

Autoridades Nacionales

Sra. Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Jaime Lazovski

Sra. Jefa Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Dra. Carla Vizzotti

Equipo Técnico del Ministerio de Salud de la Nación y colaboradores

Dra. Nathalia Katz

Coordinación General

Dra. Alejandra Gaiano

Dr. Cristián Biscayart

Dr. Daniel Stecher

Dra. Gloria Califano

Dra. Silvina Neyro

Lic. Analía Aquino

Asesoría Científica

Dra. María Eugenia Pérez Cárrega

Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)

Lic. Emanuel Sarmiento

Monitoreo de cobertura de vacunación

Dr. Juan Herrmann

Dirección de Epidemiología

Dra. Elsa Baumeister

Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán"

Dra. Ángela Gentile (Co.Na.In)*

Dr. Pablo Bonvehí (Co.Na.In)*

Dr. Eduardo López (Co.Na.In)*

Dra. Silvia González Ayala (Co.Na.In)*

Dr. Pablo Yedlin (Co.Na.In)*

*Comisión Nacional de Inmunizaciones

Lineamientos técnicos	5
Introducción	5
Antecedentes y justificación	5
Vacunación antigripal 2013	6
Situación epidemiológica 2013	9
Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) 2013	15
Vacunación antigripal 2014	17
Estrategias generales	18
Actividades según componentes	19
Manual del vacunador	23
Agentes inmunizantes	23
Indicaciones: dosis y vía de administración de las vacunas antigripales	25
Acciones	26
Consideraciones especiales	26
Técnica de aplicación	28
Cadena de frío y vacunación segura	28
Seguridad de la vacuna antigripal	29
Anexos	34
Bibliografía	37

LINEAMIENTOS TÉCNICOS

INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud de la República Argentina incorporó en el año 2011 la vacuna antigripal al Calendario Nacional de Vacunación, con el propósito de disminuir la internación, complicaciones, secuelas y mortalidad en la población en riesgo en Argentina.

La vacunación es una responsabilidad y un derecho de todos los habitantes y es indispensable el compromiso del personal de salud, los medios de comunicación y la comunidad, en la difusión de la disponibilidad de todas las vacunas del calendario nacional de manera gratuita y obligatoria.

El presente documento se subdivide en:

Lineamientos Técnicos, en el cual se detalla un análisis de las coberturas de la vacunación antigripal, eventos supuestamente atribuibles a la vacunación y situación epidemiológica 2013. A continuación se desarrollan los lineamientos de la vacunación antigripal 2014 (propósitos, población objetivo, estrategias generales).

Manual del Vacunador, con descripción técnica de las vacunas que serán distribuidas en todo el territorio nacional, indicaciones, dosis, vías de administración, acciones, seguridad, etc.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las epidemias de gripe se reiteran anualmente. La variación menor dentro del mismo tipo de Influenza B o los subtipos de influenza A, se llama variación antigénica. Esta ocurre constantemente y resulta en nuevas cepas, lo que produce epidemias estacionales. Dicha "mutación" genera la necesidad de producción de vacunas antigripales adaptadas a estas variaciones, cada año. Las variaciones mayores implican la emergencia de virus nuevos y generan pandemias como la producida en 2009 por la cepa A/California/ 07/09 (H1N1)pdm09.

La enfermedad es causa de hospitalización y muerte, sobre todo en los grupos que tienen alto riesgo de sufrir las complicaciones (niños pequeños, embarazadas, ancianos y enfermos crónicos). Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, las epidemias causan cada año 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes. En los países industrializados, la mayoría de las muertes asociadas a la gripe se produce en mayores de 65 años.

El virus de la influenza o gripe pertenece a la familia *Orthomixoviridae*. Hay tres tipos antigénicos, de los cuales dos, A y B, son los que más frecuentemente producen patología en el ser humano. En su superficie contiene glicoproteínas denominadas hemaglutininas (H) y neuraminidasas (N). Éstas facilitan la replicación; al mismo tiempo cambian periódicamente su secuencia de aminoácidos, lo que determina las variaciones antigénicas que presenta el virus y, por lo tanto, las mutaciones destinadas a evadir las respuestas inmunes del huésped.

La enfermedad es fundamentalmente respiratoria, con mayor riesgo de hospitalización, complicación y muerte en los grupos de alto riesgo. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran: neumonitis, neumonía bacteriana y descompensación de enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas.

La vacuna antigripal es una herramienta decisiva para proteger de la enfermedad en forma total o parcial. Además, contribuye a limitar la circulación viral en la comunidad. Es en este contexto que la vacunación antigripal constituye una acción de salud preventiva de interés nacional prioritario, para cuyo éxito las instituciones del sector público, las sociedades científicas, las organizaciones de la sociedad civil, los servicios de salud privados, la superintendencia de servicios de salud, las fuerzas de seguridad, los ámbitos académicos y el personal de salud, entre otros, se unen en forma solidaria y eficaz.

VIRUS DE LA INFLUENZA (GRIPE)

Transmisión

El virus de la gripe, tanto estacional como pandémico, se transmite mediante macro y microgotas expulsadas desde el aparato respiratorio a través de la tos, el estornudo o simplemente cuando se habla.

Incubación

El período de incubación es aproximadamente de tres días, desde la exposición hasta el inicio de la fiebre y otros síntomas respiratorios, pero puede ser tan breve como algunas horas. En forma más rara, puede ser más prolongado.

Prevención

La vacunación oportuna es la herramienta de mayor eficacia e impacto para la prevención. El lavado adecuado de las manos o su desinfección en forma frecuente es otra medida de alto impacto para evitar la transmisión de la gripe y de otras enfermedades infecciosas. Además, el observar medidas de control para toser o estornudar contribuye a disminuir la posibilidad de transmisión del virus.

Tratamiento

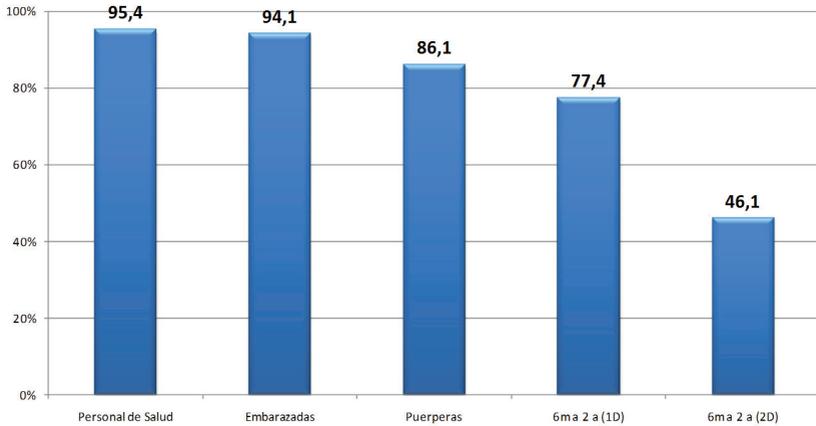
El virus es susceptible al tratamiento con drogas antivirales específicas del grupo de los inhibidores de la neuraminidasa, tales como oseltamivir y zanamivir, especialmente cuando estas drogas se administran dentro de las primeras cuarenta y ocho horas de comenzados los síntomas de la enfermedad.

VACUNACIÓN ANTIGRIPAL 2013

La incorporación de la vacunación antigripal anual al Calendario Nacional de Vacunación en Argentina, mediante la Resolución ministerial 35/2011, con el propósito de disminuir la internación, complicaciones, secuelas y mortalidad en la población en riesgo en Argentina, comprende como población objetivo a los niños de seis a veinticuatro meses, embarazadas, madres de niños menores de seis meses y personal de salud. Se ha dado continuidad, además, a la estrategia de vacunación para personas entre dos y 64 años con factores de riesgo y para todos los mayores de 65 años.

Durante el año 2013, se continuó con la vacunación antigripal, iniciando la misma en el mes de marzo.

En la Figura 1 se presenta las coberturas alcanzadas por grupo de riesgo, que fueron muy satisfactorias en el personal de salud y embarazadas; requiriendo mejorar las coberturas en el grupo pediátrico.

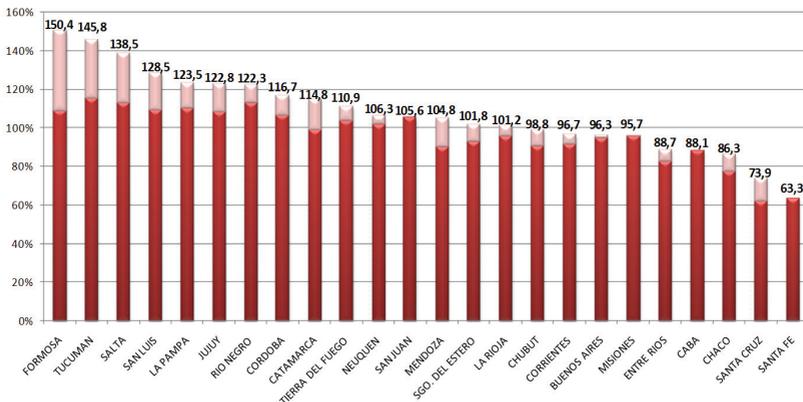
Figura 1. Cobertura de vacunación antigripal global país por grupo - Argentina 2013.

Fuente: SNVS- ProNaCEI

En embarazadas se lograron coberturas totales de 94,1%. La Figura 2 muestra las coberturas en embarazadas alcanzadas a los 6 meses de inicio de la vacunación y el avance de la inmunización en este grupo hasta enero de 2014, al prolongarse el periodo de la vacunación, motivo por el cual se superó el 100% de cobertura en algunas jurisdicciones (Figura 2).

Figura 2. Cobertura de vacunación antigripal en embarazadas - Argentina 2013.

MEDIA NACIONAL: 94,1%



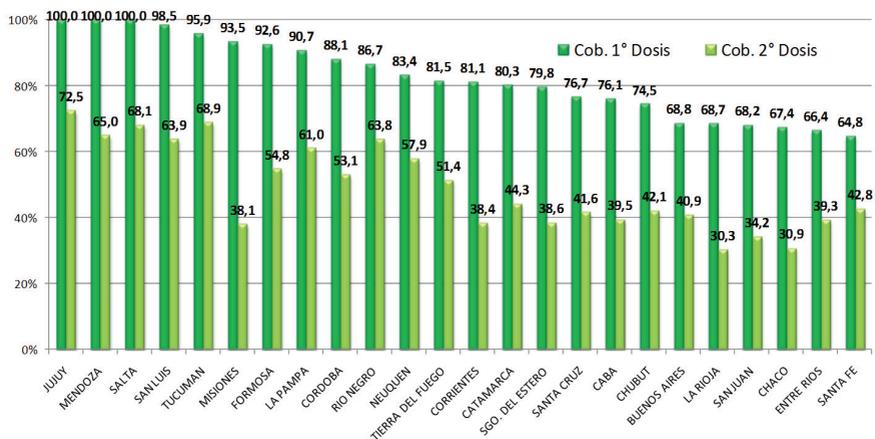
■ Vacunación entre marzo y septiembre
 ■ Vacunación después de septiembre

Fuente: SNVS- ProNaCEI

Se vacunaron, más de 2.300.000 personas entre 2 y 64 años con factores de riesgo y se aplicaron más de 805.000 vacunas antigripales en mayores de 65 años.

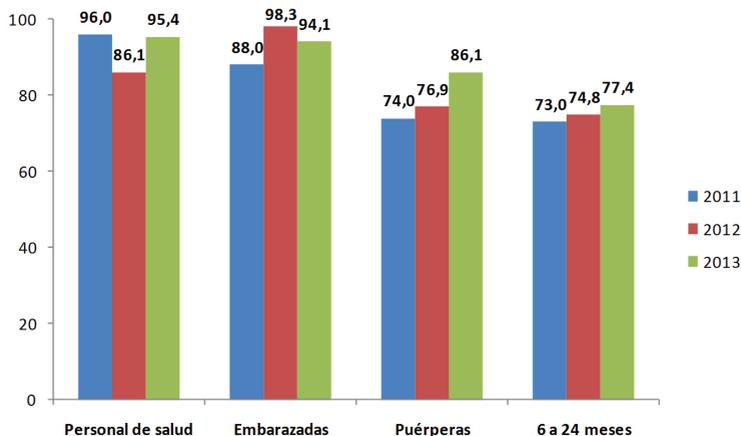
Los niños entre 6 meses y 2 años debían recibir esquema con dos dosis. Las coberturas de primeras dosis fueron de 77,4% y de segundas dosis, de 46,1% (Figura 3).

Figura 3. Cobertura de vacunación antigripal en niños entre 6 y 24 meses - Argentina 2013.



En la Figura 4 se presentan las coberturas comparativas de los diferentes grupos, en los años 2011-2012-2013.

Figura 4. Coberturas comparativas entre los años 2011-2012-2013 por grupo total país.



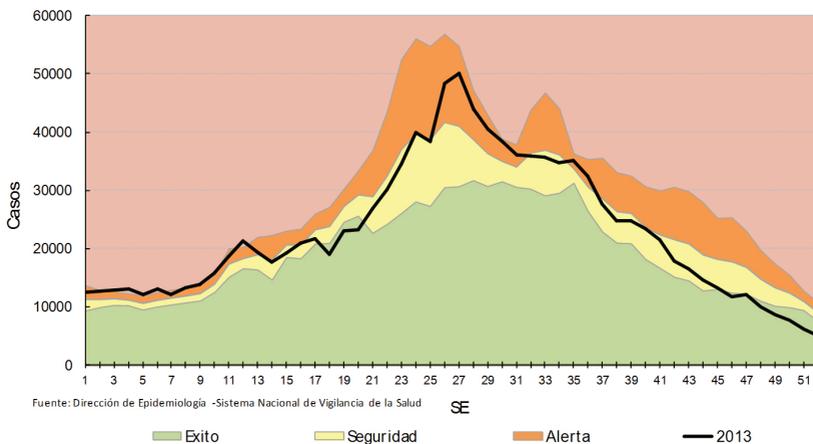
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN ARGENTINA DURANTE EL AÑO 2013

La vigilancia de los Eventos de Notificación Obligatoria en la Argentina se realiza a través de la información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud el que utiliza un sistema de información en tiempo real del que participan más de 700 nodos de vigilancia clínica a través del módulo C2 y más de 600 laboratorios que notifican al módulo del Sistema de Vigilancia de Laboratorio (SIVILA), coordinados por el Área de Vigilancia de la Dirección de Epidemiología. Entre los eventos notificados se encuentran los casos de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) y los estudios para Influenza y otros virus respiratorios. Se presenta a continuación el análisis de éstos para ser utilizado como insumo para la planificación de las acciones de vacunación antigripal durante el año 2014.

La notificación de casos de ETI por semana epidemiológica (SE) describe una curva en el corredor endémico que alcanzó la zona de alerta en varias de las SE del año 2013, que permite comparar la frecuencia semanal con la mediana de los últimos 5 años y definiendo, de acuerdo a lo esperado, zonas de brote, alerta, seguridad y éxito. En ese análisis se excluye el año 2009 por ser en el que transcurrió la pandemia.

El pico del año se produjo entre las SE 26 y 28, mostrando la tendencia estacional habitual, aunque en 2013 no se verificó la ocurrencia de un segundo pico alrededor de la SE 33, como se verificó en años anteriores. A partir de la SE 29 desciende el número de casos de forma paulatina, ubicándose en zona de seguridad desde la SE 36 y hasta fin de año (Figura 5).

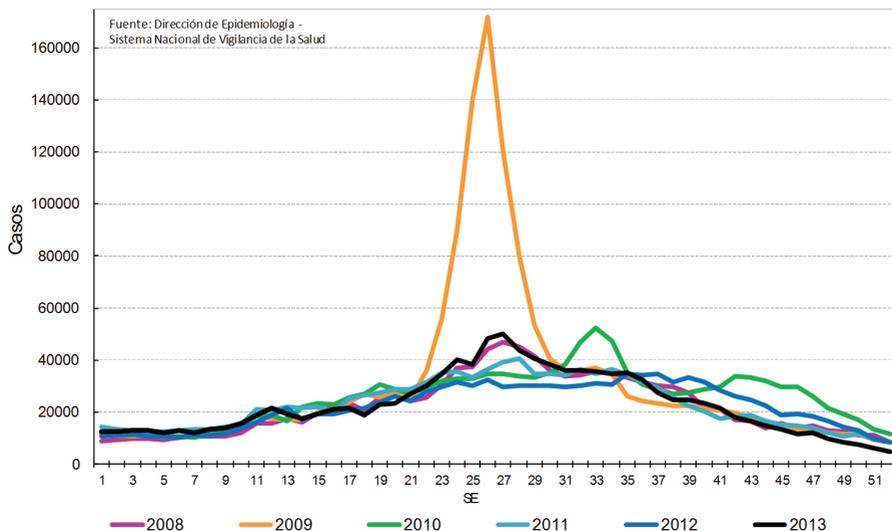
Figura 5. Corredor endémico semanal de ETI - Argentina 2013.



Comparando la curva de ETI de los últimos 5 años excluyendo el año 2009 se observa que la tendencia en la notificación de casos es estable. El año 2009 como consecuencia de la pandemia de Influenza A H1N1, se registró un incremento inusual de casos notificados entre las SE 20 y 32.

En la Figura 6 se muestra la curva de casos de ETI notificados por SE desde el año 2008 al 2013.

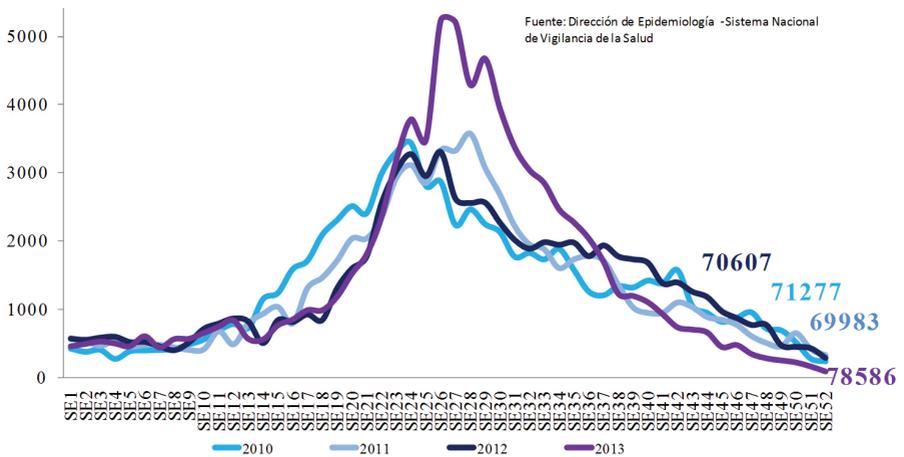
Figura 6. Casos de ETI por semana epidemiológica. Total país. SE 1 a 52 años 2008-2013. Argentina.



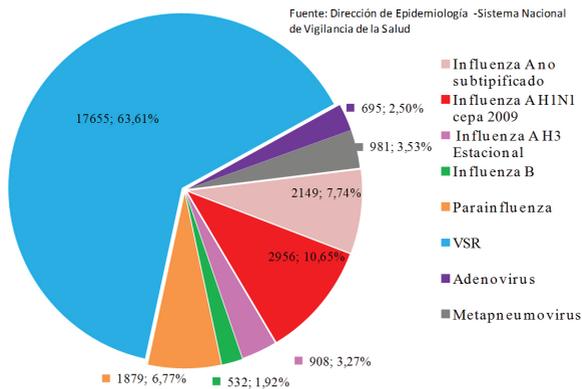
Circulación viral

Desde la SE 1 hasta la SE 52 de 2013 fueron estudiados para virus respiratorios y notificados 78.586 casos de infección respiratoria aguda en todo el país. Se identificaron un total de 27.755 casos con resultados positivos, representando un 35,32% de las muestras estudiadas.

En relación a los últimos 4 años, el 2013 fue el año con mayor número de casos analizados (un 11,27% al promedio de lo estudiado entre 2010 y 2012) (Figura 7).

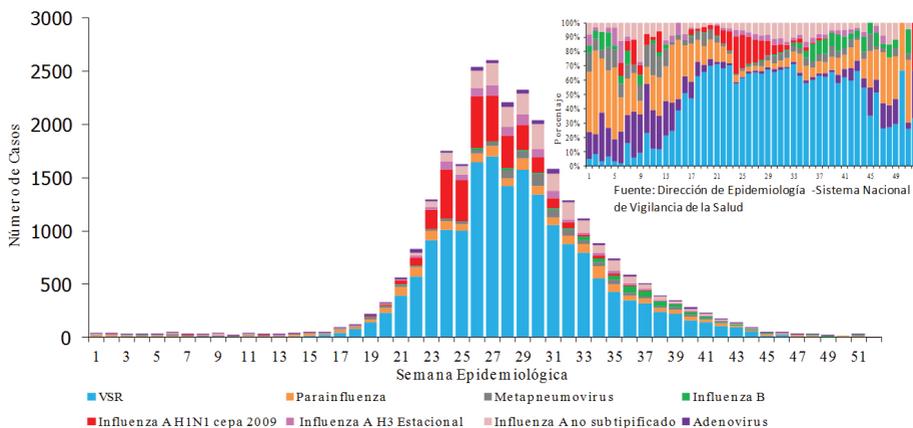
Figura 7. Muestras totales analizadas para virus respiratorios por SE - Argentina 2013.

En términos acumulados, el virus con mayor incidencia fue el sincicial respiratorio (VSR), al que corresponde el 63,61% de los casos positivos, seguido por el conjunto de los virus influenza, que acumulan el 23,58% y parainfluenza, con el 6,77% (Figura 8).

Figura 8. Distribución porcentual de virus respiratorios - Argentina 2013.

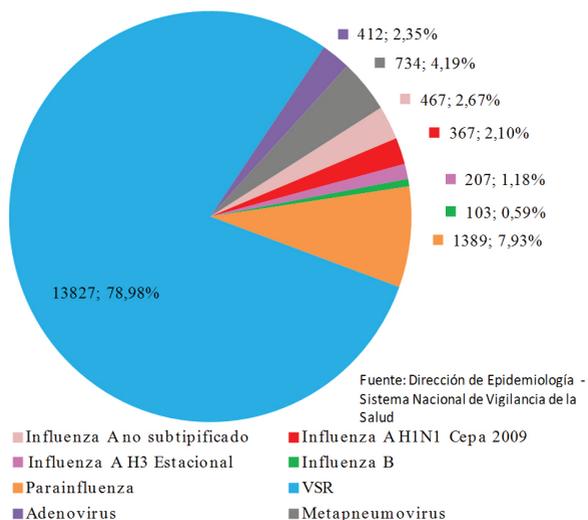
En cuanto a la distribución por SE de los casos positivos para virus respiratorios, durante 2013 se evidencia una curva con comportamiento estacional que concentra el mayor número de casos positivos entre las SE 19 y 43 y el pico en las SE 26 y 27, a expensas del VSR fundamentalmente. En las primeras semanas del año y en las posteriores a la SE 43 se destaca el porcentaje atribuible al virus Parainfluenza (Figura 9).

Figura 9. Distribución virus respiratorios por SE, n=27.555 - Argentina 2013.



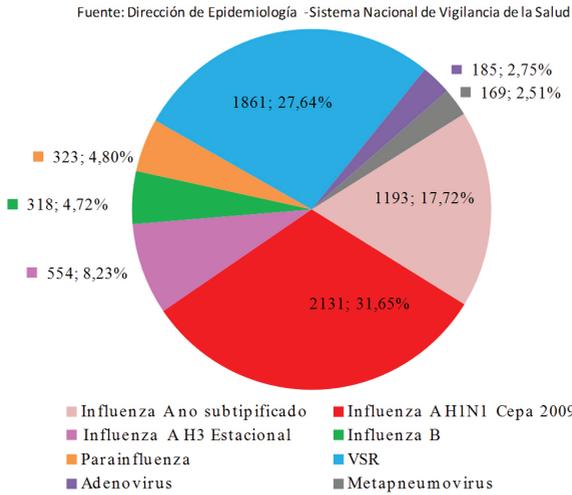
En cuanto al análisis por grupos de edad, el VSR fue identificado en un 78,98% del total de casos positivos en niños menores de dos años, seguido del parainfluenza con el 7,93%. El virus influenza correspondió a menos del 7% de los virus respiratorios identificados (Figura 10).

Figura 10. Distribución de virus respiratorios en menores de 2 años, n= 17.606 de 42.481 muestras estudiadas - Argentina 2013.



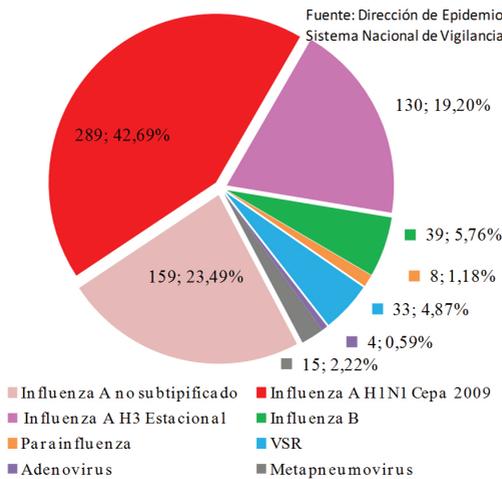
En el grupo de 2 a 64 años, los virus influenza se identificaron en el 62,31%, seguido por el VSR, con el 27,64% de los casos (Figura 11).

Figura 11. Distribución de virus respiratorios de 2 a 64 años, n=6.734 de 22.211 muestras estudiadas - Argentina 2013.



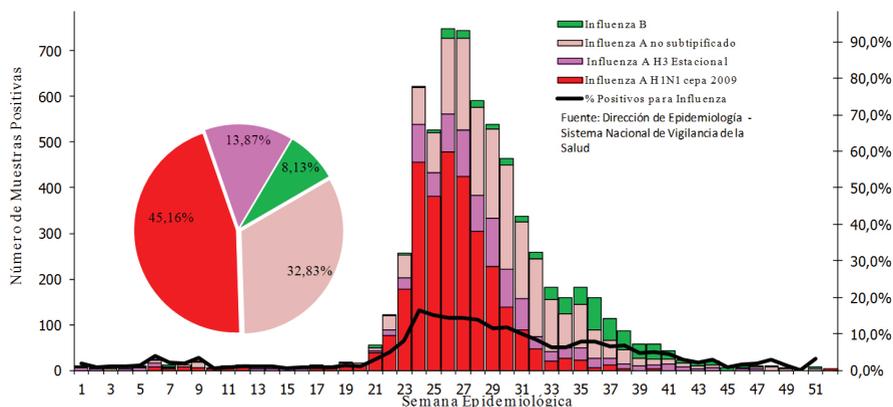
En 2013, el 91,13% de los 677 casos positivos para virus respiratorios identificados en los mayores de 65 años, correspondieron al conjunto de los virus influenza; se estudiaron 2.044 muestras (Figura 12).

Figura 12. Distribución de virus respiratorios en mayores de 65 años - Argentina 2013.



En cuanto a la circulación específica de virus influenza, durante el 2013 se identificaron 6.545 casos, el 91,87% de los cuales correspondieron al tipo A y 8,13%, al B. Durante ese año se registró el mayor número de casos (2.956) de influenza A subtipo H1N1 desde 2009, con un incremento sostenido a partir de la SE 19 que muestra su pico en la SE 26 (Figura 13).

Figura 13. Distribución de virus influenza, n=6.545 - Argentina. SE1.^a a 52.^a de 2013.



Las caracterizaciones genómicas y antigénicas obtenidas localmente coincidieron con las confirmaciones realizadas en los Centros para Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Estados Unidos en un 100%. Las mismas indicaron que las cepas de influenza A circulantes estaban emparentadas con las cepas A/California/07/09 (H1N1)pdm09, virus predominante y A/Victoria/361/11(H3N2). Tanto las cepas de influenza A y la mayoría de las B identificadas se encuentran relacionadas con las cepas incluidas en la fórmula de la vacuna antigripal aplicada en 2013 en nuestro país, cuyos componentes fueron: A/Victoria/361/2011 (H3N2), A/California 07/09 (H1N1) pdm09 y B/Wisconsin/1/10.

Los estudios de susceptibilidad a las drogas antivirales realizados en 1.005 cepas mostraron que 13 cepas de influenza A(H1N1)pdm09 presentaban la mutación H275Y que confiere resistencia a oseltamivir.

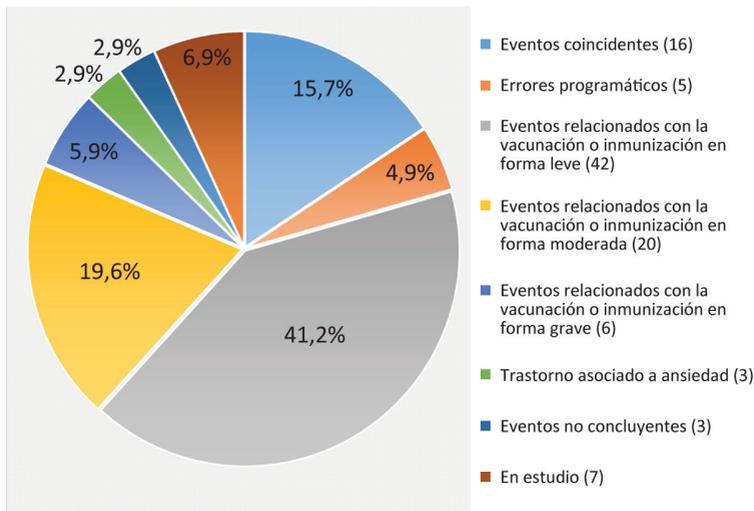
Durante el año 2013 al igual que en los anteriores, las comunicaciones de mortalidad por influenza ocurrieron en personas pertenecientes a grupos de riesgo, no oportunamente vacunados.

SEGURIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL

EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI) DURANTE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL 2013

Durante el 2013 se notificaron 102 ESAVI, sobre un total de 5.505.674 dosis aplicadas de vacuna antigripal, con una tasa de notificación de 1,73 eventos cada 100.000 dosis aplicadas, habiéndose clasificado por la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CONASEVA), como relacionados a la vacuna antigripal y proceso de vacunación 68 eventos, es decir el 66,67% de las notificaciones asociadas a esta vacuna (Figura 14).

Figura 14. Clasificación de ESAVI vacuna antigripal - Argentina 2013.



Fuente: Área Vigilancia, ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación. Datos preliminares 2013.

En 2013, el 41,2% de de las notificaciones de ESAVI asociados a vacuna antigripal, correspondieron a eventos leves. Sólo seis de los 68 eventos fueron graves resultando en una tasa de ESAVI grave de 0,10 por cada 100.000 dosis aplicadas.

Los 6 pacientes con ESAVI graves relacionados a la vacuna fueron hospitalizados y tuvieron recuperación ad integrum. La clínica fue la siguiente:

- 3 casos de convulsión febril
- 1 episodio de convulsión simple tónica afebril
- 1 caso de celulitis en miembro superior (requerimiento de internación para antibioticoterapia endovenosa)
- 1 caso de fiebre y cefalea

Se notificaron 4 ESAVI en embarazadas sobre un total de 375.889 dosis administradas en este grupo. De éstos, tres eventos leves fueron considerados asociados a la vacuna. El cuarto evento, ingresado al sistema como posible Síndrome de Guillain-Barré, fue evaluado con la CONASEVA que determinó que es un evento no concluyente, puesto que la paciente tuvo un estudio de líquido cefalorraquídeo con parámetros fisicoquímicos normales y no se cuenta con electromiograma que acredite anomalías consistentes con el síndrome.

Se notificaron 3 eventos que fueron clasificados como no concluyentes por falta de estudios complementarios que permitieran obtener evidencia para descartar otras patologías o asociar el evento a la vacuna. Siete casos notificados aún permanecen en estudio.

En la Tabla 1 se presentan los datos comparativos del estudio de ESAVI en 2011-2012-2013.

Tabla 1. ESAVI vacuna antigripal, Argentina, 2011-2012-2013.

	2011	2012	2013
Dosis aplicadas	4.936.090	4.442.724	5.505.674
ESAVI notificados	70	44	102
Tasa notificación*	1,41	0,99	1,73
ESAVI relacionados a vacunación o inmunización	51	35	68
Tasa ESAVI relacionados a vacunación o inmunización*	1,03	0,78	1,23
ESAVI 2b grave	7	7	6
Tasa ESAVI grave*	0,14	0,15	0,10
ESAVI en Embarazadas	0	1 (leve)	4
Tasa en embarazadas*	0	0,02	0,07

*Tasas calculadas por cada 100.000 dosis aplicadas

Conclusiones de la vigilancia de ESAVI durante la vacunación antigripal 2013

A partir del año 2010 se observó un aumento en la sensibilización de la notificación de ESAVI, a partir de la vacunación contra Influenza A H1N1.

La investigación de los ESAVI fue adecuada, el sistema de vigilancia fue oportuno y eficiente en la investigación de los casos y en brindar respuesta a situaciones críticas y rumores. El análisis de los eventos demostró un perfil adecuado de seguridad de la vacunación antigripal.

Los eventos graves se encontraron dentro de la frecuencia esperada para la población general y no registraron un aumento de los mismos relacionados a la vacunación.

Se recomienda fuertemente a todos los efectores continuar estimulando la notificación e investigación completa y oportuna de todos los ESAVI, con el objeto de optimizar la calidad de la vigilancia y de la información obtenida. A tal fin, en la página web del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles está disponible el Manual de Vacunación Segura (<http://www.msal.gov.ar/pronacei/images/stories/equipos-salud/manuales-lineamientos/manual-vacunacion-segura-esavi.pdf>) se encuentran los criterios para el estudio de cada evento relevante.

VACUNACIÓN ANTIGRIPAL 2014

PROPÓSITOS

Reducir las complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas ocasionadas por el virus de influenza en la población de riesgo en Argentina.

OBJETIVOS

Lograr coberturas mayores o iguales al 95% en la población objetivo.

Población objetivo

1. **Personal de salud** (vacuna Viraflu®)
2. **Embarazadas y Puérperas:** (vacuna Viraflu®)
 - Embarazadas: en cualquier trimestre de la gestación
 - Puérperas con niños menores de 6 meses de vida que no hubieran recibido la vacuna durante el embarazo

Durante el embarazo, la mujer debe recibir vacuna antigripal en cualquier trimestre de gestación y vacuna triple bacteriana acelular [dTpa] (reemplazando a la vacuna doble adultos).

3. **Niños de 6 a 24 meses de edad** (vacuna Viraflu® Pediátrica o mitad de dosis de Viraflu®)
NO PERDER OPORTUNIDADES DE VACUNACIÓN CON LA VACUNA QUE ESTÉ DISPONIBLE

Las personas con indicación de vacunación antigripal incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación no necesitarán orden médica (personal de salud, niños de 6 a 24 meses, embarazadas y puérperas).

4. **Personas entre los 2 años y hasta los 64 años inclusive** (vacuna Viraflu® o Viraflu® Pediátrica según corresponda) con una o más de las siguientes entidades.

Grupo 1: Enfermedades respiratorias

- a) Enfermedad respiratoria crónica (hernia diafragmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], enfisema congénito, displasia broncopulmonar, traqueostomizados crónicos, bronquiectasias, fibrosis quística, etc.)
- b) Asma moderada y grave

Grupo 2: Enfermedades cardíacas

- a) Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, reemplazo valvular, valvulopatía
- b) Cardiopatías congénitas

Grupo 3: Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (no oncohematológica)

- a) Infección por VIH
- b) Utilización de medicación inmunosupresora o corticoides en altas dosis (mayor a 2 mg/kg/día de metilprednisona o más de 20 mg/día o su equivalente por más de 14 días)
- c) Inmunodeficiencia congénita
- d) Asplenia funcional o anatómica (incluida anemia drepanocítica)
- e) Desnutrición grave

Grupo 4: *Pacientes oncohematológicos y trasplantados*

- a) Tumor de órgano sólido en tratamiento
- b) Enfermedad oncohematológica, hasta seis meses posteriores a la remisión completa
- c) Trasplantados de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos

Grupo 5: *Otros*

- a) Obesos con índice de masa corporal (IMC) mayor a 40
- b) Diabéticos
- c) Personas con insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar a diálisis en los siguientes seis meses
- d) Retraso madurativo grave en menores de 18 años de edad
- e) Síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio y malformaciones congénitas graves
- f) Tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico en menores de 18 años
- g) Convivientes de enfermos oncohematológicos
- h) Convivientes de prematuros menores de 1.500 g.

Los únicos pacientes a los que se les requerirá orden médica para vacunarse son las personas entre 2 y 64 años que tengan factores de riesgo, debiéndose detallar en la misma, el grupo de riesgo al cual pertenece.

- 5) Pacientes mayores o igual de 65 años** (vacuna Fluxvir® -con adyuvante- o vacuna Virafllu®)
NO PERDER OPORTUNIDADES DE VACUNACIÓN CON LA VACUNA QUE ESTÉ DISPONIBLE

En los pacientes mayores de 65 años no se requerirá orden médica para recibir la vacuna antigripal y se aprovechará la oportunidad para aplicar vacuna contra neumococo polisacárida de 23 serotipos si no la hubiera recibido anteriormente o tuviera indicación de segunda dosis (si el intervalo fuera mayor de 5 años).

META

Vacunar al 100% de la población objetivo.

Ámbito: Nacional.

Inicio a partir de marzo. Finalización según situación epidemiológica

Año 2014.

ESTRATEGIAS GENERALES

Para el logro efectivo de los objetivos, las jurisdicciones y niveles de actuación identificarán y/o adecuarán las estrategias y actividades, considerando los siguientes aspectos fundamentales:

- **planificación y programación de la vacunación** a través de un plan estratégico y operativo en el que se defina población objeto, necesidades de insumos y financiamiento, etc.
- **promoción de la vacunación**, en el marco de la articulación, movilización y comunicación. social
- **concertación de alianzas estratégicas y participación comunitaria** para acompañar el proceso de organización, planificación, ejecución y evaluación de la vacunación.
- **seguimiento, supervisión y evaluación**, como mecanismo de control de la gestión de todo el proceso de planificación y ejecución.
- **reconocer la oportunidad** que ofrece la vacunación antigripal por su alta adherencia para completar los esquemas atrasados y mejorar las coberturas.

ACTIVIDADES SEGÚN COMPONENTES

1. CONDUCCIÓN Y COORDINACIÓN

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

En los niveles jurisdiccionales, la conducción de la vacunación la llevará adelante el ministro de salud provincial quien deberá asignar responsabilidades y funciones hacia el nivel de las direcciones de inmunizaciones.

2. PLANIFICACIÓN

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

- El análisis de población objetivo: personal de la salud, embarazadas y puérperas hasta 6 meses postparto, niños menores de dos años de edad, niños mayores de dos años de edad, y adultos menores de 65 años de edad con condiciones especiales y mayores de 65 años.
- La estratificación de las ciudades de mayor concentración poblacional, por barrios para realizar la vacunación en el menor tiempo posible.
- La programación, cronograma y distribución de los preparados inmunobiológicos y otros insumos.
- La definición del **presupuesto**.
- El cronograma del proceso de **supervisión** provincial, departamental y municipal.
- La identificación de la **población de difícil acceso** para abordaje especial.

3. CAPACITACIÓN

La capacitación constituye una de las estrategias más efectivas y multiplica sus beneficios desde la persona capacitada a la institución y para y hacia la comunidad.

Cada responsable provincial deberá asistir a la capacitación en el nivel central **y capacitar, a su vez, a todo el personal a su cargo involucrado**. Asimismo, se deben organizar equipos facilitadores departamentales y municipales para formar a los equipos locales vacunadores.

4. MOVILIZACIÓN Y COMUNICACIÓN SOCIAL

La vacunación antigripal en el Calendario Nacional de Vacunación plantea varios desafíos que deben ser considerados en el diseño e implementación de estrategias y actividades de movilización y comunicación tanto para todos los integrantes del equipo de salud como la población. El primero es planear actividades según la estimación de la demanda posible de vacunación; se deben definir los grupos prioritarios para la acción y comunicar ampliamente quiénes y por qué serán vacunados.

Para enfrentar estos desafíos exitosamente, es necesario desarrollar actividades con objetivos precisos y mensajes que sean consistentes, claros y únicos.

- Conformación de un **comité multidisciplinario** institucional e interinstitucional para la promoción y movilización social en los niveles nacional, departamental y municipal.
- Formulación e implementación de la estrategia de movilización y comunicación social, determinando las acciones a realizar en el área de sensibilización, información y educación.
- Facilitar la participación de todos los actores sociales involucrados y entidades del sector salud en la programación y ejecución de actividades.
- Incentivar la participación activa de la comunidad a fin de motivar la demanda de la vacunación y la difusión horizontal.
- Desarrollar reuniones con medios de comunicación masiva en los niveles nacional, provincial, departamental y municipal, **para presentar objetivos de la vacunación**, para la cobertura adecuada de la información y apoyo en la difusión de mensajes.

- Utilizar el material disponible y/o producir material gráfico y audiovisual para promoción de la vacunación acorde a la realidad local. Adecuar mensajes y materiales utilizados según tipo de audiencia, escenarios y público.
- Gestionar los espacios gratuitos en medios de comunicación -radio y TV- para la participación de autoridades de salud y actores sociales claves en la divulgación de la vacunación.
- Definir las formas para monitorizar e informar sobre el avance en la meta de la población vacunada diaria y semanalmente.

5. ALIANZAS ESTRATÉGICAS

- Organismos oficiales: Ministerios de Educación, Programas Nacionales -p.ej., Maternidad e Infancia, Dirección Nacional de SIDA y ETS. Fuerzas de seguridad.
- Sociedades Científicas: Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica, Asociación Médica Argentina, Sociedad Argentina de Medicina, Federación de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Argentina de Neumonología, Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Reumatología, Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Hematología, Sociedad Argentina de Nutrición y todas las sociedades implicadas en el manejo de pacientes que integren la población objetivo.
- Organizaciones no gubernamentales (ONG) y organizaciones de base comunitaria
- Articulación con el sector privado y la seguridad social
- Organización de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

6. SISTEMA DE INFORMACIÓN

El ingreso de las dosis de vacunas aplicadas al sistema informático brindará información al nivel local, provincial y nacional sobre el avance de meta según grupo a vacunar, permitiendo generar estrategias para captar a la población objetivo con bajas coberturas. Esta información debe ser oportuna por cuanto es fundamental agilizar el circuito de los datos, para ello se recomienda:

- **Capacitación de los equipos en los lineamientos de registro de la información:** establecer un sistema de recolección de datos parciales y finales durante la vacunación (software) a nivel local, municipal, regional, departamental y provincial.
- **Registro de dosis aplicadas en el carné de vacunación/libreta sanitaria** con los datos requeridos como **documentación de la persona vacunada.**
- **Registro de dosis aplicadas en la planilla** con los datos requeridos como documentación para monitorear avances y dar seguimiento a la vacunación. **Las planillas** serán enviadas para su carga en el sistema informático específico o si fuera posible la carga inmediata en el sistema informático.
- **Notificación por el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS)** para la consolidación nacional por jurisdicción será semanal regularmente.
- **Revisión del registro de dosis aplicadas** al fin del día con el supervisor.
- **Participación de todos los niveles en la validación,** consolidación, envío y análisis de la información para los cortes de cobertura de vacunación establecida.
- Realización de **monitoreo de la vacunación** en sus diferentes componentes.
- Producción de **informes de su área de referencia** para tomar decisiones oportunas.
- **Divulgación de resultados finales** entre los participantes: instituciones, profesionales, técnicos y comunidad.

Durante el año 2014, también será posible el registro de las dosis aplicadas en el Registro Federal de vacunación **NomiVac, lo que permitirá** tener la información en tiempo real. En aquellos sitios donde se cuente con los recursos técnicos para realizarlo la vacunación se monitoreará por esta vía. En los demás, la carga será diferida.

En la versión papel las dosis aplicadas se registrarán en forma nominal y según grupo:

- Niños de 6 a 24 meses de edad (especificando edad y número de dosis)
- Personal de salud
- Personal esencial
- Embarazadas
- Puérperas
- Personas entre los 2 años y hasta los 64 años con factores de riesgo sin especificar cuál (con orden médica)
- Personas mayores de 65 años

7. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Para el análisis de la situación epidemiológica se utilizan como fuentes de información, para los datos de vigilancia, los casos notificados en el SNVS para la vigilancia clínica (C2) y para la vigilancia Laboratorial (SIVILA).

8. VIGILANCIA DE ESAVI

Es imprescindible el monitoreo de los eventos adversos graves secundarios a la aplicación de vacunas y su documentación e investigación (Ver Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización [ESAVI] y Lineamientos de Vacunación Segura).

- Aplicación con técnica estéril, en sitio y vía correctos
- Utilización de elementos estériles y ambientes con condiciones adecuadas de higiene
- Programación, distribución y utilización de insumos descartables de acuerdo a la población a vacunar en brigadas, puestos fijos y puestos móviles, para eliminar de manera segura los elementos utilizados en la vacunación

9. MONITORIZACIÓN, SUPERVISIÓN Y EVALUACIÓN

Monitorización

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

Supervisión

- Organización de equipos de supervisión en los niveles nacional, provincial, departamental y municipal, para revisión y capacitación
- Ejecución del cronograma de la supervisión según etapas (organización, programación, ejecución) de la vacunación con los equipos locales
- Consideración de los elementos claves de la supervisión, organización y programación, capacitación del personal, disponibilidad y conservación de la vacuna, recursos humanos, físicos y presupuestarios, sistema de información, comunicación, abogacía y participación social, técnica de aplicación de la vacuna y registro de dosis aplicadas.

Evaluación

- Cada provincia, región sanitaria, departamento de salud y municipio deberá utilizar los indicadores propuestos por inmunizaciones los cuales deberá incorporar al informe provincial.
- Preparación de informe escrito de los logros de la vacunación.
- Preparación y realización de evaluación provincial, regional y departamental de la vacunación.

AGENTES INMUNIZANTES PARA INFLUENZA (GRIPE) VACUNA ANTIGRIPAL 2014

1. Virafllu®

Una dosis (0,5mL) contiene:

Ingredientes activos: antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivados con formaldehído a partir de las siguientes cepas:

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181)
15 microgramos HA*;
- A/Texas/50/2012 (H3N2) (cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223)
15 microgramos HA*;
- B/Massachusetts/2/2012 (cepa análoga: B/Massachusetts/2/2012, cepa natural)
15 microgramos HA*;

*hemaglutinina viral

Excipientes: Cloruro de sodio 4,00 mg, cloruro de potasio 0,1 mg, fosfato de potasio dihidrogenado 0,1 mg, fosfato disódico dihidratado 0,66 mg, cloruro de magnesio 0,05 mg, cloruro de calcio 0,06 mg, agua para inyectables c.s.p 0,50 mL.

2. Virafllu® Pediátrica

Una dosis (0,25 mL) contiene:

Ingredientes activos: antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivados con formaldehído a partir de las siguientes cepas:

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181)
7,5 microgramos HA*;
- A/Texas/50/2012 (H3N2) (cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223)
7,5 microgramos HA*;
- B/Massachusetts/2/2012 (cepa análoga: B/Massachusetts/2/2012, cepa natural)
7,5 microgramos HA*;

*hemaglutinina viral

Excipientes: Cloruro de sodio 2,00 mg, cloruro de potasio 0,05 mg, fosfato de potasio dihidrogenado 0,05 mg, fosfato disódico dihidratado 0,33 mg, cloruro de magnesio 0,025 mg, cloruro de calcio 0,03 mg, agua para inyectables c.s.p 0,25 mL.

Forma farmacéutica

Suspensión inyectable por vía intramuscular o subcutánea profunda.

La vacuna se presenta en forma de líquido transparente.

Presentaciones

Virafllu®: jeringas prellenadas monodosis de 0,5 mL.

Virafllu® Pediátrica: jeringas prellenadas monodosis de 0,25 mL.

Instrucciones de uso y manipulación

Se debe permitir que Virafllu® / Virafllu® Pediátrica alcance temperatura ambiente antes de usar. Agitar antes de usar. Después de agitar, la apariencia normal de Virafllu® / Virafllu® Pediátrica es la de un líquido transparente. Inspeccionar visualmente el contenido de cada jeringa prellenada de Virafllu® / Virafllu® Pediátrica para detectar partículas o decoloración antes de la administración; si la suspensión y el recipiente lo permiten. **Si se observara alguna de estas condiciones, no usar el contenido.**

Se puede utilizar para su aplicación pediátrica media dosis de virafllu de adultos. Si va a administrarse media dosis (0,25 ml) de Virafllu®, deseche la otra mitad del volumen (hasta la marca indicada en el cuerpo de la jeringa) antes de la inyección.

Volcar el resto sobre solución de lavandina al 5%, dejar en contacto al menos 10 minutos, por cada mL de vacuna debe utilizarse 5 mL de solución. Ejemplo: 1 mL de solución de lavandina por 0,25 mL de vacuna antigripal.

3. Fluxvir® (vacuna antigripal con adyuvante)

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Ingredientes activos: Antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181)
15 microgramos de HA*;
- A/Texas/50/2012 (H3N2) (cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223)
15 microgramos de HA*;
- B/Massachusetts/2/2012 (cepa análoga: B/Massachusetts/2/2012, cepa natural)
15 microgramos de HA*.

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo, preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg; agua para inyectables.

Excipientes: cloruro de sodio 4,00 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato de potasio dihidrogenado 0,10 mg; fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,66 mg; cloruro de magnesio hexahidratado 0,05 mg; cloruro de calcio dihidratado 0,06 mg; agua para inyectables c.s.p. 0,5 mL.

Forma farmacéutica

Suspensión inyectable por vía intramuscular.

La vacuna se presenta como una suspensión blanquecina.

Presentaciones

Fluxvir®: jeringas prellenadas monodosis de 0,5 mL.

Características farmacológicas/propiedades

La seroprotección se obtiene generalmente en 2 a 3 semanas. La duración de la inmunidad después de la vacunación a las cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas a las cepas contenidas en la vacuna varía, pero usualmente es de 6 a 12 meses.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos comparativos de eficacia, la respuesta de anticuerpos a Fluxvir® es superior a la que se logra con otras vacunas que carecen de adyuvante, y es más pronunciada para los antígenos de la influenza B y A/H3N2.

Esta respuesta aumentada se ha observado particularmente en adultos mayores con títulos pre-vacunación bajos y/o con enfermedades subyacentes (diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias), quienes por otra parte tienen mayor riesgo de complicaciones por la influenza. Se ha observado un perfil de inmunogenicidad similar después de una segunda y tercera vacunación con Fluxvir®. Después de la inmunización con Fluxvir® se genera una respuesta significativa de anticuerpos contra cepas heterovariantes, antigénicamente distintas de las incluidas en la vacuna.

Instrucciones de uso y manipulación

Se debe permitir que Fluxvir® alcance temperatura ambiente antes de usar.

Agitar suavemente antes de usar. Después de agitar, la apariencia normal de Fluxvir® es una suspensión blanca lechosa.

Inspeccionar el contenido de cada jeringa prellenada de Fluxvir® para detectar partículas o decoloración antes de la administración. **Si se observara alguna de estas condiciones, no usar el contenido.**

Administración simultánea con otras vacunas

No existe contraindicación a la aplicación simultánea o con cualquier intervalo de tiempo, entre ésta y otras vacunas, aplicadas en sitios diferentes.

No aplicar las vacunas en forma simultánea es una oportunidad perdida e implica el riesgo de contraer la enfermedad contra la que no se está inmunizando.

Conservación y presentación

Se debe mantener entre 2 y 8 °C hasta su aplicación. NO EXPONER A TEMPERATURAS INFERIORES A 2°C.

INDICACIONES: DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES

A partir de los seis meses de vida y hasta los ocho años, inclusive, se deberán administrar **dos dosis** con un intervalo mínimo de cuatro semanas, si no hubieran recibido anteriormente al menos dos dosis de vacuna antigripal desde el año 2010. En la Tabla 1 se presenta el esquema recomendado de vacunación antigripal 2014.

Tabla 1. Esquema de vacunación antigripal 2014.

Grupo de edad	Dosis	Nº de dosis
6 a 24 meses	0,25 mL	1 ó 2*
25 a 35 meses con factores de riesgo	0,25 mL	1 ó 2*
36 meses a 8 años (inclusive) con factores de riesgo	0,5 mL	1 ó 2*
9 a 64 años (inclusive) con factores de riesgo	0,5 mL	1
Mayores de 65 años	0,5 mL	1

*Los niños entre 6 meses y 8 años inclusive deberán recibir **dos dosis** de vacuna antigripal, con un intervalo mínimo de cuatro semanas, excepto los que **hubieran recibido dos dosis** de vacuna antigripal desde el año 2010, (con cepa **Influenza A/California/7/2009 (H1N1)-like**), en cuyo caso basta con **una dosis**.

En los pacientes mayores de 65 años no se requerirá orden médica para recibir la vacuna antigripal y se aprovechará la oportunidad para aplicar vacuna contra neumococo polisacárida de 23 serotipos si correspondiese.

ACCIONES

Las acciones recomendadas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Acciones recomendadas para la vacunación antigripal.

POBLACIÓN	ACCIONES
Personal de salud	Aplicar una dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal
Embarazadas	Aplicar una dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal en cualquier momento de la gestación.
Puérperas hasta los seis meses posparto	Aplicar una dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal, si no han sido vacunadas durante el embarazo.
Niños y niñas de 6 a 24 meses inclusive	Aplicar dos dosis de 0,25 mL de vacuna antigripal 2014. Los menores de 24 meses que hubieran recibido al menos dos dosis de vacuna antigripal años previos, deberán recibir una dosis.
Niños y niñas entre 25 a 35 meses inclusive con factores de riesgo	Aplicar dos dosis de 0,25 mL de vacuna antigripal 2014. Los niños entre 25 a 35 meses que hubieran recibido al menos dos dosis de vacuna antigripal años previos, deberán recibir una dosis.
Niños y niñas mayores de 36 meses a 8 años inclusive, con factores de riesgo	Aplicar dos dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal 2014. Los niños entre 36 meses y 8 años inclusive que hubieran recibido al menos dos dosis de vacuna antigripal desde el año 2010, deberán recibir una dosis.
Niños y adultos de 9 años a 64 años inclusive con factores de riesgo	Se aplicará una dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal.
Adultos mayores o igual de 65 años de edad	Se aplicará una dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal

El intervalo mínimo entre primera y segunda dosis es de cuatro (4) semanas. Se destaca la importancia de iniciar tempranamente la vacunación (óptimo, a comienzos de marzo).

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Vacunación antigripal de las mujeres durante el embarazo y en huéspedes especiales

Las embarazadas y los pacientes con factores de riesgo, como por ejemplo aquellos con enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas, los inmunocomprometidos, los obesos, son especialmente vulnerables a presentar complicaciones como consecuencia de la infección.

Las embarazadas presentan mayor riesgo de enfermedad grave y muerte y de tener complicaciones como muerte fetal, neonatal, parto prematuro y bajo peso del recién nacido.

La transferencia de anticuerpos al recién nacido por la madre vacunada durante el embarazo le brindaría protección durante los primeros meses de vida. La vacunación antigripal en el embarazo brinda protección a la madre y al recién nacido.

Es indispensable ofrecer las vacunas necesarias a la gestante y a los pacientes con factores de riesgo en todas las consultas al sistema de salud, evitando perder oportunidades para la protección.

Lactancia

Se puede vacunar a las mujeres que estén amamantando.

Contraindicaciones

Absolutas

No vacunar

Reacción alérgica grave (anafilaxia) posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna (por ejemplo: huevos, proteínas de pollo, sulfato de neomicina y kanamicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y polisorbato 80).

Precauciones (evaluar riesgo-beneficio)

Enfermedad aguda grave con fiebre: esperar y citar para vacunar a corto plazo.

Falsas contraindicaciones - Puede aplicarse la vacuna

NO PERDER OPORTUNIDAD DE VACUNACION

- Conviviente de paciente inmunosuprimido
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Intolerancia al huevo o antecedente de reacción alérgica no anafiláctica al huevo
- Tratamiento con antibióticos o convalecencia de enfermedad leve
- Tratamiento con corticoides
- Enfermedad aguda benigna: rinitis, catarro, tos, diarrea
- Embarazo - Lactancia

TÉCNICA DE APLICACIÓN

EQUIPO Y MATERIAL

- Termo y paquetes fríos
- Vacuna en el termo a temperatura adecuada (+2 a +8o C)
- Algodón y material de limpieza de la piel, agua segura, agua destilada o solución fisiológica
- Dispositivo para desechar materiales (bolsas rojas, descartadores)
- Carnets de vacunación
- Planillas de registro diarios con instructivo
- Material informativo para el público

Lugar de aplicación:

Región anterolateral (externa) del muslo (niños menores de 2 años) o parte superior del brazo (músculo deltoideo) según edad, Figuras 1 y 2.

UTILIZAR ALCOHOL EN GEL O LAVARSE LAS MANOS ANTES DEL PROCEDIMIENTO.

Figura 1. Área para la vacunación en la región deltoidea.



Figura 2. Área para la vacunación en la zona anterolateral externa del muslo.



Procedimiento:

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

Limpie el tercio medio del músculo con algodón humedecido en agua destilada, o solución antiséptica. Fijar la masa muscular. Aplicar la vacuna por vía intramuscular en ángulo de 90° o SC profunda. Extraer la aguja y presionar con el algodón sin masajear.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo a las normas legales vigentes.

CADENA DE FRÍO Y VACUNACIÓN SEGURA

- Mantener la vacuna a temperatura adecuada (2 a 8oC)
- No exponer la vacuna a la luz solar
- **Evitar que la vacuna se congele:** antes de preparar la conservadora se debe realizar el acondicionamiento de los paquetes fríos (no deben tener escarcha por encima)
- **Verificar esto antes de armar la conservadora o termo.** Considerar que los paquetes fríos pueden exponer a las vacunas a temperaturas inferiores a 2°C, lo cual no es adecuado.

- Mantener el termo a la sombra y en el lugar más fresco posible
- Al terminar la jornada: vaciar, lavar y secar el termo

Descarte de materiales:

- Descartar las jeringas y agujas en descartadores para cortopunzantes apropiados
- No tapar la aguja antes de descartarla ni separarla de la jeringa
- Disponer de los residuos en forma apropiada, como residuo patológico

Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)

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

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

Las recomendaciones para que la vacunación sea segura se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones para la vacunación segura.

Lea atentamente los prospectos para conocer la vacuna a aplicar	Reconstituya las vacunas con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas
Revise la fecha de vencimiento, el lugar indicado de inyección y vía de administración en cada vacuna	Conserve la cadena de frío, no guarde las vacunas con otros medicamentos, sustancias u objetos dentro de las heladeras
Utilice los insumos apropiados para la vacunación	Verifique las reacciones después de 30 minutos de la aplicación de la vacuna
No mezcle diferentes vacunas en una misma jeringa	Informe sobre los efectos posibles después de la vacunación
Descarte de modo apropiado todos los elementos usados en la vacunación	Informe todos los hechos no frecuentes por ficha de notificación

SEGURIDAD DE LA VACUNA ANTIGRIPIAL

Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Los efectos indeseables han sido clasificados en base a la frecuencia.

Frecuentes: cefalea, sudoración, mialgias y artralgias, fiebre, malestar, escalofríos, fatiga, reacciones locales: enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis, induración.

Estas reacciones habitualmente desaparecen tras uno o dos días, sin necesidad de tratamiento.

Reacciones adversas post-comercialización

Han sido comunicadas: trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria, reacciones alérgicas (prurito, urticaria con o sin angioedema), náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea, angioedema, hasta shock anafiláctico en raras oportunidades.

Las manifestaciones neurológicas descritas son: neuralgia, parestesias, convulsiones, encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

También ha sido informada la ocurrencia de vasculitis, raramente asociada a compromiso renal transitorio.

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.

ESAVI

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

ES FUNDAMENTAL LA NOTIFICACIÓN DE LOS MISMOS, COMO ASÍ LA INVESTIGACIÓN OPORTUNA DE LOS ESAVI GRAVES.

Definición

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.**

Clasificación

Por su gravedad

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

A partir del año 2013 se utiliza una nueva clasificación de ESAVI de la OMS/OPS según su relación causal:

- **Evento coincidente**: Cuando el evento definitivamente no está relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).
- **Reacción relacionada a la vacuna**. El ESAVI está relacionado con una o más de las propiedades inherentes de la vacuna. Ejemplo: Inflamación (edema) extensa en la extremidad post vacunación con DTP.
- **Reacción relacionada con un error en la inmunización**: El ESAVI es causado por una manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y por lo tanto, es prevenible por naturaleza. Ejemplo: transmisión de infección por un vial contaminado.
- **Reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna**: El ESAVI está relacionado con uno o más defectos en la calidad del producto de vacuna incluyendo su dispositivo de administración tal y como fue provisto por el fabricante. Ejemplo: Si el fabricante no inactiva completamente un lote de vacuna antipoliomielítica inactivada, se podrían producir casos de poliomielitis paralítica.

- **Reacción relacionada con la ansiedad por la vacunación.** El ESAVI se produce debido a la ansiedad respecto al acto de la vacunación en sí. Ejemplo: síncope vasovagal en adolescentes después de la vacunación.
- Evento no concluyente: cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología del evento.

Los errores programáticos se deben detectar y notificar ya que son un indicador de funcionamiento del programa y representan una oportunidad para fortalecer las acciones de capacitación (Figura 3).

Figura 3. Clasificación de errores programáticos en inmunización.



¿QUÉ ESAVI SE NOTIFICA?

TODOS los ESAVI se notifican.

¿QUÉ ESAVI SE INVESTIGA?

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

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

ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN

Evaluación inicial

El primer paso es verificar la información. Tan pronto se conozca que se trata de un ESAVI, el personal de salud comunicará al propio paciente, al familiar responsable en caso de adulto o al padre o tutor en caso de pacientes pediátricos, que la vacunación es inocua, infundiéndoles confianza y explicándoles que puede haber eventos simultáneos no necesariamente provocados por la vacuna. Si el caso se encuentra en una de las categorías antes mencionadas, se realizarán todos los pasos de la investigación con apoyo del ámbito central.

Notificación

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.

Ministerio de Salud de la Nación

Correo: Av. 9 de Julio 1925(C1073ABA)

Tel: 4379-9043 int.4830/4810

Fax: 4379-9000 int.4806

E-mail: vacunas@msal.gov.ar

Ficha de notificación de ESAVI disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/ficha-esavi-1.pdf>

ANMAT

Av. de Mayo 869, piso 11.CP1084 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel:(011)4340-0800 int. 1166

Fax: (011)4340-0866

E-mail: snfvg@anmat.gov.ar

Internet: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg/esavi_web/esavi.htm

Investigación

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

EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Anafilaxia

LA ANAFILAXIA POST VACUNACIÓN ES MUY RARA, CON UNA TASA DE 1 - 10/1.000.000 DOSIS APLICADAS Y SE PRESENTA EN LA PRIMERA HORA POST VACUNACIÓN.

Pueden observarse reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria, edema angioneurótico, asma alérgica y anafilaxia general), después de la administración de la vacuna contra la Influenza. En general, se considera que estas reacciones son el resultado de la hipersensibilidad al contenido residual de la proteína del huevo en la vacuna. La mayoría de las personas alérgicas al huevo pueden ser vacunadas con seguridad.

Tiempo post inmunización

Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia se describen por lo general con un inicio en segundos a minutos post-vacunación. En la mayoría de los casos, los síntomas podrían presentarse hasta las doce horas después de la exposición.

Alergia al huevo

Episodios de alergia grave y anafilaxia pueden producirse como respuesta a alguno de los componentes de la vacuna antigripal, pero estos eventos son raros. Todas las vacunas actualmente disponibles son preparadas por inoculación en huevos de pollo. Las recomendaciones del Comité Asesor de Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices) para la vacunación 2012-2013 son:

1. Personas con antecedentes de alergia al huevo que experimentaron solamente urticaria deberán recibir la vacuna antigripal disponible según las siguientes consideraciones de seguridad adicionales:
 - a. La vacuna deberá ser administrada por personal de salud familiarizado con manifestaciones potenciales de alergia.
 - b. la persona que reciba la vacuna deberá permanecer en observación por al menos 30 minutos.

No son necesarias otras medidas, tales como dosis separadas, aplicación en dos etapas o pruebas cutáneas.
2. Personas con antecedentes de reacciones como angioedema, distrés respiratorio, vómitos recurrentes o que requirieron el tratamiento con adrenalina, especialmente si ocurrió inmediatamente después o en un corto lapso (minutos a horas) de la exposición al huevo, tendrán mayor probabilidad de presentar reacción anafiláctica. Estas personas deberán aplicarse la vacuna en un centro de derivación apto para el tratamiento de la anafilaxia.
3. En todos los vacunatorios públicos y privados se debe disponer de los insumos requeridos para tratar los casos de anafilaxia, así como personal capacitado en la asistencia
4. Diferenciar la intolerancia de la alergia al huevo: las personas que pueden comer huevo cocinado es improbable que presenten alergia. Las personas alérgicas habitualmente toleran el huevo en productos horneados. La tolerancia al huevo no excluye la alergia. La alergia al huevo se confirmará según la historia clínica y el dosaje de anticuerpos IgE contra la proteína del huevo.
5. El antecedente de reacción alérgica grave posterior a una dosis de vacuna antigripal aplicada con anterioridad, independiente del componente sospechado de ser el responsable de la reacción, contraíndica la aplicación futura de la vacuna antigripal.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica aguda relativamente rara (ocurren anualmente entre 1 y 2 casos por cada 100.000 personas), en el cual el diagnóstico etiológico es dificultoso.

No obstante, se ha encontrado asociación causal con ciertas enfermedades infecciosas, como la enfermedad diarreica aguda por *Campylobacter jejuni* (1 caso de SGB por cada 3.000 infecciones confirmadas por *Campylobacter jejuni*).

Se ha relacionado también un aumento leve en la incidencia de SGB con la administración de vacuna antigripal, si bien con la evidencia actual no se ha podido demostrar una asociación causal.

ANEXOS

ANEXO I: ANAFILAXIA

Definición

Es un síndrome clínico que se caracteriza por

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

La sola presencia de alergia cutánea no define anafilaxia.

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

Características

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

Prevención

- Realizar cuidadosa anamnesis dirigida sobre posibles antecedentes de alergias antes de aplicar la vacuna. Recordar que las alergias leves no son contraindicación para la vacunación.
- Mantener en control a cada paciente 30 minutos luego de la administración de la vacuna.

Todos los vacunatorios deben estar provistos de un equipo para el tratamiento de anafilaxia.

Es recomendable que los pacientes con antecedentes de reacciones graves reciban las dosis posteriores de vacuna en un centro hospitalario, con supervisión del médico.

Clínica

Las manifestaciones clínicas pueden ser

- Inmediatas: comienzo en minutos hasta una hora
- Tardías: comienzo entre cuatro a ocho horas

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

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico.

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

CRITERIO 1 Inicio súbito (minutos a pocas horas), con afectación de piel y mucosas y al menos uno de los siguientes síntomas:	A. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia)
	B. Disminución de la tensión arterial sistólica o síntomas asociados de hipoperfusión (síncope, hipotonía, incontinencia)
CRITERIO 2 Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición al alérgeno:	A. Afectación de piel y mucosas (urticaria, enrojecimiento, prurito, angioedema)
	B. Compromiso respiratorio
	C. Disminución de la tensión arterial sistólica o síntomas asociados a hipoperfusión
	D. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos)
CRITERIO 3 Disminución de la tensión arterial después de la exposición	A. Lactantes de 1 mes a 12 meses: tensión arterial < 70 mm Hg.
	B. Niños de 1 a 10 años: tensión arterial < (70 mmHg + [edad en años x 2]).
	C. Niños > 11 años: tensión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso 30 % de su tensión basal

Para el diagnóstico diferencial

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

Tratamiento

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

- ADRENALINA por vía intramuscular (IM): ES EL PILAR DEL TRATAMIENTO Y SE DEBE ADMINISTRAR DE INMEDIATO. EL RETRASO EN SU ADMINISTRACIÓN EMPEORA EL PRONÓSTICO.

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

Lugar de administración: región anterolateral del muslo.

En anafilaxia refractaria a dosis múltiples o en shock profundo se debe trasladar al paciente a un hospital de alta complejidad para la administración de adrenalina por vía intravenosa (IV).

- **ANTIISTAMÍNICOS:** Son eficaces para la urticaria y/o angioedema, pero **no controlan los síntomas** de anafilaxia. No administrarlos como primera línea. Sin embargo, deberán indicarse después del episodio para prevenir recurrencias.
- **CORTICOSTEROIDES:** la administración temprana después de la adrenalina y del antihistamínico ayuda a prevenir la recurrencia de los síntomas y la fase tardía. Se deben administrar durante tres a cuatro días.
- **OXÍGENO:** se administra a los pacientes con cianosis, disnea o sibilancias.
- **DROGAS BRONCODILATADORAS:** habitualmente, la adrenalina alivia la presencia de broncoespasmo. Sin embargo, cuando este fármaco no es suficiente para mejorarlo, se puede nebulizar con salbutamol.

Errores más comunes en el tratamiento y prevención de la anafilaxia

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

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

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Vigilancia de infecciones respiratorias agudas. Boletín Integrado de Vigilancia de la Salud 2014;200:19-43. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin%20Integrado%20De%20Vigilancia%20N200-SE52.pdf>
2. Thompson MG; Li DK; Shifflett P; Sokolow LZ; Ferber JR; Kurosky S; Bozeman S; Reynolds SB; Odouli R; Henninger ML; Kauffman TL; Avalos LA; Ball S; Williams JL; Irving SA; Shay DK; Naleway AL; Pregnancy and Influenza Project Workgroup. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(4):449-57
3. Ahmed F, Lindley M, Allred N, Weinbaun N, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis.* 2014 Jan;58(1):50-7
4. Lineamientos Técnicos y Manual del vacunador. Vacunación Antigripal Argentina 2013. Ministerio de Salud de la Nación. 2013
5. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 ; 62(7)
6. Lin SY, Wu ET, Lin CH, Shyu MK, Lee CN. The safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination: a study of maternal-cord blood pairs in Taiwan. *PLoS One.* 2013 Jun 6;8(6)
7. Beyer W, McElhaneyb J, Smith D, Monto A, Nguyen-Van-Tamf J, Osterhaus A. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine.* 2013;31(50):6030-3
8. Villa M, Black S, Groth N, Rothman KJ, Apolone G, Weiss NS, Aquino I, Boldori L, Caramaschi F, Gattinoni A, Malchiodi G, Crucitti A, Della Cioppa G, Scarpini E, Mavilio D, Mannino S. Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2013 Oct 1;178(7):1139-45
9. Lineamientos Técnicos y Manual del vacunador. Vacunación Antigripal Argentina 2012. Ministerio de Salud de la Nación. 2012
10. Vaccines against influenza WHO position paper November 2012. *WER Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87(47): 461-476
11. OMS. Hojas de información de la OMS sobre las tasas de reacciones a las vacunas. *Bol Inmuni OPS* 2012; XXXIV (4):1. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/es/index.html
12. Jefferson T. y col. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Library* 2012, 8:1-214.
13. Lineamientos Técnicos y Manual del vacunador. Campaña Nacional de Vacunación Antigripal Argentina 2011. Ministerio de Salud de la Nación. 2011
14. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 ;60(RR-7):1-45.
15. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, Baehner F, Borkowski A, Tsai TF, Clemens R. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children. *N Engl J Med* 2011;365(15): 1406-16.
16. Sato N, Watanabe K, Ohta K, Tanaka H. Acute Transverse Myelitis and Acute Motor Axonal Neuropathy Developed after Vaccinations against Seasonal and 2009 A/H1N1 Influenza. *Intern Med* 2011; 50: 503-507.

17. Korn-Lubetzki I, Dano M, Raveh D. H1N1 vaccine-related acute transverse myelitis. *Isr Med Assoc J* 2011;13(4):249-50.
18. Arcondo MF, Wachs A, Zylberman M. Mielitis transversa relacionada con la vacunación anti-influenza A (H1N1). *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71: 161-164
19. Gui L, Chen K, Zhang Y. Acute transverse myelitis following vaccination against H1N1 influenza: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(3):312-4
20. Song JY, Cheong HJ, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Chung MH, Kim YR, Jung SI, Park KH, Kim TH, Uh ST, Kim WJ. Immunogenicity and safety of trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, double-blind, multi-center, phase 3 clinical trial in a vaccine-limited country. *J Korean Med Sci* 2011;26(2):191-5.
21. Docampo J, Mariluis C, Castillo M, Bruno C, Morales C. Mielitis transversa asociada a vacunación antigripal. *Neurorradiología (Buenos Aires)* 2011; 75 (1): 14-18
22. Ministerio de Salud de la Nación. Campaña Nacional de Vacunación para el nuevo virus de Influenza A H1N1 2010. Manual del Vacunador.
23. Ministerio de Salud de la Nación. Campaña Nacional de Vacunación para el nuevo virus de Influenza A H1N1 2010. Lineamientos Técnicos.
24. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51(12):1355-61.
25. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, Guh A, Haber P, Destefano F, Vellozzi C. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ;204(2):146.e1-7.
26. Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy--a retrospective analysis. *Vaccine* 2010;28(7):1877-80.
27. Kelso J y col. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):800-2.
28. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81
29. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balsler J, Bouveret N, Fries L, Treanor JJ. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infect Dis* 2010;10:71.
30. Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):459-64.
31. Eisen DP, McBryde ES. Avoiding Guillan-Barré Syndrome following swine origin pandemic H1N1 2009 influenza vaccination. *J Infect Dis* 2009;200(10):1627-8.
32. Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JS, Warner JO. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009;339:b3680. doi: 10.1136/bmj.b3680
33. Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy?. *Vaccine* 2009;27(35):4754-70.
34. Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, Assi TM, Lee BY. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2009;49(12):1784-92.

35. Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, Icardi G, Gasparini R, Crovari P. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008;26(12):1525-9.
36. Talbot HK, Keitel W, Cate TR, Treanor J, Campbell J, Brady RC, Graham I, Dekker CL, Ho D, Winokur P, Walter E, Bennet J, Formica N, Hartel G, Skeljo M, Edwards KM. Immunogenicity, safety and consistency of new trivalent inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 2008;26(32):4057-61.
37. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, Vidal DG. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalizations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007;25(42):7313-21.
38. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, de Souza Brito G, Heining U, Imoukhuede B, Khamesipour A, Erlewyn-Lajeunesse M, Martin S, Mäkelä M, Nell P, Pool V, Simpson N; Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675-84.
39. Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003;49(3):177-84.
40. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19(17-19):2673-80

