Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

BOLETÍN VIGILANCIA DE LABORATORIO

Estadísticas de Farmacovigilancia de vacunas 2012-2016.

VOL. 7, NO.5, MAYO 2017.

Estadísticas de Farmacovigilancia de vacunas 2012-2016.

1. ANTECEDENTES:

Una vacuna es cualquier preparación de origen biológico cuya finalidad sea generar inmunidad contra una enfermedad o infección estimulando la producción de anticuerpos, protegiendo a las personas de agentes patógenos o enfermedades y creando memoria inmunológica. Pueden estar compuestas por suspensión de microorganismos muertos o atenuados, de productos o derivados de microorganismos. El método habitual para la administración es la inyección, aunque algunas son administradas mediante el uso de vaporizadores nasales o administradas de forma oral (1,2).

Las primeras señales de vacunación se relacionaron con el uso del pus seco de pústulas de viruela sobre pacientes sanos, práctica conocida como variolización. El origen de esta práctica tienen sus primeros registros en pequeños pueblos de Asía, principalmente China e India (3), sin embargo la masificación se produce luego de su introducción a Inglaterra en 1721 por Lay Mary Wortley Montagu. En 1796 el médico británico Edward Jenner inventó la primera vacuna reconocida para viruela, la cual se llevó a cabo por medio del experimento sobre un niño sano, el cual se inoculó con linfa de viruela vacuna (3).

A fines del siglo XIX se realizaron diversas investigaciones, logrando importantes avances en el campo de la microbiología y la inmunología por medio de los descubrimientos del químico y biólogo francés Louis Pasteur, quien en 1885 descubrió la vacuna antirrábica humana y aportó en el desarrollo de conceptos relacionados a la atenuación, modificación a través de los pases, virulencia renovada, como también en la necesidad de reemplazar la vacunación persona a persona desarrollada en aquella época (3,4). En los siglos posteriores la vacunación toma mayor relevancia luego de la inactivación química de la toxina de la difteria y de otras toxinas bacterianas, como también el desarrollo del cultivo celular (3).

En mayo de 1974 se realizó el lanzamiento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el objetivo de coordinar el uso sistemático de las vacunas en los programas nacionales de inmunización, buscando proteger a la población infantil contra seis enfermedades infecciosas: Difteria, Tétanos, Tos Ferina o Coqueluche, Sarampión, Poliomielitis y Tuberculosis (5).

En Chile, en el año 1978 se estableció el actual Programa Nacional de Inmunización (PNI) con el objetivo de coordinar de forma programática las acciones de inmunización ya implementadas con éxito en el país, tales como las relacionadas a la erradicación de la viruela y la poliomielitis. En un comienzo, se incorporaron vacunas contra las seis enfermedades infecciosas contempladas en el PAI de la OMS. Además, se establecieron políticas referentes a la obligatoriedad de la inmunización, su gratuidad y garantía por parte del Estado para ser considerado un derecho y un deber por parte de la sociedad (6). Actualmente, es el Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud quien lleva a cabo las tareas de inmunización, coordinación y ejecución del PNI (2).

El beneficio de las vacunas es evidente. Según estimaciones de la OMS, por concepto de inmunización se previenen entre 2 y 3 millones de defunciones por difteria, tétanos, tos ferina y sarampión cada año (1).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que al igual que cualquier medicamento, las vacunas no son 100% inocuas; existe el riesgo de que se presenten eventos adversos tras su administración, algunas veces serios, lo que hace necesario contar con un sistema efectivo de monitoreo de la seguridad de vacunas.

Anualmente, en Chile, un gran número de personas son inmunizadas mediante la ejecución del PNI, por lo que es necesario vigilar todo tipo de Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización (ESAVI), es decir, cualquier manifestación clínica que se presente posterior a la administración de una o más vacunas, y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna patología específica (7). Según la normativa vigente, todos los ESAVI deben ser notificados de manera obligatoria por parte de cualquier profesional de la salud que tome conocimiento del evento, al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Instituto de Salud Pública (ISP) (2).

El CNFV pertenece al Subdepartamento Farmacovigilancia del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del ISP, y se encarga, entre otras funciones, de recopilar la información de seguridad a través de un método denominado notificación espontánea, a partir de los reportes de sospechas de RAM y ESAVI y de otras fuentes de información, con el fin último de proponer medidas que contribuyan al uso seguro de los medicamentos en la población (8).

El objetivo del presente Boletín es dar a conocer los resultados de las notificaciones de ESAVI recibidas por el CNFV entre los años 2012 al 2016, mediante estadística descriptiva.

2. MATERIAL Y MÉTODO:

Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización (ESAVI).

La notificación de ESAVI se realiza enviando al CNFV del ISP la sospecha en el formulario autorizado para este fin por medio de correo electrónico, oficina de gestión de trámites o de los sistemas de notificación en línea RED-RAM o ESAVI-EPRO.

Los resultados expuestos en este boletín corresponden a las notificaciones de sospechas de ESAVI. Para efectos de análisis, se trabajaron las notificaciones recibidas, las cuales se validaron posteriormente según criterios de integridad de los datos y cumplimiento de criterios mínimos establecidos, tales como el no registro del principio activo o inclasificable, entre otros.

Se consideró un ESAVI toda notificación que indicaba por lo menos una vacuna como medicamento sospechoso. La determinación de la frecuencia de las vacunas sospechosas se realizó mediante el listado de los principios activos informados como sospechosos en las notificaciones. Los ESAVI consignados en cada notificación fueron agrupados de acuerdo a la última versión del diccionario de terminología de sospechas de RAM de la OMS, “WHO- ART” (Adverse Reaction Terminology). Los términos de agrupación empleados fueron los de alto nivel, a excepción de las reacciones que no tienen término de alto nivel asignado en la terminología de la OMS, las cuales se agruparon en base a su término preferido. Una vez agrupadas, las terminologías se listaron de forma independiente a la vacuna sospechosa para la determinación de su frecuencia. Posteriormente, se identificó la frecuencia de los principios activos asociados.

Con este tipo de análisis es posible que los totales de los términos o vacunas sospechosas difieran del total de notificaciones validadas, principalmente porque puede existir más de una vacuna sospechosa o más de una terminología de alto nivel registrada por notificación.

Los datos se capturaron en Microsoft Excel 2010 y se procesaron utilizando, además, los software Stata 13 y R. Para efectos de ilustración de resultados en gráficos o mapas, no se incorporó la categoría correspondiente a “sin datos”.

3. LIMITACIONES

Es importante mencionar que la información tiene los sesgos propios del proceso de validación y mejoramiento continuo de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Además, es necesario considerar que las sospechas de ESAVI reportadas no dan cuenta necesariamente de la tasa de ESAVI experimentadas por la población, considerando que el método de notificación espontánea tiene implícito una probable subnotificación. Por consiguiente, puede haber casos de ESAVI que no hayan sido notificadas al CNFV. Así también, es esperable que se aprecie un mayor número de notificaciones de sospechas de ESAVI, ya sea por un mayor número de dosis aplicadas o porque están sometidas a una vigilancia más estricta debido a cambio de proveedor de vacuna u otro.

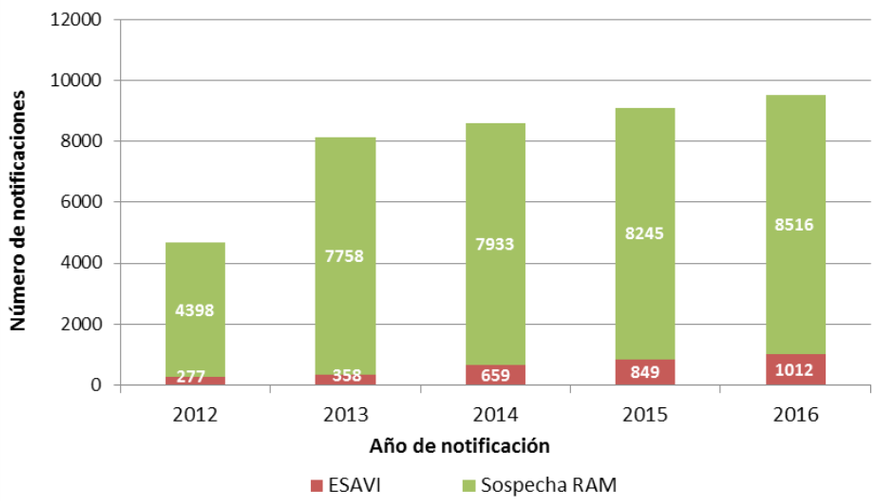
Dado lo anterior, los datos obtenidos corresponden a las notificaciones recibidas por el CNFV y por tanto no corresponden a una muestra aleatoria, los resultados expuestos no permiten realizar inferencia a la población, por lo que no deben ser utilizados como herramienta predictiva o de extrapolación.

4. RESULTADOS DE VIGILANCIA

Entre los años 2012 y 2016, el CNFV recibió un total de 48.518 notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI; de éstas el 8,3% (4.016/48.518) corresponden a notificaciones de ESAVI procedentes de todo el país, con un aumento del 208,5% entre los años 2012 (328) y 2016 (1.012).

Del total de notificaciones de ESAVI recibidas en el periodo, el 78,6% (3.155/4.016) cumple con criterios de validez. El número de notificaciones para vacunas presentó un aumento posterior al año 2012, llegando a recibir 1.012 ESAVI el año 2016 (Figura 1).

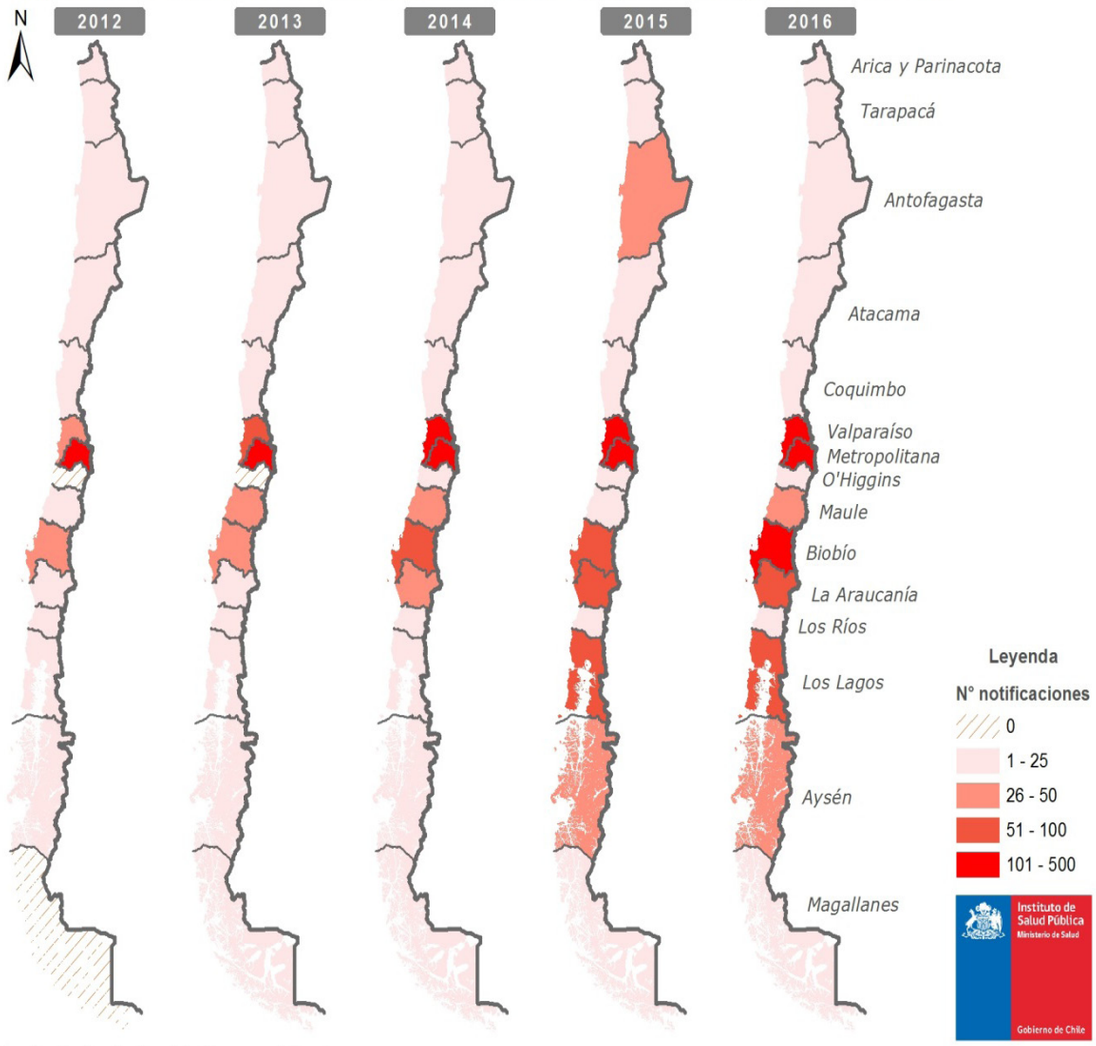
Figura 1: Número de notificaciones de sospechas RAM y ESAVI recibidas y validadas. Chile 2012-2016.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Según la procedencia de las notificaciones de ESAVI, el 44,1% (1.391/3.155) provienen de la Región Metropolitana, seguido del 13,7% (433/3.155) correspondiente a la Región de Valparaíso, 10,1% (319/3.155) al Biobío y el 32,1% (1.012/3.155) corresponde al resto de las regiones (Figura 2).

Figura 2: Número de notificaciones de ESAVI validadas, según procedencia y año. Chile 2012-2016.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Se identificó un aumento sostenido en la tasa de notificación ESAVI en el periodo analizado, la tasa más alta se registró en el año 2016 con 5,5 notificaciones por 100.000 habitantes y el valor más bajo corresponde al 2012 con 1,59 notificaciones por 100.000 habitantes. En el año 2016 según región de procedencia, la mayor tasa corresponde a la Región de Aysén con 26,3 notificaciones por cada 100.000 habitantes, seguida de Los Lagos con 8,9 notificaciones por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, es necesario considerar la sensibilidad al tamaño de la población en el cálculo de las tasas.

Según tipo de establecimiento notificador, el 72,6% (2.289/3.155) corresponde a notificaciones procedentes de los servicios públicos y el 19% (600/3.155) de la red asistencial privada (Tabla 1).

Tabla 1: Notificaciones de ESAVI validadas según procedencia. Chile 2012-2016.

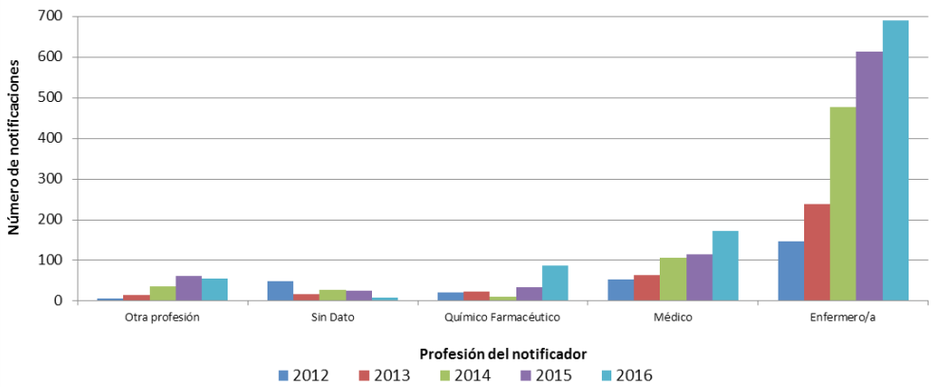
Región	Servicios de Salud	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Arica y Parinacota	Arica	4	2	6	3	1	16
	Asistencial Privado	0	0	1	1	0	2
	Total	4	2	7	4	1	18
Tarapacá	Iquique	8	7	18	7	22	62
	Asistencial Privado	0	3	1	0	1	5
	Total	8	10	19	7	23	67
Antofagasta	Antofagasta	2	2	11	19	6	40
	Otros	0	0	1	0	0	1
	Asistencial Privado	0	3	5	7	1	16
	Total	2	5	17	26	7	57
Atacama	Atacama	5	9	12	12	11	49
	Asistencial Privado	0	1	2	1	1	5
	Total	5	10	14	13	12	54
Coquimbo	Coquimbo	10	4	12	7	17	50
	Asistencial Privado	1	1	1	1	0	4
	Total	11	5	13	8	17	54
Valparaíso	Aconcagua	0	6	14	37	25	82
	Valparaíso - San Antonio	5	14	18	18	19	74
	Viña del Mar-Quillota	23	22	41	43	47	176
	Hosp. Hanga Roa	0	1	0	0	0	1
	Otros	1	1	5	2	7	16
	Asistencial Privado	9	6	37	19	12	83
	Sin dato	0	1	0	0	0	1
	Total	38	51	115	119	110	433
Metropolitana	M. Central	11	13	32	34	37	127
	M. Norte	7	15	22	38	41	123
	M. Occidente	1	9	14	37	32	93
	M. Oriente	9	11	14	16	37	87
	M. Sur	13	17	42	44	58	174
	M. Sur-Oriente	14	17	31	52	54	168
	Asistencial Privado	43	55	60	88	142	388
	Industria Farmacéutica	31	33	30	29	57	180
	Otros	9	9	9	9	14	50
	Sin dato	1	0	0	0	0	1
	Total	139	179	254	347	472	1391
O'Higgins	O'Higgins	0	0	8	20	12	40
	Asistencial Privado	0	0	1	3	2	6
	Total	0	0	9	23	14	46
Maule	Del Maule	22	23	23	23	35	126
	Asistencial Privado	1	1	3	0	0	5
	Sin dato	0	7	0	0	0	7
	Total	23	31	26	23	35	138
Biobío	Arauco	0	1	3	9	10	23
	Biobío	3	7	7	12	23	52
	Concepción	15	13	21	26	36	111
	Ñuble	5	0	10	25	27	67
	Talcahuano	1	8	5	8	19	41
	Asistencial Privado	3	1	6	7	6	23
	Industria Farmacéutica	1	0	0	0	0	1
	Otros	0	1	0	0	0	1
	Total	28	31	52	87	121	319
La Araucanía	Araucanía Norte	0	0	11	16	24	51
	Araucanía Sur	0	8	36	50	41	135
	Asistencial Privado	1	0	1	6	9	17
	Total	1	8	48	72	74	203
Los Ríos	Valdivia	0	1	15	16	10	42
	Asistencial Privado	1	0	2	0	0	3
	Total	1	1	17	16	10	45
Los Lagos	Chiloé	2	6	1	10	25	44
	Del Reloncaví	7	9	15	26	19	76
	Osorno	1	1	4	10	10	26
	Asistencial Privado	4	1	4	8	21	38
	Otros	0	0	0	0	1	1
	Total	14	17	24	54	76	185
Aysén	Aysén	3	4	22	30	29	88
	Total	3	4	22	30	29	88
Magallanes	Magallanes	0	3	17	14	11	45
	Otros	0	1	4	2	0	7
	Asistencial Privado	0	0	1	4	0	5
	Total	0	4	22	20	11	57
Total general		**277**	**358**	**659**	**849**	**1012**	**3155**

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

Según la profesión de quien envía las notificaciones de sospechas ESAVI, los enfermeros o enfermeras concentran el 68,7% (2.167/3.155) de las notificaciones, seguido de los médicos con el 16,1% (509/3.155), el 11,1% (351/3.155) es enviado por otros profesionales de la salud y el 4,1% (128/3.155) son registros sin información de la profesión del notificador (Figura 5).

El 61,2% (1.932/3.155) de las notificaciones del quinquenio se realizó a través de correo electrónico, seguido de un 38,7% (1.220/3.155) vía online[1], sin embargo, esta última modalidad no existía el año 2012 y se comenzó a obtener registros desde el año 2014.

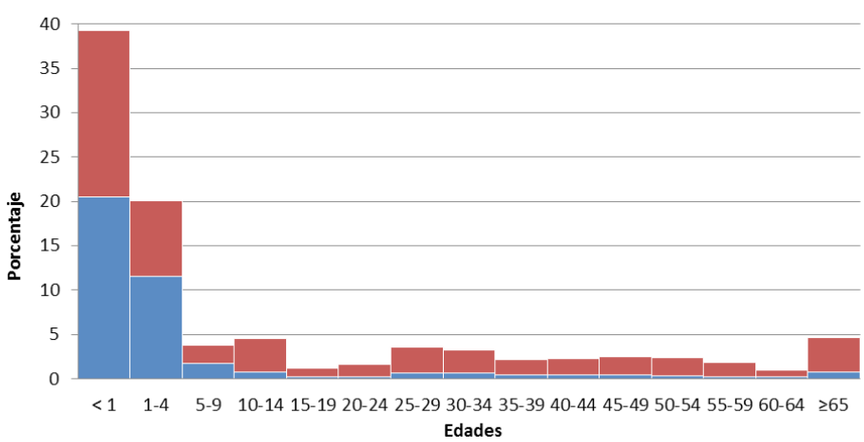
Figura 5: Número de notificaciones de ESAVI validadas para vacunas, según profesión del notificador. Chile 2012-2016.



Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Según sexo y grupo etario de los afectados para sospechas de ESAVI, el 57,9% (1.827/3.155) corresponden a mujeres, el 41,2% (1.301/3.155) a hombres y el 0,9% (27/3.155) restante son notificaciones que no registran sexo. El grupo etario con mayor número de notificaciones ESAVI corresponde a menores de 1 año, concentrando el 39,5% (1.247/3.155) del total de ESAVI, de los cuales el 51,9% (647/1.247) corresponden a hombres. Esta tendencia puede ser explicada porque en este grupo se administra un mayor número de vacunas con el objetivo de entregar protección contra enfermedades que pudieran ser invalidantes. (Figura 6).

Figura 6: Porcentaje de notificaciones de sospechas ESAVI validadas, según grupo de edad. Chile 2012-2016.



Del total de notificaciones, se determinó una frecuencia de 4.479 vacunas sospechosas (equivalentes a 47 principios activos distintos), de ellas el 29,4% (1.316/4.479) corresponde a la Vacuna Pentavalente (Tabla 2).

1 Vía online corresponde a las notificaciones realizadas por los sistemas en línea RED RAM o ESAVI, implementados desde el año 2013.

Tabla 2:
Vacunas sospechosas con mayor frecuencia y terminología de alto nivel asociada en notificaciones ESAVI validadas. Chile 2012-2016.

Vacuna Sospechosa	Terminología de alto nivel	Frecuencia Terminología de alto nivel[2]	Total notificaciones vacuna sospechosa[3]
Vacuna pentavalente	Reacción en zona de inyección	850	1316
	Fiebre	459	
	Llanto anormal*	316	
	Convulsiones	150	
	Ansiedad	128	
Vacuna polio oral trivalente†	Fiebre	194	550
	Llanto anormal*	164	
	Convulsiones	93	
	Palidez*	80	
Vacuna virus influenza	Reacción en zona de inyección	332	545
	Prurito	145	
	Fiebre	100	
	Cefalea	68	
	Urticaria	62	
Vacuna neumocócica sin especificar	Reacción en zona de inyección	245	499
	Fiebre	149	
	Llanto anormal*	113	
	Convulsiones	58	
	Erupción	57	
Vacuna meningocócica A, C, W-135 E Y, conjugada	Reacción en zona de inyección	79	200
	Fiebre	43	
	Erupción	41	
	Prurito	34	
	Urticaria	34	

* Termino preferido
† Se excluyeron de esta tabla 258 sospechas de ESAVI (reacciones en el sitio de inyección) asociadas a la administración de la vacuna anti poliomielitis de administración oral, dado que no existe plausibilidad biológica ni coherencia con la vía de administración. No obstante, se menciona en esta sección por fines de trazabilidad de datos.

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

2 Frecuencia de reacciones categorizadas por terminología de alto nivel por notificación de vacuna sospechosa. Para mayor información revisar Material y Método.

3 Número total de notificaciones que incluye la vacuna sospechosa. Para mayor información revisar Material y Método.

Se identificó un total de 122 tipos de ESAVI diferentes, según clasificación WHO-ART, de las cuales se detallan las cinco reacciones prevalentes y el principio activo asociado. El 29,4% (1.865/6.341) del total de ESAVI corresponden a Reacción en la zona de inyección, de las cuales la vacuna asociada con mayor frecuencia corresponde a la Vacuna Pentavalente (Tabla 3).

Tabla 3:
Terminología de alto nivel con mayor frecuencia y vacuna sospechosa asociada para notificaciones validadas. Chile 2012-2016

Terminología de alto nivel	Vacuna sospechosa	Frecuencia vacuna sospechosa[4]	Total Terminología de alto nivel[5]
Reacción en zona de inyección†	Vacuna pentavalente	850	1865
	Vacuna virus influenza	332	
	Vacuna neumocócica sin especificar	245	
	Vacuna toxoide diftérico + tetánico	150	
Fiebre	Vacuna pentavalente	459	758
	Vacuna polio oral trivalente	194	
	Vacuna neumocócica sin especificar	149	
	Vacuna virus influenza	100	
	Vacuna neumocócica conjugada	51	
Llanto anormal*	Vacuna pentavalente	316	359
	Vacuna polio oral trivalente	164	
	Vacuna neumocócica sin especificar	113	
	Vacuna neumocócica conjugada	61	
	Vacuna virus influenza	15	
Prurito	Vacuna virus influenza	145	332
	Vacuna pentavalente	42	
	Vacuna meningocócica A, C, W-135 E Y, conjugada	34	
	Vacuna tres vírica (sarampión + parotiditis + rubeola)	32	
	Vacuna neumocócica sin especificar	28	
Erupción	Vacuna pentavalente	86	272
	Vacuna neumocócica sin especificar	57	
	Vacuna polio oral trivalente	52	
	Vacuna virus influenza	51	
	Vacuna tres vírica (sarampión + parotiditis + rubeola)	49	

* Termino preferido
† Se excluyeron de esta tabla 258 sospechas de ESAVI (reacciones en el sitio de inyección) asociadas a la administración de la vacuna anti poliomielitis de administración oral, dado que no existe plausibilidad biológica ni coherencia con la vía de administración. No obstante, se menciona en esta sección por fines de trazabilidad de datos.

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia. Instituto de Salud Pública de Chile.

4 Frecuencia de vacunas sospechosas por notificación con terminología de alto nivel. Para mayor información revisar Material y Método

5 Número total de notificaciones que incluye la terminología de alto nivel. Para mayor información revisar Material y Método.

4. CONCLUSIONES:

- Durante el período analizado se observó un aumento en el número de notificaciones recibidas, con un aumento aproximado de 2 veces entre el año 2012 al 2016. La tasa nacional de notificación de ESAVI presentó el valor máximo de 5,5 por 100 mil habitantes en el año 2016, siendo la Región de Aysén la que presentó la mayor tasa para ese mismo año.
- Los Servicios Públicos corresponden al principal tipo de establecimiento notificador con el 72,6% del total de notificaciones por sospechas ESAVI.
- Se identificaron tres profesiones con la mayor cantidad de notificaciones: enfermeros o enfermeras con el 68,7% de las notificaciones, médicos (16,1%) y Químicos Farmacéuticos (5,5%).
- El grupo etario con mayor cantidad de notificaciones de ESAVI corresponde a menores de 1 año, seguido del grupo entre 1 a 4 años. Se observó una disminución continua en el número de notificaciones en función de la edad hasta el grupo mayor o igual a 65 años.
- El ESAVI más reportado se asoció a la vacuna pentavalente, siendo reacción en la zona de inyección la terminología más frecuente.
- El aumento sostenido de las notificaciones denota el fortalecimiento del sistema de Farmacovigilancia chileno, y una mayor participación de los profesionales de salud en la notificación de ESAVI.
- Por último, el beneficio que aportan las vacunas en la población al evitar enfermedades que pueden ser invalidantes y en algunas ocasiones mortales, es muy superior al riesgo de presentar ESAVI.

REFERENCIAS:

1. OMS | Vacunas [Internet]. WHO. [cited 2017 Apr 17]. Available from: http://www.who.int/topics/vaccines/es/
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Boletín de Farmacovigilancia de Vacunas: N°1. [Internet]. [cited 2017 Apr 3]. Available from: http://www.ispch.cl/newsfarmacovacunas/01/boletin01.html
3. Cáceres Bermejo GG. Un momento de reflexión acerca de las vacunas. Sanid Mil. 2012 Jun;68(2):109–14.
4. Berdasquera Corcho D, Cruz Martínez G, Larreinaga S, Luisa C. La vacunación: Antecedentes históricos en el mundo. Rev Cuba Med Gen Integral. 2000 Aug;16(4):375–8.
5. World Health Organization. Vacunas e inmunización: situación mundial. 2010.
6. B V, Teresa M. Desarrollo y futuro del Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. Rev Chil Infectología. 2001 Jan;18:31–6.
7. Departamento de Inmunizaciones, DIPLAS, MINSAL., Subdepartamento Farmacovigilancia, ANAMED, ISP. Guía de Vacunación Segura. Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de ESAVI-EPRO [Internet]. 2013 [cited 2017 Jun 27]. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Guia_de_Vacunacion%20_Segura_2013_0.pdf.
8. Ministerio de Salud, Chile. Resolución N° 381/12. Aprueba la Norma General Técnica N°140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile. 2012.