémica. Primero, los huevos deben estar disponibles en grandes cantidades cuando comience la producción de vacunas. Cualquier interrupción en el suministro de huevos, como pueden ser enfermedades que afectan a los pollos o factores climáticos que interfieran con la cadena de suministro de huevos (entre otros), puede significar un retraso en la producción de vacunas. En segundo lugar, algunas cepas de influenza crecen más lentamente o menos robustamente que otras, lo que puede resultar en retrasos o en menores rendimientos del virus de la vacuna de cada huevo. En tercer lugar, es posible que algunas cepas de vacunas virales, dado el origen de algunos virus de la influenza en las aves, puedan ser tóxicas para los huevos. En ese caso, los métodos de producción de vacunas contra la influenza a base de huevo serían inútiles.

Para abordar algunos de estos problemas con la producción de vacunas a base de huevos, algunas compañías farmacéuticas están tratando de eliminar los huevos del proceso por completo. Novartis produce la vacuna contra la influenza a partir del virus cultivado en células derivadas de células renales caninas. Protein Sciences Corporation produce la vacuna contra la influenza utilizando tecnología de ADN recombinante y un sistema de virus de insecto. Otras compañías están desarrollando vacunas contra la influenza producidas a partir de diferentes tipos de líneas celulares. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias, NCIRD, 2021)).

Otros enfoques para acelerar la producción de vacunas contra la influenza implican el uso de lo que se conoce como tecnologías de ahorro de dosis. Estas son innovaciones que permiten utilizar menos antígeno para cada dosis de vacuna, sin comprometer la inmunogenicidad o la seguridad. Las tecnologías de ahorro de dosis tienen el potencial de aumentar notablemente el potencial de producción de vacunas en una pandemia. Los adyuvantes (compuestos que mejoran la respuesta inmune a una vacuna y, por lo tanto, reducen la cantidad de virus de la vacuna requerida para cada dosis) son un ejemplo de esas tecnologías. El adyuvante más utilizado hoy en día es un compuesto de aluminio que se encuentra en muchas vacunas infantiles, pero que no se usa en la vacuna contra la influenza. Los adyuvantes de emulsión de aceite en agua muestran el mayor avance y promesa en términos de ahorro de dosis para las vacunas contra la influenza.

Tabla 3.1.: Nómima de vacunas autorizadas por ANMAT en el periodo informado

Año	Vacuna	Laboratorio
2010	FLUVIRIN	NOVARTIS
	AGRIPPAL	NOVARTIS
	FLUAD	NOVARTIS
2011*	N/D	N/D
2012	AGRIPPAL	NOVARTIS
	FLUAD	NOVARTIS
	FLUARIX	GSK
	FLUVIRIN	NOVARTIS
	INFLUVAC	ABBOTT
	ISTIVAC	SANOFI
	NILGRIP	INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO
	VAXIGRIP	SANOFI
2013	AGRIPPAL	NOVARTIS
	FLUAD	NOVARTIS
	FLUARIX	GSK
	INFLUVAC	ABBOTT
	ISTIVAC	SANOFI

	NILGRIP	INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO
	VAXIGRIP	SANOFI
	VIRAFLU	SINERGIUM BIOTECH
2014	AGRIPPAL	NOVARTIS
	FLUAD	NOVARTIS
	FLUARIX	GSK
	INFLUVAC	ABBOTT
	ISTIVAC	SANOFI
	NILGRIP	INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO
	VAXIGRIP	SANOFI
	VIRAFLU	SINERGIUM BIOTECH
	FLUXIVIR	SINERGIUM BIOTECH
	2015	AGRIPPAL
INFLUVAC		ABBOTT
ISTIVAC		SANOFI
FLUARIX		GSK
NILGRIP		INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO
VAXIGRIP		SANOFI
VIRAFLU		SINERGIUM BIOTECH
2016	VIRAFLU	SINERGIUM BIOTECH
	AGRIPPAL	NOVARTIS
	ISTIVAC	SANOFI
	VIRAFLU	SINERGIUM BIOTECH
	ISTIVAC	SANOFI
	VAXIGRIP	SANOFI
	INFLUVAC	ABBOTT

*No se cuenta con la información sobre las vacunas registradas en 2011 por parte de ANMAT

3. 5.1. Vacuna antigripal y reacciones adversas

Las reacciones adversas descriptas **en ensayos clínicos** son las que se enumeran a continuación:

- Alteraciones del sistema nervioso: cefalea (frecuente).
- Alteraciones dérmicas y del tejido subcutáneo: sudoración (frecuente).
- Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: mialgias y artralgias (frecuentes).
- Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración: fiebre, malestar, escalofríos,

- fatiga, reacciones locales (enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis, induración). Estas reacciones suelen desaparecer tras uno o dos días, sin necesidad de tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia **post-comercialización** son las siguientes:

- Alteraciones de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria.
- Alteraciones gastrointestinales y alérgicas: reacciones alérgicas, prurito, urticaria con o sin angioedema, náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea, angioedema, hasta shock anafiláctico en raras oportunidades. Todos los vacunatorios deben contar con el equipo completo para el tratamiento de la anafilaxia y el personal debe estar adecuadamente entrenado en su utilización.
- Alteraciones del sistema nervioso: neuralgia, parestesia, convulsiones, trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.
- Alteraciones vasculares: vasculitis raramente asociada a compromiso renal transitorio. Estos efectos suelen ser transitorios.

Reacciones locales

En los estudios ciegos controlados con placebo, el efecto colateral más frecuente de la vacunación es el dolor en el sitio de inyección (10–64% de los pacientes); que dura hasta dos días después de la administración de la vacuna contra la influenza (Govaert y col. 1993; Margolis y col., 1990; Nichol y col. 1996). En las 24 horas que siguen a la vacunación, los vacunados pueden presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias. En casi todos los casos, hay una recuperación espontánea dentro de los dos a tres días y no se requiere atención médica adicional alguna.

Reacciones generales

Es posible que también aparezcan reacciones generales leves. La fiebre, el malestar y el dolor muscular general pueden afectar a las personas que no hayan estado expuestas antes a los antígenos de la vacuna (por ejemplo, los niños) (Barry y col., 1977). Estas reacciones se presentan dentro de las seis a doce horas de la vacunación y suelen persistir 7 de uno a dos días. La frecuencia de las reacciones febriles a la vacuna de virus entero en los lactantes es excesiva, del 8 al 50%. Un régimen de dos dosis o el uso de la vacuna de virus partido podría afrontar este problema (Gross, 1977).

Incidentes adversos graves

1. Anafilaxia

Es raro que ocurran reacciones inmediatas, probablemente alérgicas (por ejemplo, urticaria, edema angioneurótico, asma alérgica y anafilaxia general), después de la administración de la vacuna contra la influenza (Bierman y col., 1997).

En general, se considera que estas reacciones son resultado de la hipersensibilidad al contenido residual de la proteína del huevo en la vacuna. Sin embargo, en un estudio se administró con seguridad la vacuna que contiene diversas dosis pequeñas de proteína de huevo a individuos alérgicos al huevo (James y col., 1998; Murphy y col., 1985).

La mayor parte de las personas alérgicas al huevo pueden ser vacunadas con seguridad, aunque la vacunación de un individuo con antecedentes indiscutibles de alergia al huevo debe abordarse con cuidado.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Aunque la exposición a las vacunas que contienen tiomersal puede conducir a la inducción de la hipersensibilidad, la mayoría de los pacientes no presentan estas reacciones cuando esa sustancia se administra como componente de la vacuna. Cuando se notifica la hipersensibilidad al tiomersal, generalmente, consiste en reacciones locales de hipersensibilidad retardada. Las vacunas que contienen tiomersal, como la vacuna contra la influenza, se deberían evitar durante el embarazo, puesto que teóricamente ponen en riesgo el cerebro del feto.

2. Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una neuropatía periférica aguda relativamente rara (ocurren anualmente entre 1 y 2 casos por cada 100 000 personas), la mayoría de las veces sin que se pueda identificar la causa. No obstante, puede ocurrir después de ciertas enfermedades infecciosas, la más frecuente de las cuales se debe a *Campylobacter jejuni* (1 caso de GBS por cada 3000 episodios infecciosos), probablemente como resultado de una reacción autoinmunitaria.

A veces se ha observado asimismo en asociación cronológica con la vacunación; se consideró que dicha asociación era causal en los casos en que la enfermedad sobrevinía después de la aplicación de una vacuna contra la gripe porcina de 1976 (riesgo atribuible: 9,5 por millón de dosis administradas) (Hurwitz y col., 1981). En los vacunados, la tasa de SGB superó la tasa basal apenas en menos de 10 casos por 1 000 000 de vacunados (CDC, 1998).

El riesgo de SGB relacionado con administración posterior a la vacuna contra la influenza (preparadas de diferentes cepas del virus) es menos evidente. Es difícil detectar un aumento pequeño del riesgo para una enfermedad rara, como el SGB. La tasa de incidencia anual del SGB es de aproximadamente de 10 a 20 casos por 1,000,000 de adultos (CDC, 1998).

Un estudio en 7 países de América Latina encontró una tasa de incidencia anual de SGB en < de 15 años de 0.91 por 100 000 (Olive y Castillo Solórzano, 1997).

En cuatro temporadas de influenza estudiadas entre 1977 y 1991, el riesgo relativo del SGB consecutivo a la vacunación contra la influenza no fue estadísticamente significativo en ninguno de los estudios (Kaplan y col., 1982; Hurwitz y col., 1981). Sin embargo, había un pequeño riesgo excesivo de SGB en los vacunados de 18 a 64 años en la temporada de vacunación 1990–1991 en los Estados Unidos (CDC, 1993).

En un estudio reciente se encontró un riesgo general elevado para el SGB de 1,7 en las seis semanas siguientes a la vacunación contra la influenza durante las temporadas 1992–1993 y 1993–1994 (Lasky y col., 1998). Este riesgo representó un exceso de uno a dos casos por 1.000.000 de personas vacunadas (Lasky y col., 1998).

Aunque el SGB es un efecto colateral verdadero de la vacuna contra la influenza, el riesgo estimado de uno a dos casos por 1.000.000 de vacunados es menor que el riesgo de contraer influenza grave (Lasky y col., 1998).

3. *Secuelas raras*

Rara vez, las siguientes reacciones se han relacionado temporalmente con la vacunación: vasculitis (Mader, 1993), uveítis (Blanche, 1994) y delirio (Boutros, 1993), neuritis óptica, neuritis del plexo braquial y parálisis craneal. No se ha demostrado la relación causal.

4. *Asma*

Se ha manifestado inquietud acerca de que la vacuna exacerbe el asma. Esto no se ha comprobado, aunque estudios posteriores han sugerido que quizá haya un escaso riesgo (Park, 1998; Nicholson, 1998; Reid, 1998).

5. *Síndrome óculo-respiratorio*

En el 2002, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas estudió informes y presentaciones de científicos canadienses sobre el síndrome óculo-respiratorio (SOR), una complicación de la administración de vacunas antigripales inactivadas.

El síndrome, notificado por primera vez en Canadá en el año 2000, comprende uno o más de los siguientes síntomas: conjuntivitis, síntomas respiratorios graves (que incluyen disnea, opresión en la garganta y/o molestias torácicas) y edema facial. Pueden existir síntomas sistémicos asociados, incluida fiebre alta, pero no necesariamente. Los síntomas pueden ser leves o graves, y desaparecen por completo en 48 horas.

Durante la temporada 2000- 2001, el 96% de los casos notificados estaban relacionados con la vacuna producida por uno de los dos fabricantes de vacunas que contaban con autorización de comercialización y habían sido distribuidos en Canadá en esa temporada.

Generalmente, los síntomas aparecen entre 2 y 24 horas después de la vacunación, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, y sobre todo en el grupo de edad de 40 a 59 años. Las personas que reciben la vacuna por primera vez y aquéllos con predisposición alérgica son especialmente sensibles. Sin embargo, no están claras las causas de esta predisposición.

Una investigación del proceso de fabricación y la observación mediante microscopía electrónica de transmisión del material de la vacuna reveló una variación en el proceso de disgregación de partículas de viriones que da lugar a que el producto en cuestión contenga un número desproporcionadamente alto de agregados de viriones no disociados. Tras modificarse en 2001 el proceso de fabricación de la vacuna, se redujo el número de agregados de gran tamaño y se notificaron menos casos de SOR y más leves.

En la campaña de vacunación de 2001 se notificaron casos de SOR con ambas vacunas y las personas que se habían visto afectadas con anterioridad presentaban, al parecer, un riesgo relativamente mayor de recurrencia al ser vacunadas de nuevo. También se descubrió que, en 1995 y 1996 en Europa, tuvo lugar una serie similar, aunque menor, de acontecimientos adversos asociados a otras vacunas antigripales producidas por un fabricante diferente.

El problema del SOR, sumado a las preocupaciones anteriores sobre la seguridad de una nueva vacuna antigripal intranasal, plantea dudas sobre la evaluación y el control de las vacunas antigripales por las autoridades competentes.

Debido a que los cambios en la fabricación según el perfil antigénico predominante del virus suelen producirse en poco tiempo, si llegaran a tener repercusiones en la seguridad, la mejor forma de detectarlos es mediante un sistema sólido de vigilancia de la seguridad y una respuesta rápida por parte del organismo regulatorio.

3.5.2. Administración simultánea de otras vacunas, incluidas las vacunas de la niñez

La población objetivo de las vacunas contra la influenza y el neumococo se superponen considerablemente. Cuando las personas en alto riesgo no hayan recibido anteriormente la vacuna antineumocócica, los proveedores de asistencia sanitaria deberán considerar la administración de las vacunas antineumocócica y contra la influenza simultáneamente de forma enfática. Ambas vacunas se pueden administrar al mismo tiempo en diferentes sitios sin aumentar los efectos colaterales (Grilli y col., 1997; Fletcher y col., 1997). Sin embargo, la vacuna contra la influenza se administra cada año, mientras que la vacuna antineumocócica es administrada una sola vez.

Vacunación antigripal de las mujeres durante el embarazo

Se considera que las mujeres embarazadas son especialmente vulnerables a las infecciones por gripe según se desprende de los datos sobre morbilidad y mortalidad de pandemias y temporadas de gripe virulentas anteriores.

Aunque son escasos los datos relacionados con la administración de vacunas antigripales durante el primer trimestre del embarazo, se ha demostrado la inocuidad de ciertas vacunas inactivadas (por ejemplo, la antitetánica) en situaciones de este tipo. Una de las preocupaciones de contraer gripe durante el embarazo, es el riesgo significativo de una mayor morbilidad, hospitalización e incluso de muerte, si se compara con el riesgo que poseen las personas de 65 años o más.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas recomendó que debería reconsiderarse la relación entre riesgos y beneficios de la vacunación contra la gripe en todas las etapas del embarazo, debido al alto riesgo para la madre (y, por tanto, para el feto) de la propia enfermedad y al posible riesgo, aunque pequeño, que suponen (según la información disponible) las vacunas antigripales inactivadas para ambos. Dicha recomendación aplicaría en situaciones con riesgo de gripe bajo ni a vacunas de virus vivos atenuados que no estarían indicadas, en cualquier caso, durante el embarazo. Tampoco se aplicaría a mujeres embarazadas con contraindicaciones conocidas a vacunas antigripales inactivadas (por ejemplo, alergia al huevo).

Actualmente no hay datos disponibles sobre la seguridad de la administración durante el embarazo de vacunas experimentales contra la gripe pandémica, ya que las embarazadas no suelen ser una población incluida en los estudios clínicos. Se prevé que se produzcan, durante la fase pre pandémica, casos de vacunación accidental durante el embarazo. Se debe realizar un seguimiento del embarazo de estas mujeres e informar de su término (con o sin acontecimientos adversos). La relación entre los riesgos y los beneficios de la vacunación contra la gripe pandémica de mujeres embarazadas y de sus hijos se evaluará a medida que se disponga de más información (OMS, 2006).

3.5.3. Evaluación de la seguridad de la vacuna contra la Gripe A (H1N1)

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (CCMSV) considera que la investigación de una posible relación causal podría realizarse de forma óptima mediante estudios a gran escala de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré u otros efectos neurológicos, antes y después de un programa de vacunación. Será necesario determinar y documentar cuidadosamente todos los casos incidentes a fin de conseguir un diagnóstico lo más

exacto posibles e identificar la forma del síndrome de Guillain-Barré del caso. La mejor comprensión de la patogénesis del síndrome de Guillain-Barré en todas sus formas ayudará a investigar la posible asociación entre dicho síndrome y la vacunación. Tales estudios serán especialmente útiles a la hora de investigar ESAVIs de carácter neurológico que se manifiestan en asociación con las vacunas antigripales pandémicas

En seguimiento a las recomendaciones del CCMSV se evidenció la necesidad de contar con un nivel basal de información sobre el SGB u cuadros neurológicos conocidos en previos usos de vacunas antipandémicas, eventos asociados con vacunas estacionales y eventos posiblemente asociados a la vacuna contra la Gripe A (H1N1), para lo cual, los países de América deberán realizar un programa para identificar, en forma retrospectiva, la ocurrencia de estos casos, elaborando un protocolo para este fin. El empleo de fuentes de información combinadas de registros en hospitales de referencia, institutos y laboratorios podrían facilitar la obtención de datos a fin de permitir evidenciar la magnitud de estos problemas.

3.6 Hacia un sistema de información integral de vacunación segura

En 2007 se publicó un trabajo interdisciplinario de la Organización de la Panamericana de Salud (OPS/OMS) relacionado con la vacunación segura en las Américas que propone disponer de vacunas de alta calidad, trabajando en coordinación con las Autoridades Nacionales Regulatorias a fin de promover las prácticas de la seguridad de las vacunas y vigilar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización (ESAVI) mediante una respuesta rápida, una investigación eficaz y la prevención y manejo de crisis (Fig. 3.3).

En este trabajo, se propone un sistema informatizado integrado de vacunación segura, desarrollado para garantizar un método estandarizado para la notificación, recopilación, análisis oportuno y retroalimentación de los datos relacionados de los ESAVIs. De esta forma, sería posible mejorar la comparabilidad de datos de los países participantes así como la calidad y seguridad de las vacunas administradas.

Los objetivos principales de la implementación de un sistema de información de vacunación segura para las Américas son los siguientes:

1. Asegurar un método estandarizado de la vigilancia de ESAVI, en particular para monitorear eventos serios.
2. Identificar potenciales señales sobre la seguridad de las nuevas vacunas de manera oportuna.
3. Mejorar los datos de seguridad de vacunas precalificadas posterior a su registro.

4. Disponer información sobre la seguridad de las vacunas para apoyar las políticas de vacunación y recomendaciones.
5. Mantener la credibilidad de los programas nacionales de inmunización en la Región

Su aplicabilidad en forma de red permitirá su uso desde el nivel local de cada país (hospitales, centros y puestos de salud, centros de salud privados) quienes reportarán los casos de ESAVI al nivel intermedio (Estado, Región, Departamento o Provincia) siguiendo luego al nivel central del Ministerio de Salud en cada país.

Los puntos focales OPS/OMS de inmunización también revisarán la información de los ESAVIs, en coordinación con el Ministerio de Salud. A nivel regional, la OPS/OMS analizará y retroalimentará a los países sobre la información de ESAVIs y proveerá los datos necesarios a la base de datos global de OMS.

El sistema de información se basa en una aplicación Web que aprovechará los recursos tecnológicos disponibles de la OPS/OMS. Se instalaría y operaría tentativamente en el servidor de la sede de la OPS en Washington, DC.

La supervisión es importante en la ejecución del plan para controlar la misma sea correcta. Es un proceso continuo que se debe definir antes de que se inicie la ejecución del plan. Las actividades de supervisión deben figurar en el plan de trabajo, y en ellas deben participar todos los interesados directos. Si las actividades no progresan adecuadamente se deben adoptar las disposiciones necesarias para reconocer el problema a fin de poder corregirlo.

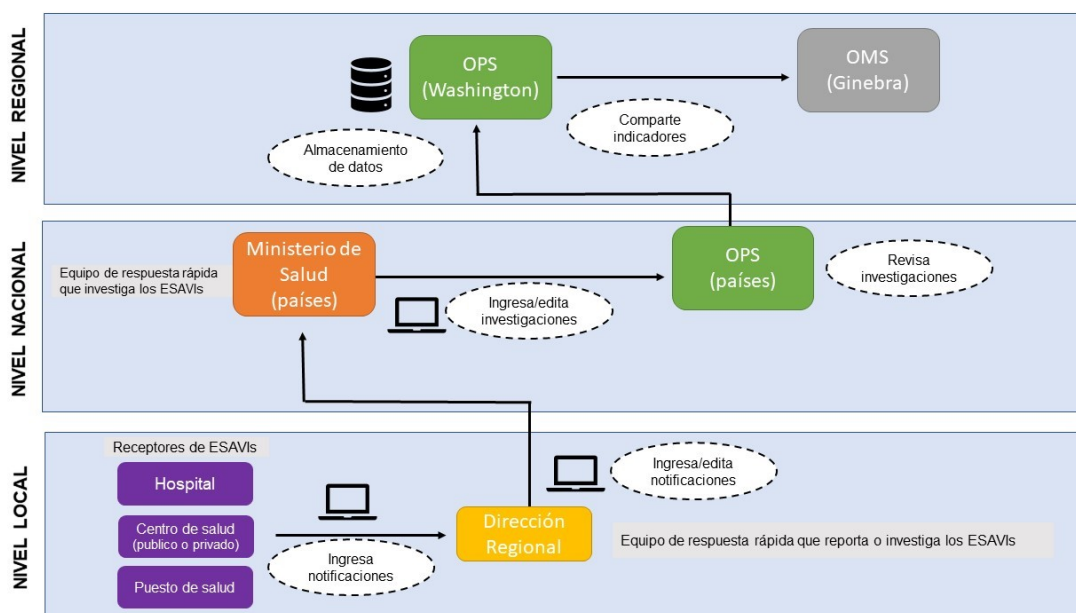


Figura 3.3: Diagrama de vigilancia ESAVI.

Fuente: Adaptación de “OPS/OMS, Vacunación Segura Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización de la Vacuna Contra la Gripe A (H1N1) y Prevención de Crisis Recomendaciones Nacionales de vacunación en Argentina”, 2009.

4. Materiales y Métodos

4.1. Bases de datos utilizadas y metodología de análisis

Para alcanzar los objetivos propuestos en esta tesis se utilizó información pública de ANMAT (reportes de gestión anual) y del Ministerio de salud (Lineamientos Técnicos Vacunación Antigripal) sobre las campañas de vacunación en Argentina entre los años 2009 y 2019.

Las variables analizadas fueron

1. Variación temporal del número de reportes
2. Cálculo de la tasa de notificación por cada 100.000 dosis aplicadas
3. Tipo de eventos adversos reportados y clasificación según SOC (Sistem Organ Classification)
4. Vacunas administradas durante el periodo de análisis y resumen de los eventos adversos informados en sus prospectos

Se calculó la tasa de reporte de eventos adversos (EAs/100.000 dosis), utilizando la siguiente formula:

$$\frac{100.000 \times \text{número de ESAVIs}}{\text{cantidad de vacunas aplicadas}}$$

Fuente: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, 2012.

5. Resultados

5.1 Descripción y análisis de ESAVIS reportados por el Ministerio de Salud

En el periodo analizado (2009-2019) el número de vacunas antigripales aplicadas se mantuvo constante, con un promedio de 5.170.791 de dosis por año (Tabla 5.1). Sin embargo, el reporte de ESAVIS tuvo una importante variación interanual, duplicándose en algunos casos los valores reportados entre diferentes años (Fig. 5.1)

Tabla 5.1: Análisis de los datos proporcionados en los informes del Ministerio de Salud

Año	Cantidad de vacunas aplicadas	Cantidad de ESAVIS	Cálculo propio de tasa de notificación (Número de ESAVIS cada 100.000 dosis)	Tasa de notificación informada por el ministerio de salud
2009	N/D	N/D	N/D	N/D
2010	N/D	453	N/D	5,3
2011	4.936.090	70	1,42	1,41
2012	4.442.724	44	0,99	0,99
2013	5.505.674	101	1,83	1,73
2014	4.449.387	91	2,05	2,02
2015	5.225.026	92	1,76	1,76
2016	5.837.221	50	0,86	0,86
2017	5.303.859	72	1,36	1,35
2018	5.341.291	92	1,72	1,72
2019	5.495.847	109	1,98	1,98

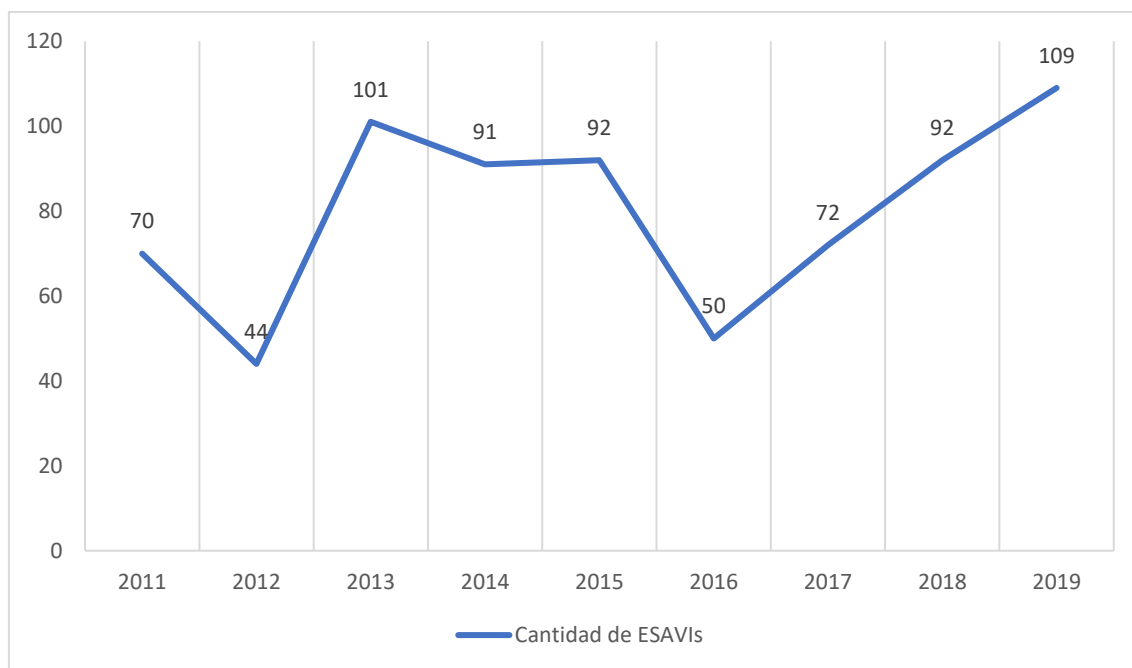


Figura 5.1: Variación interanual del número total de ESAVIS reportados por el Ministerio de Salud

No todos los ESAVIS reportados estuvieron relacionados directamente a la vacuna antigripal, ya sea al proceso de vacunación o a los componentes de la misma. Considerando solamente los ESAVIS relacionados directamente a algún componente de la vacuna (tipo 2b) se observa también una fuerte variación interanual, representando en promedio el 50 % del total de los ESAVIS reportados (Fig. 5.2, Tabla 5.2). La proporción de dichos eventos considerados graves disminuyó significativamente en el periodo, de un 30 a un 2 % del total de eventos relacionados a la vacuna (Fig. 5.3, Tabla 5.2).

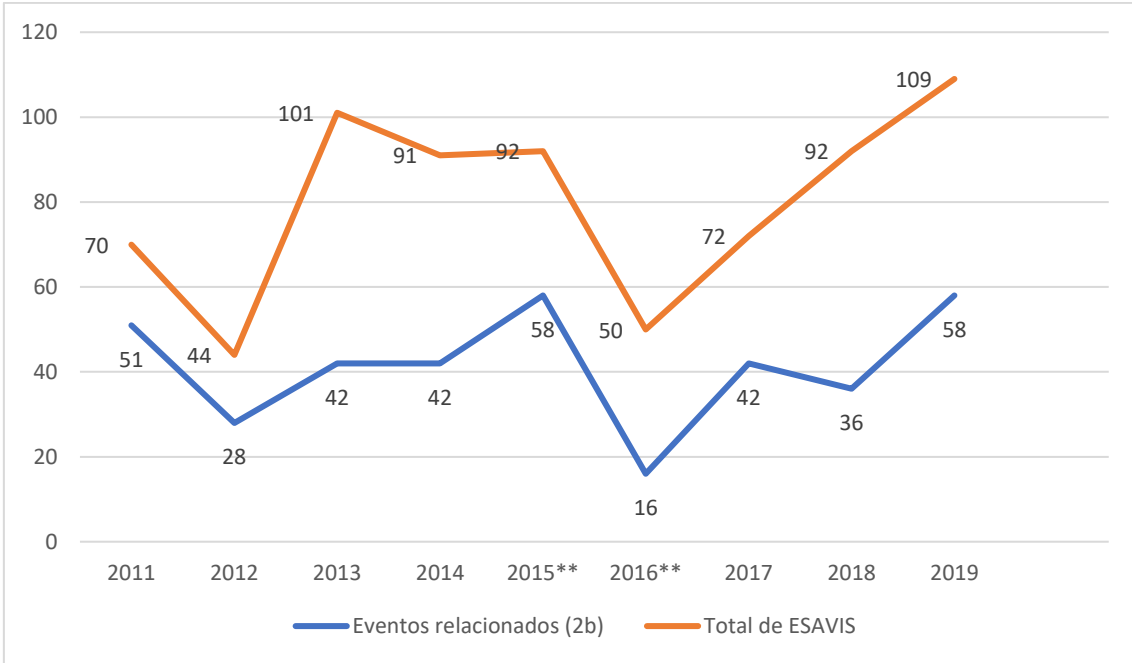


Figura 5.2: Variación de los eventos relacionados (2b) a lo largo del periodo 2011-2019

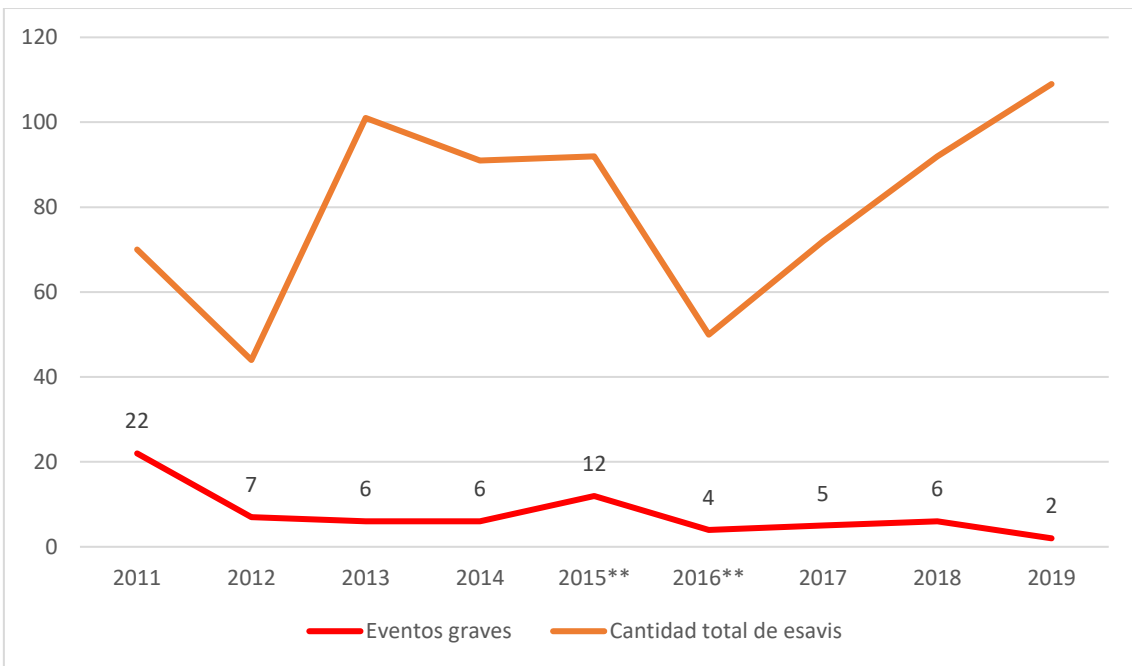


Figura 5.3: Variación de los eventos graves a lo largo del periodo 2011-2019

Tabla 5.2: Proporción de los ESAVIs reportados por el Ministerio de Salud relacionados con la vacuna antigripal, y porcentaje de los mismos considerados graves.

Año	Cantidad de ESAVIs	Eventos relacionados (2b)	Eventos graves	Ratio relacionado/total	Ratio grave/total
2011	70	51	22	73 %	31 %
2012	44	28	7	64 %	16 %
2013	101	62	6	61 %	6 %
2014	91	42	6	46 %	7 %
2015	92	58	12	63 %	13 %
2016	50	16	4	32 %	8 %
2017	72	42	5	58 %	7 %
2018	92	36	6	39 %	7 %
2019	109	58	2	53 %	2 %

En dicho periodo el Ministerio de Salud informo más de 10 tipos de ESAVIS graves (Tabla 5.3). Cada año se reportaron más de un tipo distinto de evento. Los eventos predominantes fueron las convulsiones, seguido por celulitis y luego gastroenteritis con deshidratación (Fig. 5.4). Casi la mitad de los reportes graves de convulsiones fueron casos de convulsión febril, aunque se reportaron 8 tipos más de convulsiones, con diferente frecuencia (Fig. 5.5).

Tabla 5.3: Descripción de los ESAVIs graves informados por el ministerio de Salud en el período 2010-2016*

Año	#casos	Descripción	Desenlace
2010	5	Gastroenteritis con deshidratación	Desconocido
	6	Convulsiones febriles atípicas	Desconocido
	2	Convulsiones febriles típicas	Desconocido
	1	Status convulsivo febril	Desconocido
	2	Lipotimia	Desconocido
	2	Convulsiones afebriles	Desconocido
	1	Urticaria	Desconocido
	3	Púrpuras	Desconocido
2012	2	Rash	Recuperación ad integrum
	1	Convulsión simple tónica afebril	Recuperación ad integrum
	2	Convulsión febril	Recuperación ad integrum
	2	Celulitis en miembro superior	Recuperación ad integrum
2013	3	Convulsión febril	Recuperación ad integrum

	1	Convulsión simple tónica afebril	Recuperación ad integrum
	1	Celulitis miembro superior	Recuperación ad integrum
	1	Fiebre y cefalea	Recuperación ad integrum
2014	3	Convulsión febril	Recuperación ad integrum
	2	Celulitis miembro superior	Recuperación ad integrum
2015	5	Convulsión febril	Recuperación ad integrum
	3	Convulsión atípica	Recuperación ad integrum
	2	Celulitis miembro superior	Recuperación ad integrum
	1	Anafilaxia	Recuperación ad integrum
	1	Síndrome de Miller Fisher	Recuperación ad integrum
2016	1	Convulsión febril típica	Recuperación ad integrum
	1	Celulitis miembro superior	Recuperación ad integrum
	1	Neuritis óptica bilateral	Recuperación ad integrum
	1	Síndrome de Guillain-Barré	Recuperación ad integrum

*La descripción de los casos graves recibidos en 2011 no se encuentra disponible en el reporte del Ministerio de Salud

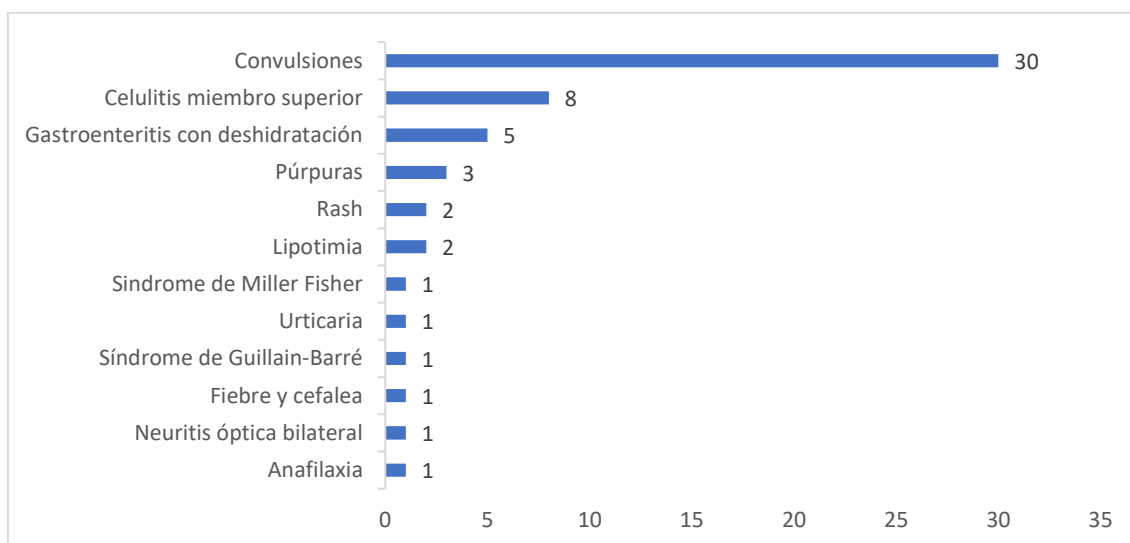


Figura 5.4: Resumen agrupado de los ESAVIs graves informados por el ministerio de salud en el periodo 2010-2016*

*La descripción de los casos graves recibidos en 2011 no se encuentra disponible en el reporte del Ministerio de Salud

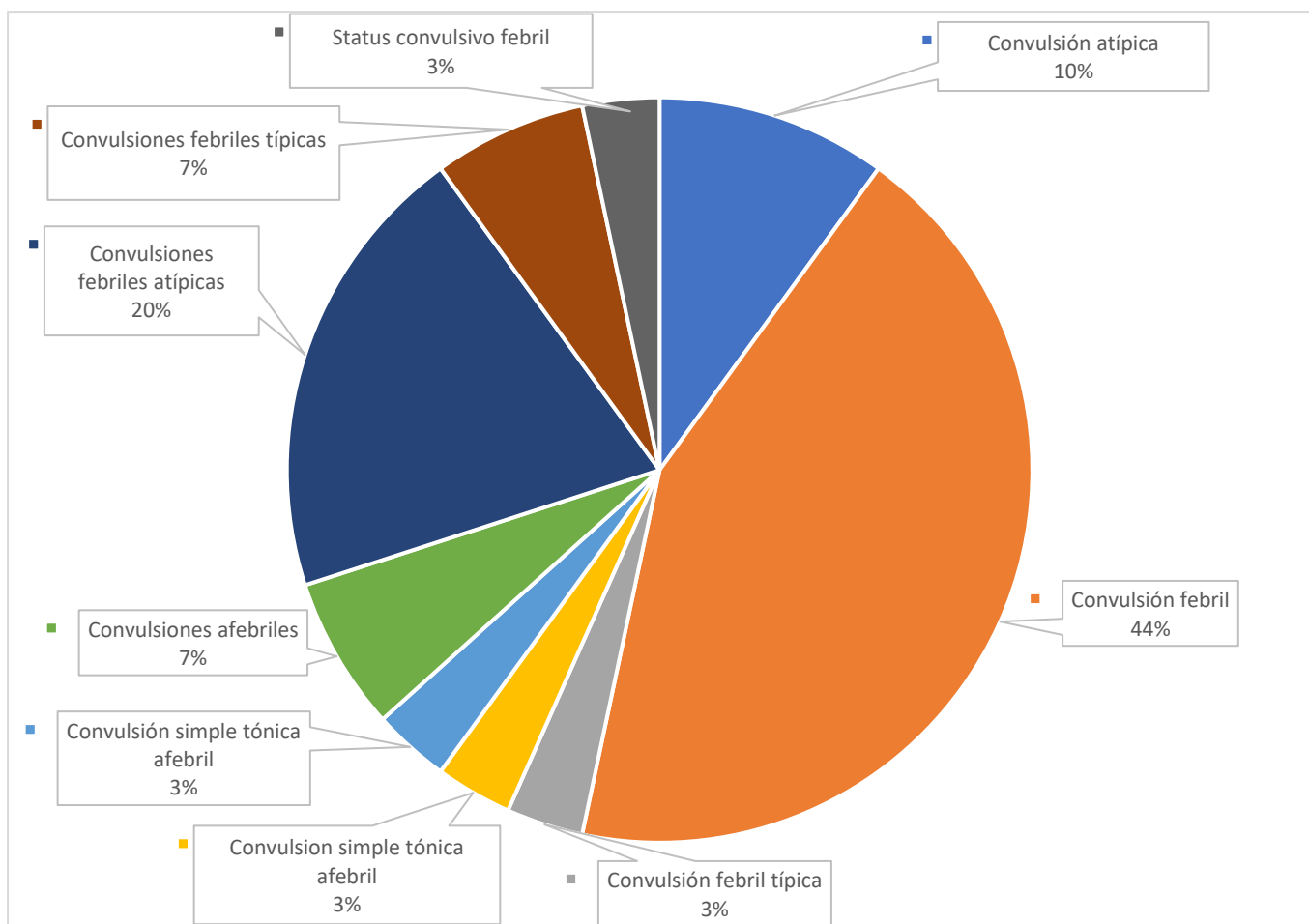


Figura 5.5: Detalle de los tipos de convulsiones reportadas por el ministerio de salud en el período 2010-2016*

**La descripción de los casos graves recibidos en 2011 no se encuentra disponible en el reporte del Ministerio de Salud*

5.2 Comparación de tasas de reportes entre instituciones y calculo propio utilizando datos de acceso publico

El cálculo propio de la tasa de reportes realizado con los datos proporcionados por el Ministerio de Salud (Número de ESAVIs cada 100.000 dosis) coincide casi en su totalidad con el reportado por la misma Institución (Fig. 5.6). Sin embargo, cuando el cálculo de dicha tasa se hace en base a los ESAVIS reportado por el ANMAT (Tabla 5.4), se observan importantes diferencias con las informadas por el Ministerio de Salud, siendo estas últimas consistentemente menores a lo largo del tiempo (Fig. 5.7).

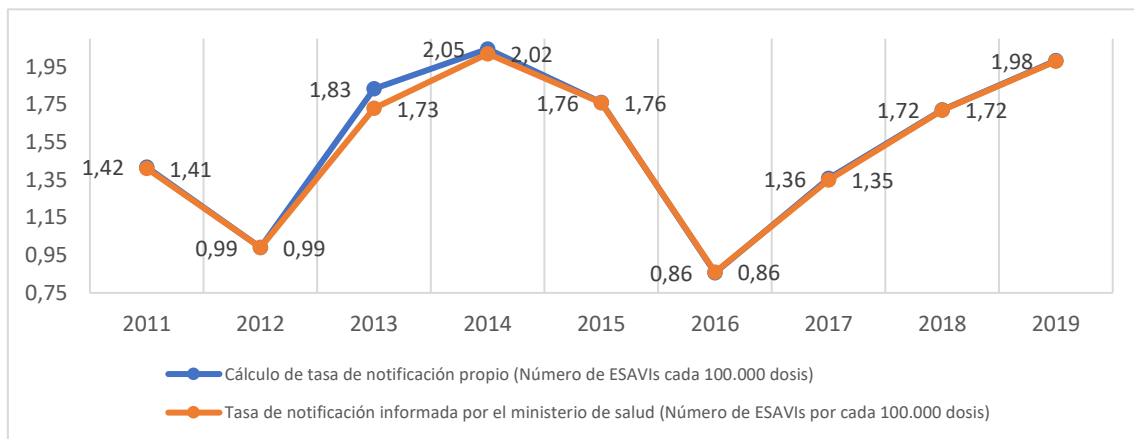


Figura 5.6: Diferencia entre el cálculo propio de la tasa de eventos adversos y la tasa informada por el Ministerio de Salud

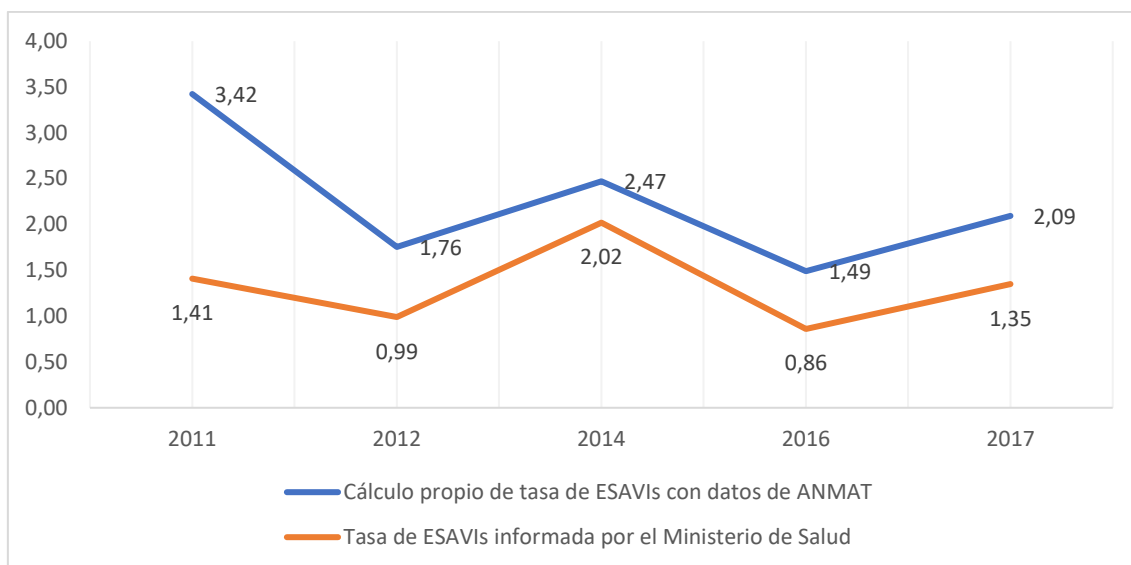


Figura 5.7: Diferencia entre el cálculo propio de la tasa de ESAVIs con datos de ANMAT y la tasa informada por el Ministerio de Salud período 2011-2017*

**Se excluyen los años 2013 y 2015 debido a que no es posible calcular la tasa de ESAVIs por la falta de datos, con lo cual no es posible la comparación.*

Tabla 5.4: Cálculo propio de tasa de ESAVIs con datos proporcionados en los informes de gestión anual de ANMAT para el periodo 2011-2017

Año	Número de vacunas aplicadas	Cantidad de ESAVIs Vacuna influenza informada por ANMAT	Cálculo propio de tasa de ESAVIs informados por ANMAT
2009*	N/D	37	N/D
2010*	N/D	453	N/D
2011	4.936.090	169	3,42
2012	4.442.724	78	1,76
2013**	5.505.674	N/D	ND
2014	4.449.387	110	2,47
2015**	5.225.026	N/D	N/D
2016	5.837.221	87	1,49
2017	5.303.859	111	2,09

2009 y 2010*: El número de vacunas aplicadas en los años 2009 y 2010 no está disponible, con lo cual, no se puede calcular la tasa de reporte de ESAVIs.*

*2013** y 2015**: Informes de gestión anual no disponibles para los años 2013 y 2015, con lo cual, no se puede calcular la tasa de reporte de ESAVIs.*

5.3 Comparación de efectos adversos reportados y los informados en los prospectos de las vacunas

Finalmente se verificó la concordancia de los eventos adversos reportados contra los informados en los prospectos de las vacunas incluidas en la nómina de vacunas autorizadas por ANMAT en el periodo de este trabajo. En la Tabla 5.5 se observa que todas las vacunas comparten gran parte de los eventos adversos relacionados con trastornos del sistema nervioso, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo, reacciones locales, etc.

Por otro lado, solo algunas provocan reacciones muy específicas como celulitis, vértigo, somnolencia, pérdida de apetito, irritabilidad, síncope, etc. Por el tipo de reacciones, la diferencia podría deberse a que esas reacciones se evidenciaron en vacunas pediátricas.

Tabla 5.5: Comparación de eventos adversos pre y post comercialización informados en los prospectos de las vacunas incluidas en las nóminas de vacunas autorizadas por ANMAT en el periodo informado

Eventos adversos observados en estudios clínicos (precomercialización)												
Clase de órganos (Clasificación según SOC)	Muy común	Común	FLU VIRIN	AGRI PAL	FLUA D	FLUA RIX	INFL UVA C	ISTI VAC	NIL GRI P	VAXI GRIP	VIRA FLU	FLUX IVIR
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Sensación de vértigo							X	X		
		Somnolencia				X	X	X		X		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia y artralgia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reacciones locales	Enrojecimiento		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Hinchazón, dolor, equimosis, induración	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trastornos generales y del sitio de administración		Fiebre, malestar, fatiga, escalofríos, enfermedad similar a la gripe, astenia, debilidad	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

		muscular										
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Pérdida de apetito					X	X	X	X	X		
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad					X	X	X	X	X		
Eventos adversos observados Post-comercialización												
Clase de órganos	Muy común	Rara	FLU VIRIN	AGRI PAL	FLUA D	FLUA RIX	INFL UVA C	ISTI VAC	NIL GRI P	VAXI GRIP	VIRA FLU	FLUX IVIR
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas, que en raras ocasiones han conducido a shock, angioedema	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trastornos del sistema nervioso		Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos como encefalomielitosis, neuritis y síndrome de Guillai	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

		n Barre										
		Sincop e		X		X	X				X	X
Trastornos vasculares		Vasculi tis asocia da en casos muy raros con compr omiso renal transit orio	X	X	X		X	X	X	X	X	X
		Eritem a multifo rme exudati vo			X							
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacci ones cutáne as genera lizadas incluye ndo prurito, urticari a o erupci ón inespe cífica.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Celuliti s		X					X		X	X
		calor e incomod idad en el lugar de la inyecci ón						X		X		
		diarrea			X		X	X	X	X		X

Trastornos gastrointestinales		Nauseas/mareos			X	X		X	X	X		X
		Vómitos			X	X	X	X	X	X		X

6. Discusión

En este trabajo se utilizó la información disponible sobre la vacuna contra la influenza a fin de caracterizar al sistema de farmacovigilancia en Argentina y hacer inferencias sobre su adecuación para registrar y monitorear las señales de seguridad en el contexto de futuras pandemias. Los resultados pusieron de manifiesto que a pesar de que la vacuna para la influenza tiene más de 1 década de aplicación, la información sobre vigilancia de ESAVIs es limitada y muy variable.

En este trabajo hemos descripto asimismo que la vacuna de la influenza se asocia con una incidencia variable de eventos adversos, detallada en la literatura revisada y la información del Ministerio de Salud y la ANMAT. Se observó una importante variabilidad interanual tanto en los números de reportes, como en las tasas de reportes en relación al número de vacunas aplicadas, el cual fue estable en el tiempo. Si bien esto puede sugerir fallas en el sistema de farmacovigilancia, existen múltiples factores que podrían contribuir a dicha variabilidad tal como se describió en la introducción

Según la OPS, en las campañas masivas de vacunación (material de estudio de este trabajo), el número de eventos observados está directamente relacionado con la cantidad de dosis administradas. Es decir que si se aplican grandes cantidades de dosis, es de esperar que la cantidad de eventos también aumente. Esto no coincide con lo reportado en esta tesis para la Argentina. Por ejemplo, en 2012 se aplicaron 4.443.724 vacunas y se reportaron 44 ESAVIs y en 2014 se aplicaron 4.449.387 dosis y se reportaron 91 ESAVIs. La cantidad de vacunas aplicadas es similar pero la cantidad de reportes del 2014 es un 48 % mayor que en 2012. Se podría especular que la infranotificación, descripta en este trabajo como uno de los problemas inherentes a la farmacovigilancia, podría explicar dichas diferencias. Si bien esta fuera del alcance de esta tesis, parece importante analizar este fenómeno en el futuro y de aparecer como un factor importante, dilucidar si las causas de la misma son debidas a desconocimiento, falta de tiempo, carga de trabajo elevada, etc. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) expone este problema, en su documento "Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización de la Vacuna Contra la Gripe A (H1N1) y Prevención de Crisis" lanzado en 2009. Este documento indica que la detección y notificación de ESAVIs debe ser sistemática y que depende de los trabajadores de salud. Cada trabajador de salud no sólo debe conocer el cuadro clínico, sino que también debe saber qué acciones debe realizar cuando se enfrenta a un paciente con un ESAVI. El trabajador de salud tiene, por consiguiente, tres responsabilidades principales:

1. detectar los casos de ESAVIs
2. notificarlos a las autoridades sanitarias y

3. investigar.

En Argentina, los principales notificadores son los laboratorios farmacéuticos, quienes están obligados a notificar por Ley y los efectores periféricos, grupo donde se encuentran los hospitales. Sin embargo, ANMAT no provee un detalle de los notificadores relacionados con ESAVIS con la vacuna antigripal, con lo cual resulta difícil inferir quienes son los principales reportantes para los ESAVIS que conciernen a este trabajo de tesis.

La notificación es un mecanismo que ayuda a mantener activo el sistema de monitoreo y en estado de atención permanente al trabajador de salud para la detección de casos. Los ESAVIS deben comunicarse dentro de las primeras 24 horas de su aparición, del ámbito local al central, siguiendo los flujos determinados por los ministerios de salud de los países. Los responsables del programa de vigilancia deben visitar los sitios de forma regular y frecuente para establecer y supervisar el sistema de notificación. Son importantes la capacitación y la supervisión continua, dado que los cambios de personal pueden ser frecuentes en muchas áreas. Hay que proporcionar información específica sobre lo que se debe notificar y cómo.

Analizando los datos provistos por ANMAT en la Tabla 5.4, se observa un aumento sostenido del porcentaje de ESAVIS relacionados a la vacuna antigripal en los años 2010 y 2011 y luego la tendencia en los años subsiguientes se mantiene variable pero no alcanza a los números de 2010 y 2011. Es probable que el pico de reporte de 2010 y 2011 sea consecuencia de la introducción de una nueva vacuna en plena pandemia. El aumento del reporte sería consecuencia de una mayor preocupación al desconocer los efectos de la vacuna y luego, con el transcurso del tiempo y el establecimiento de la vacuna en el calendario de vacunación y el control de la pandemia, los reportes van disminuyendo. Esto pone de manifiesto la incidencia de la falta de información relacionada a una nueva vacuna y sus posibles efectos sobre la credibilidad de los eventos reportados.

La velocidad de generación de información relacionada con cada nueva vacuna en situación o no de pandemia es cada vez mayor, como así también la velocidad de su diseminación en el mundo académico. Sin embargo, la adecuación de dicha información básica para que sea interpretada por los actores del sistema de farmacovigilancia requiere un proceso que no siempre coincide temporalmente con la aparición y reporte de los eventos adversos. Esta diferencia temporal en el acceso a la información podría explicar también la falta de coincidencia entre las tasas de reporte de Instituciones responsables de la farmacovigilancia encontradas en este trabajo.

En la tabla 5.5 se observa la diferencia entre el cálculo de la tasa con los datos de ANMAT versus la tasa informada por el Ministerio de Salud. La tasa de ESAVIS de ANMAT es bastante más elevada que la informada por el Ministerio, esto podría deberse a que ANMAT recibe los reportes y luego el Ministerio de Salud realiza la evaluación correspondiente. Es posible entonces que algún reporte se considere como no relacionado o desestimado,

basándose en nueva evidencia científica, o evidencia reinterpretada al momento de realizar el cálculo de las tasas, resultando como consecuencia en una disminución de la tasa reportada.

Otro punto importante que se puso en evidencia en el desarrollo de este trabajo es la dificultad para la obtención de los datos o la inconsistencia en los datos reportados cada año. No existe registro, al menos público, de cuántas vacunas se han administrado en 2009 y 2010 (expuesto en la Tabla 5.1). Sin embargo, el Ministerio de Salud en su manual del vacunador de 2010 reporta una tasa de eventos de 5,03 cada 100.000 aplicaciones, significativamente mayor que el resto de los años. Eso implicaría que ese año en particular se aplicaron el doble de vacunas que los años subsiguientes. Paralelamente se registró la tasa de reporte más alta del periodo de revisión de este trabajo, lo cual podría ser esperable ya que cuando sale un nuevo producto al mercado, es el momento donde se registra una mayor cantidad de reportes por desconocimiento del comportamiento del mismo. No obstante, es poco probable que el número de aplicaciones haya sido tan elevado no solo porque esta vacuna aún no estaba incluida en el calendario de vacunación, sino porque además el número de vacunas aplicada a lo largo de los años en la década estudiada es uno de los parámetros más estables. Esta tasa probablemente errónea publicada por la máxima autoridad sanitaria del país pone de manifiesto otra posible falla en el sistema de farmacovigilancia en la Argentina, que merece una revisión detallada de sus procedimientos. Estos errores serían completamente evitables con una revisión intensiva al momento de publicar los reportes, lo cual ayudaría a respaldar con mayor vigor los datos expuestos.

Por otra parte, la disponibilidad pública de datos crudos en internet por el sistema académico (Universidades, Hospitales, etc.) sería de gran utilidad a la hora de tener múltiples sistemas de control de la información analizada y distribuida al público general. Según se describió en el marco teórico de esta tesis, un sistema informatizado integrado de vacunación segura deberá garantizar un método estandarizado para la notificación, recopilación, análisis oportuno y retroalimentación de los datos relacionados de ESAVI. Así como, para mejorar la comparabilidad de datos, la calidad y seguridad de las vacunas administradas. Cabe destacar que para la realización de esta tesis fue imposible contar con la información cruda a pesar de múltiples intentos de comunicación con los organismos involucrados, tanto telefónicamente como por correo electrónico.

Finalmente se analizó la concordancia entre los eventos graves reportados y la información incluida en los prospectos de las vacunas. En la tabla 5.6, se agrupan los eventos adversos descriptos en los prospectos de las vacunas de la nómina, observados en ensayos clínicos y post-comercialización. Es importante destacar que la mayoría de las reacciones listadas en la Tabla 5.6 se encuentran descriptos en los prospectos de los productos. La única reacción no descrita en los prospectos es el Síndrome de Miller Fisher que se reportó en 2015 y fue 1 solo caso (1,7% del total de los casos considerados relacionados en ese año). Según el NIH, el síndrome de Miller Fisher es una enfermedad nerviosa, poco común, que se considera una variante del síndrome de Guillain-Barré. Las características principales son la falta de

coordinación muscular (ataxia), la debilidad de los músculos oculares que resulta en la incapacidad de mover los ojos en varias direcciones (oftalmoplejía) y la ausencia de reflejos tendinosos. Si bien esta reacción no está descrita en el prospecto como tal, podría considerarse como englobada dentro del síndrome de GB con lo cual, todas las reacciones reportadas en Argentina para el periodo de análisis de este trabajo se encuentran descritas en los prospectos de los productos, en la frecuencia esperada.

Este aparece como un aspecto positivo a destacar de la farmacovigilancia en Argentina. Si bien la tasa de reporte es baja y variable, se podría inferir que la calidad de los mismos es adecuada ya que incluye la mayor parte de los efectos más serios o de mayor preocupación y potencialmente letales para la población.

7. Conclusiones y perspectivas futuras

Los impactos negativos de las pandemias son muy graves y diversos. Las pandemias han infectado a millones de personas, causando enfermedades severas generalizadas en una gran población y miles de muertes.

Si bien el desarrollo de nuevas vacunas es una de las herramientas más importantes para el control de pandemias, un sistema de farmacovigilancia confiable y robusto es fundamental para determinar la eficacia de dicha herramienta. La notificación espontánea de las reacciones adversas es el método más eficiente para detectar problemas de seguridad en nuevas vacunas.

La metodología utilizada en este trabajo de tesis permitió evaluar el sistema de farmacovigilancia aplicado a una vacuna pandémica y las conclusiones podrían extrapolarse, en futuros trabajos, a la pandemia del COVID19 u otras enfermedades pandémicas futuras. Los resultados indicaron fallas en los reportes, asociadas tanto a factores humanos como a la disponibilidad de la información de eventos reportados y la velocidad de acceso a nueva información científica. Para llegar al standard de calidad sugerido por la OPS (ver sección 3.6) el sistema informatizado debe ser integral, específico para cada vacuna o enfermedad, consistente, flexible, preciso, amigable, multilingüe, que incluya definiciones de caso, que sea adaptable y que se pueda actualizar continuamente y comparar con otros países del mundo.

Todos los ESAVIs informados a ANMAT y al Ministerio se encontraban descritos en los prospectos de los productos, lo cual resalta la importancia de realizar estudios clínicos para conocer el comportamiento de las drogas antes de que salgan al mercado y también la vigilancia post comercialización para la detección de señales. En este caso particular, no se han detectado señales de seguridad relevantes, ya que como expuse anteriormente, todos los casos reportados se encontraban dentro de los prospectos en la frecuencia esperada, esto es algo muy positivo que denota la importancia de un sistema de farmacovigilancia robusto.

Sería pertinente realizar campañas de concientización sobre el reporte de eventos adversos, con el fin de conseguir una mayor tasa de reporte. Estas campañas no solo debieran estar dirigidas a los profesionales de la salud, sino también a los pacientes. ANMAT posee varias infografías de concientización sobre la importancia de la vacunación contra la influenza para pacientes pero no detalla en las mismas como es el procedimiento para reportar eventos adversos. Incluirlo sería de gran utilidad, sobre todo porque el sistema de reporte online que posee ANMAT es fácil de usar y no es la única vía de reporte.

Sería fundamental que los vacunatorios y farmacias, lugares donde se aplican las vacunas más comúnmente, tengan a disposición fichas de reporte de eventos adversos, ya que ayudarían a identificar las reacciones locales que ocurren inmediatamente luego de la vacunación y así contribuir a mantener actualizada la incidencia de estas reacciones. Una mayor

participación de estos sectores debería ser uno de los pilares institucionales ya que confluye en una asistencia sanitaria de calidad.

También debería incluirse en la currícula de las carreras de medicina, enfermería, farmacia y carreras afines, información sobre estudios clínicos y farmacovigilancia, a fin de que los profesionales de la salud egresados tengan una base sólida de conocimiento sobre la importancia y utilidad de la farmacovigilancia, del reporte de eventos adversos y del uso seguro de medicamentos.

Potenciar la notificación de eventos adversos es una contribución directa a la seguridad de los medicamentos y es vital a la hora de utilizar vacunas pandémicas, donde quizás, debido a la urgencia, no se han podido completar todas las etapas de los estudios clínicos.

No debemos olvidar que el objetivo de la farmacovigilancia es la prevención de las reacciones adversas procurando un uso seguro de los medicamentos y vacunas, basándose en la información recolectada tanto en estudios clínicos como post-comercialización.

Uno de los enfoques que sería positivo analizar en trabajos futuros es la integración de la tecnología en la implementación de historias clínicas digitales compatibles, que permitan el seguimiento de los pacientes y la evolución de las reacciones adversas para definir estrategias de prevención y analizar el impacto en los indicadores de calidad de prescripción y de la asistencia sanitaria. Además, empoderar al paciente para que también tome un rol activo en la notificación de eventos adversos.

8. Bibliografía

- American Cancer Society (2020). Tipos y Fases De Los Estudios Clínicos.
- ANMAT. (2010) Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia.
- ANMAT. (2011) Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia.
- ANMAT. (2012) Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia.
- ANMAT. (2014) Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia.
- ANMAT. (2016) Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia.
- ANMAT. (2017) Informe anual del Departamento de Farmacovigilancia.
- Avong YK y col. (2018) Addressing the under-reporting of adverse drug reactions in public health programs controlling HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria: A prospective cohort study. *PlosOne* 13: e0200810.
- Barry DW y col. (1977). Evaluation and control of vaccines for the National Influenza Immunization Program. *The Journal of Infectious Disease* 136: 407-414.
- Bierman CW y col. (1997) Safety of influenza vaccination in allergic children. *The Journal of Infectious Disease* 136: 652-655.
- Blanche P y col. (1994). Development of uveitis following vaccination for influenza. *Clinical Infectious Diseases* 19: 979.
- Boutros N y col. (1993). Delirium following influenza vaccination. *American Journal of Psychiatry* 150:1899.
- CAEME (2021). Otras pandemias que afectaron a la Argentina.
- Caffaratti M (2017). Conocimiento de la seguridad de los medicamentos por parte de los pacientes. Tesis Maestría UNR.
- Castellano y col. (2010). Vacunas antigripales para la prevención del nuevo virus de Influenza A H1N1. *Revista del Hospital de Niños BAires - Volumen 52 - N° 236*.
- Cauchemez S y col. (2009). Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infectious Diseases* 9: 473–81.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD) (2021). Enfermedad el coronavirus.

Cereza Garcia MG (2015). Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en el hospital: Identificación de obstáculos y análisis de una intervención de mejora. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona.

CIOMS/WHO (2012). Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.

Clinic Barcelona (2020) COVID-19.

Davies SE. (2013). National Security And Pandemics. *Journal of Humanitarian Medicine* 13: 32-34.

Drake y col. (2012). Cost-effectiveness analysis of pandemic influenza preparedness: what's missing? *Bulletin of World Health Organization* 90: 940-941.

Farooqui A y col. (2016) Probable Hospital Cluster of H7N9 Influenza Infection. *New England Journal of Medicine* 374: 596-98.

Fletcher TJ y col. (1997). Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccines in patients with chronic respiratory disease". *British Medical Journal* 314: 1663–1665.

Galeana P (2020) Las Epidemias A Lo Largo De La Historia. *Antropología Americana* 5: 13-45.

Gary WK y col. (2007) Bird flu: lessons from SARS. *Paediatric Respiratory Reviews* 8: 171-176.

Gostin LO y col. (2014). Ebola: a crisis in global health leadership. *Lancet* 384: 1323–1325.

Gostin LO y col. (2016) Toward a Common Secure Future: Four Global Commissions in the Wake of Ebola. *PLoS Med* 13(5).

Govaert TM y col. (1997) Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo-controlled trial. *BMJ* 307: 988-990.

Grilli G y col. (1997). Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in the elderly individuals. *European Journal of Epidemiology* 13: 287–291.

Gross PA y col. (1977). A controlled double-blind comparison of reactogenicity, immunogenicity, and protective efficacy of whole virus and split-product influenza vaccines in children. *Journal of Infectious Diseases* 136: 623–632.

Gupta y col. (2018) A study on determinants of underreporting of adverse drug reactions among resident doctors. *International Journal of Research in Medical Sciences* 6: 623-627.

Harris SS (2000). A Dictionary of Epidemiology, Fourth Edition.

James JM y col. (1998); Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *Journal of Pediatrics* 133: 624-8.

Kaplan JE y col. (1982) Guillain-Barré Syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981: Lack of an Association With Influenza Vaccination. *JAMA* 248: 698–700.

Kern MJ (2016). Global Epidemics, Pandemics, Terrorism: Risk Assessment and European Responses. *ISPSW Strategy Series: Focus on Defense and International Security*. 421: 1-40.

Lasky T y col. (1998), The Guillain-Barré syndrome and the 1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *New England Journal of Medicine* 339: 1797–802.

Lopez-Gonzalez E y col. (2009). Determinants of under-reporting of adverse drug reactions. *Drug safety* 32: 19-31.

Mader R y col. (1993) Systemic vasculitis following influenza vaccination--report of 3 cases and literature review. *Journal of Rheumatology* 20: 1429-31.

Margolis KL y col. (1990) Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 264: 1139-1141

Maurice J. (2016). Cost of protection against pandemics is small. *Lancet* 387(10016):e12.

Mcbride WG (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 278: 1358.

Ministerio de Salud de la Nación (2010) Campaña Nacional de Vacunación para el Nuevo Virus de Influenza A H1N1 en Argentina.

Ministerio de Salud de la Nación (2012) Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina.

Ministerio de Salud de la Nación (2012) Vacunación Segura, Vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI).

Ministerio de Salud de la Nación (2013) Vacunación antigripal, Lineamientos técnicos y Manual del vacunador.

Ministerio de Salud de la Nación (2014) Vacunación antigripal, Lineamientos técnicos y Manual del vacunador

Ministerio de Salud de la Nación (2015) Vacunación antigripal, Lineamientos técnicos y Manual del vacunador.

Ministerio de Salud de la Nación (2016) Vacunación antigripal, Lineamientos técnicos y Manual del vacunador.

Ministerio de Salud de la Nación (2017) Vacunación antigripal, Lineamientos técnicos y Manual del vacunador.

Ministerio de Salud de la Nación 2017. Vacunación antigripal, Lineamientos técnicos y Manual del vacunador.

Ministerio de Salud de la Nación, Campaña Nacional de Vacunación Antigripal Argentina (2011), Lineamientos Técnicos

Murphy KR, and Strunk RC. (1985) Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *Journal of Pediatrics* 106: 931-933.

Nabarro D and Wannous C. (2016), The Links Between Public and Ecosystem Health in Light of the Recent Ebola Outbreaks and Pandemic Emergence. *Ecohealth* 13: 227-9.

National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS), (2020) Phases of clinical trials, Disponible en <https://ncirs.org.au/phases-clinical-trials>.

Nicholson K y col. (1998) Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 351: 326-331.

Olive JM y col. (1997). Epidemiologic study of Guillain-Barre syndrome in children <15 years of age in Latin America. *Journal of Infectious Diseases* 175: 160-4.

OMS (2006) Documento De Posicion De Respecto A La Seguridad De La Vacunacion Contra Influenza Estacional Y Pandemica H1N1, Vacunación antigripal de las mujeres durante el embarazo.

OMS (2011b) Guías para la calidad del agua de consumo humano, cuarta edición.

OMS (2018) Virus de la gripe aviar y otros virus de la gripe de origen zoonótico.

OMS (2000) Información Suplementaria sobre seguridad de las Vacunas. Tasas basales de incidentes adversos consecutivos a la vacunación. Ginebra.

OPS (2007) Vacunación segura: Sistema de Monitoreo de los Efectos supuestamente atribuibles a inmunización y vacunación (ESAVI).

Papale y col. (2018) Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Edición Latinoamericana.

Park CL and Frank A (1998). Does influenza vaccination exacerbate asthma? *Drug Safety* 19: 83–88.

Peiris JSM y col. (2016). Interventions to reduce zoonotic and pandemic risks from avian influenza in Asia. *The Lancet infectious diseases* 16: 252-258.

Prager F y col. (2016). Total Economic Consequences of an Influenza Outbreak in the United States. *Risk Analysis*.

Qiu W y col. (2016) The Pandemic and its Impacts. *Health, culture and society* 9: 1-14.

Rebmann T (2010). Pandemic preparedness: implementation of infection prevention emergency plans. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31: S63-65.

Reid DW y col. (1998) A double-blind placebo-controlled study of the effect of influenza vaccination on airway responsiveness in asthma. *Respiratory Medicine* 92: 1010–1

Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance (2012), Definition and application of Thromes for vaccine pharmacovigilance. Ginebra: Comercial for International of Medical Sciences.

Rewar S y col. (2016) Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. *Annals of Global Health* 81: 645-653.

Ribeiro GS and Kitron U (2016) Zika virus pandemic: a human and public health crisis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 49: 1-3.

Servicio Canario de Salud, Dirección General De Salud Pública, Informe Campaña De Vacunación Antigripal Estacional 2009-2010, Programa De Vacunas De Canarias Servicio De Epidemiología Y Prevención.

Sociedad Argentina de Pediatría (2019) Comité Nacional de Infectología, Temporada 2019: Vacuna antigripal

Sociedad Argentina de Pediatría (2020) Comité Nacional de Infectología, Documento de posición: Actualización de vacuna antigripal en la temporada 2020.

Verikios G y col. (2015) Assessing Regional Risks From Pandemic Influenza: A Scenario Analysis. *The World Economy* 39: 1225-1255.

Warwick J y col. (2006) Global Macroeconomic Consequences of Pandemic Influenza, Lowy Institute for International Policy.

Wiktorowicz M y col. (2012). Pharmacovigilance in Europe and North America: Divergent approaches. *Social Science & Medicine* 75: 165-170.