

# Eventos Adversos Asociados a la Vacunación de Niños Cubanos, 1999–2008

Dra. Belkys M. Galindo MSc, Damarys Concepción, Dr. Miguel A. Galindo, Dr. Antonio Pérez DrC, Dr. Jesús Saiz MSc

Traducción del artículo publicado en la revista *MEDICC Review* (January 2012, Vol. 14, No. 1). El original está disponible en inglés en <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=19&id=237&a=va>

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** Cuba tiene implementado un efectivo Programa Nacional de Inmunización desde 1962. El programa, dirigido principalmente a los niños, incluye 11 vacunas (8 de producción nacional) que protegen contra 13 enfermedades. En 1999, Cuba comenzó un programa de vigilancia de eventos adversos para monitorizar y evaluar la seguridad del programa de inmunización, los procedimientos de vacunación, y los productos utilizados.

**OBJETIVO** Describir los eventos adversos asociados a la vacunación de niños de menos de 16 años, notificados en Cuba entre los años 1999–2008.

**MÉTODOS** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los eventos adversos comunicados después de una vacunación, desde enero de 1999 hasta diciembre de 2008. Las variables utilizadas fueron: año, número de eventos adversos, provincia, tipo de vacuna, tipo y gravedad de los eventos adversos (leves y comunes, raros, severos), errores en el programa de vacunación, número de fallecidos y resultados finales de la investigación de los eventos severos. Se calcularon los porcentajes y las tasas por dosis aplicadas. Las tasas de eventos adversos se calcularon por 100,000 dosis aplicadas y según el porcentaje de efectos individuales entre los eventos comunicados.

**RESULTADOS** Un total de 45,237,532 dosis de vacunas fueron administradas y se notificaron 26 159 eventos adversos (tasa total: 57,8 por

100,000 dosis). La tasa más alta de eventos adversos asociados a la vacunación se identificó en el grupo de 0–5 años (82/100,000 dosis). La vacuna DTPe (difteria, tétanos y pertusis de células enteras) mostró la tasa más alta de eventos adversos. Los eventos leves comunes fueron: fiebre (17 538), reacciones en el sitio de inyección (4470) y efectos colaterales a nivel sistémico (2422). Los eventos raros comunicados (según definición de la OMS) fueron: llanto persistente (2666), episodios de hipotonía-hipo reactividad (3), encefalopatía (2) y convulsiones febriles (112). Los eventos graves incluyeron: anafilaxia (2), distrés respiratorio (1), síndrome de shock tóxico (3) y sepsis (1). Los 10 casos fallecidos y los 3 con incapacidad fueron investigados por una comisión de expertos, que concluyó que 8 de los 13 eventos severos estuvieron relacionados con la vacunación.

**CONCLUSIONES** Las bajas tasas de eventos adversos graves asociados a la vacunación, observadas en este estudio, subrayan el bajo riesgo de la vacunación con respecto a sus beneficios en Cuba. La toma de decisiones para mantener exitosamente el Programa Nacional de Inmunización se apoya en la información fidedigna y en los informes estandarizados suministrados por el exhaustivo sistema de vigilancia nacional, conjuntamente con el análisis, por expertos multidisciplinarios, de los eventos adversos raros y severos y de los errores del programa.

**PALABRAS CLAVE** Inmunización; programas de inmunización, vacunas, vacunación, sistema de vigilancia de productos, eventos adversos, control de enfermedades transmisibles, Cuba

## INTRODUCCIÓN

Las vacunas han sido desarrolladas para prevenir enfermedades y se administran generalmente a personas sanas, preferentemente a la población infantil. Si bien las vacunas han tenido un impacto mayor en el control de las enfermedades infecciosas, en la medida en que éstas son menos frecuentes, los eventos adversos que pueden aparecer después de la aplicación de las vacunas han comenzado a adquirir mayor importancia, trayendo como consecuencia dudas en el público.[1]

Se reconoce que los programas de vacunación han prevenido más enfermedades infecciosas y muertes en el mundo que cualquier otra intervención en la historia de la salud pública.[2] Después de la provisión de agua potable, la vacunación es considerada la acción de salud con el mejor balance costo-beneficio, contribuyendo a aumentar la expectativa de vida y el tiempo dedicado a las actividades productivas y, por consiguiente, a la reducción de la pobreza.[2,3]

No obstante, la vacunación no deja de generar discusión; un estudio británico realizado en 1999 vinculando a la vacuna combinada contra sarampión–parotiditis–rubeola con el autismo[4] fue altamente difundido entre la población y ocasionó que muchos padres dejaran de vacunar a sus hijos. El desafortunado

resultado, diez años después, fue la emergencia de casos clínicos y muertes por sarampión. Otros países, como Austria, Israel, Italia, Suiza y los Estados Unidos, también tuvieron brotes de sarampión. Varios estudios realizados posteriormente no encontraron evidencias de que la vacuna causara autismo, pero sí hubieron evidencias notorias de la aparición de nuevos casos y muertes por sarampión debido al descenso en las tasas de vacunación.[5,6]

Por lo tanto, la efectividad de un programa de vacunación depende de que se logre conservar la confianza del público. Como cualquier fármaco o tecnología médica, antes de que se les otorgue la licencia para su uso en humanos las vacunas son sometidas a rigurosos ensayos para evaluar su seguridad, inmunogenicidad, y eficacia; pero la necesidad de vigilancia no termina ahí. Una vez en el mercado, las vacunas son controladas para detectar cualquier evento adverso, raro, o inesperado, no observado en los ensayos clínicos previos a su comercialización [7,8] Cuando la OMS creó el Programa Ampliado de Inmunización en 1974, se recomendó que los países miembros establecieran sistemas de vigilancia de eventos adversos posteriores a la vacunación, con el objetivo de aumentar la habilidad de los sistemas de salud para garantizar la seguridad de la población vacunada y mantener así la confianza y aceptación del público respecto

## Original Research

a los programas de vacunación.[9] Estos sistemas vigilan los eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI) [8,10] y evalúan tanto su gravedad, como la probable relación con la vacuna o con las circunstancias de su aplicación.[8,11,12]

Los eventos leves comunes tales como las reacciones locales, fiebre y malestar general, forman parte de la respuesta inmune normal y también pueden ser causados por los componentes de la vacuna, tales como el hidróxido de aluminio o los conservantes. [8,12] Casi todos los eventos raros y graves (por ejemplo, convulsiones, trombocitopenia, episodios de hipotonía-hipo reactividad, llanto persistente) no dejan efectos secundarios o secuelas. La anafilaxia, aunque puede ser mortal, si se trata de manera oportuna no deja secuela. Si bien la encefalopatía se cita como una reacción rara a la vacuna antisarampionosa y a la vacuna contra difteria, tosferina y tétanos, no se ha podido demostrar una relación causal.[8,12,13]

Es difícil determinar si un ESAVI es realmente el resultado de la vacunación o si simplemente coincide con ésta; la mayoría de las vacunas se aplican en los primeros años de vida, precisamente cuando problemas tales como la pérdida de la audición y los trastornos del desarrollo se hacen evidentes. De existir una relación causal, es necesario además distinguir entre el efecto de la propia vacuna y los errores en el programa

de vacunación: transporte, almacenamiento, manejo, o aplicación de la vacuna.[14]

En 1962 se creó en Cuba el Programa Nacional de Inmunización (PNI), basado en cuatro principios básicos: accesibilidad, suministro de vacunas sin costo para el paciente, universalidad, y participación activa de la comunidad.[15] El esquema de vacunación del PNI incluye 11 vacunas —70% de las cuales son actualmente de producción nacional—, que protegen contra 13 enfermedades (Tabla 1).[16] Las enfermedades prevenibles por vacunas se han convertido en un problema menor en Cuba gracias a la eficiencia del PNI, que, con cobertura >95%,[17] ha logrado la eliminación de cinco enfermedades (poliomielitis, difteria, sarampión, tos ferina y rubeola), dos manifestaciones clínicas graves (el tétanos neonatal y la meningitis tuberculosa) y dos complicaciones severas (el síndrome de rubeola congénita y la meningoencefalitis por parotiditis). Otras enfermedades, tales como el tétanos, la fiebre tifoidea, la parotiditis y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) han dejado de constituir problemas de salud pública. La morbilidad y mortalidad por enfermedad meningocócica y por hepatitis B han disminuido drásticamente en más de un 95% desde el 2002 y 2003, respectivamente.[17]

De ahí que se haya otorgado mayor atención a los ESAVI y se haya establecido en 1999 un sistema de vigilancia para su detección. [18] La autoridad nacional reguladora de medicamentos en Cuba,

el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), regula la metodología de investigación, interrelación y responsabilidades respecto a la detección temprana de los ESAVI y a la respuesta apropiada a dichos eventos.[19] De ese modo, el CECMED colabora estrechamente con el sistema de vigilancia de ESAVI del PNI,[9,19] el que realiza las funciones básicas establecidas por la OMS de recolectar y evaluar la información sobre la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas, una vez que éstas están en uso.[19]

El sistema de vigilancia de ESAVI actúa a todos los niveles del sistema de salud e incluye no solo el reporte, sino la educación del personal de salud y el entrenamiento de los jefes de todos los programas de inmunización en las provincias y municipalidades, incluyendo a los médicos y enfermeras de familia. El sistema es pasivo, puesto que depende de que el personal de salud, principalmente el médico de la familia, tome la iniciativa de comunicar un ESAVI, llenando una encuesta epidemiológica [19] y enviándola al policlínico al cual él/ella pertenece, de donde continúa a los niveles municipal, provincial y nacional.

Tabla 1: Esquema vigente de vacunación infantil en Cuba

Edad de aplicación	Vacunas										OPV	
	BCG	HB	DTPe +Hib +HB	AM-BC	PRS	DTPe	Hib	DT	TA	TT		
Al nacer	x	x										Solo se aplica 2 veces al año en la modalidad de campaña (febrero y abril)  <b>Febrero:</b> niños desde 1 mes, hasta 2 años, 11 meses y 29 días de edad.  <b>Abril:</b> segunda dosis para niños desde 1 mes, hasta 2 años, 11 meses y 29 días de edad.  Dosis de reactivación para niños de 9 años de edad.
2 meses			x									
3 meses				x								
4 meses			x									
5 meses				x								
6 meses			x									
12 meses					x							
18 meses						x		x				
6 años					x				x			
10 años										x		
13 años										x		
14 años											x	
16 años										x		

AM-BC: meningococos B y C

AT: fiebre tifoidea

BCG: formas graves de tuberculosis

DT: difteria y tétanos

DTPe: vacuna triple bacteriana contra difteria, tétanos y pertusis

DTPe+HB+Hib: vacuna pentavalente contra difteria, tétanos, pertusis, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b

HB: hepatitis B

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B

OPV: vacuna oral contra la poliomielitis

PRS: parotiditis, rubeola y sarampión

TT: toxoide tetánico

Fuente: adaptado de: Galindo y Reed G[24]

Tabla 2: Variables del estudio

Variable	Definición
<b>Años</b>	Todos los años comprendidos en el período 1999–2008
<b>Sexo</b>	Masculino, femenino
<b>Grupo etario (años)</b>	0–5 6–10 11–16
<b>Tipo de vacuna (enfermedad que previene)</b>	AM-BC (meningococos B y C) AT (fiebre tifoidea) BCG (formas graves de tuberculosis) DT (difteria y tétanos) DTP (difteria, tétanos y pertusis) HB (hepatitis B) Hib ( <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b) OPV (Vacuna oral contra poliomielitis) PRS (parotiditis, rubéola y sarampión) TT (tétanos)
<b>Localidad</b>	14 provincias y el Municipio Especial Isla de la Juventud  Eventos leves y comunes: fiebre de 38–40°C, reacciones locales en el sitio de inyección, síntomas generales (vómitos, cefalea, irritabilidad, cianosis, palidez, diarrea, erupción, malestar general, náuseas, mareos, escalofríos, somnolencia)
<b>Síntomas, signos y síndromes reportados</b>	Eventos raros y severos: anafilaxia, infecciones de transmisión sanguínea (hepatitis y VIH), daño al nervio ciático, encefalopatía, convulsiones febriles, episodios de hipotonía hipo reactiva, absceso local en el sitio de inyección, reacción local a vacuna congelada, llanto persistente, sepsis, trombocitopenia, síndrome de shock tóxico, poliomielitis parálisis asociada con la vacuna
<b>Clasificación del evento según la causa</b>	Asociadas a la vacuna Errores operativos del programa Coincidente Causa desconocida

Cuando se notifica un evento adverso grave, es necesario que el médico de familia llame inmediatamente al Subdirector de Higiene y Epidemiología del policlínico al cual reporta, desencadenando una investigación epidemiológica, conducida por el epidemiólogo del área del policlínico y por los jefes municipal y provincial del programa de inmunización para confirmar o descartar la posibilidad de que el evento esté relacionado con la aplicación de la vacuna.[18]

Cuando se requiere una vigilancia incrementada de vacunas nuevas en el esquema de inmunización, el jefe del PNI emite instrucciones a escala nacional para la vigilancia activa. El Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) procesa los datos recibidos para cumplir los objetivos establecidos por el programa. El director de vigilancia de ESAVI del IPK y el jefe del PNI en el Ministerio de Salud Pública son conjuntamente responsables de asegurar el control de la calidad, el análisis de los datos y el desempeño del sistema de vigilancia de ESAVI.[18]

El objetivo de este estudio fue describir el tipo, magnitud y trascendencia de los ESAVI notificados en la población pediátrica cubana desde 1999 hasta 2008.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de ESAVI notificados en Cuba desde el 1 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre del 2008 en niños de edades  $\leq 16$  años.

**Variables del estudio** La definición de ESAVI utilizada es la establecida por la OPS para ser usada por los estados miembros con sistemas de vigilancia de ESAVI: síntomas clínicos consecutivos a la aplicación de una vacuna que puedan estar relacionados con ésta y que susciten preocupación en la población.[12] Las variables examinadas incluyen los datos demográficos, el tipo de vacuna, los eventos notificados y la clasificación de eventos según la causa (Tabla 2).

**Investigación de un ESAVI** Una comisión nacional multidisciplinaria de expertos, integrada tanto por médicos como por enfermeras, investigó todas las causas de los ESAVI severos notificados, para confirmar o descartar la causalidad y para determinar otras posibles causas de cualquier evento suficientemente grave como para causar la muerte o una incapacidad residual.[18] La comisión revisó los datos demográficos del paciente, la(s) vacuna(s) aplicada(s) y los aspectos operativos (logística) del programa para determinar la causa probable:

ESAVI relacionado con la vacunación:

Causado por la propia vacuna, cuando el ESAVI está estrechamente relacionado con componentes de la vacuna a los cuales la persona vacunada puede ser alérgica.

Error del programa, cuando las vacunas se aplican en un sitio incorrecto o por una vía equivocada; cuando las agujas y las jeringuillas no están estériles o se manipulan de manera inadecuada; cuando las vacunas se reconstituyen con diluentes inapropiados; cuando se excede la dosis recomendada; cuando las vacunas o los diluentes están contaminados; cuando se sustituyen las vacunas por otros productos o cuando las vacunas se almacenan inadecuadamente.

ESAVI no relacionado con la vacunación o coincidente, cuando se demuestra que el evento pudo haber ocurrido aún si el individuo no hubiese sido vacunado.

ESAVI no concluyente, cuando la comisión no puede concluir que el evento es coincidente y no puede descartar que sea causado por la vacuna o por un error del programa.[19,20]

**Recolección y análisis de datos** La fuente primaria de información fue la encuesta para el reporte epidemiológico.[21] Se revisaron todas las encuestas recibidas de todas las provincias del país durante los años del período en estudio. Los datos se introdujeron en una base de datos creada en Excel para facilitar los cálculos posteriores. Para el análisis de los datos se emplearon frecuencias absolutas, frecuencias relativas (porcentajes) y tasas totales y específicas (por edad, sexo, provincia de residencia, vacuna). La tasa de eventos adversos se calculó por 100 000 dosis aplicadas (DA) y por año. Los datos se organizaron en tablas y gráficos para su análisis.

## RESULTADOS

En los diez años consecutivos a la implementación del sistema de vigilancia se aplicaron 45 237 532 dosis de vacuna y se notificaron, utilizando la encuesta epidemiológica, un total de 26,159 ESAVI para una tasa total de 57,8/100 000 DA. En los años 1999, 2004, 2005 y 2008, se registraron valores que superaron la tasa global del estudio. Las tasas más altas se detectaron en el primero y en el último año del periodo en estudio, 1999 y 2008 (76 y 75/100 000 DA, respectivamente). La tasa más baja se registró en el año 2003 (39,7/100 000 DA).

No se encontraron diferencias importantes en cuanto a la notificación de eventos adversos por sexo. UN total de 12 621 se reportaron en niños (48,2%) y 13 538 en niñas (51,8%). El grupo de edades comprendido entre 0 y 5 años presentó la mayor tasa de ESAVI (82/100 000 DA), mientras que el grupo de 11 a 16 años mostro la más baja (5,7/100 000 DA) (Tabla 3).

**Table 3: Incidence of adverse events following vaccination by age group in Cuba, 1999–2008**

Grupo etario (años)	Eventos adversos reportados	Dosis aplicadas (DA)	Tasa x 100 000 DA
0–5	23 824	29 036 731	82,0
6–10	1 532	2 076 483	73,8
11–16	803	14 124 318	5,7
<b>Total</b>	<b>26 159</b>	<b>45 237 532</b>	<b>57,8</b>

Fuente: Sistema de vigilancia de eventos adversos. IPK

La vacuna DTPe y sus combinaciones presentaron la tasa más alta de eventos adversos notificados, mientras que la tasa más baja correspondió a la vacuna oral de polio (OPV, Tabla 4).

Todas las 14 provincias y el Municipio Especial Isla de la Juventud comunicaron ESAVI. Sancti Spíritus (115/100 000 DA), Pinar del Río (106/100 000 DA), y Las Tunas (100/100 000 DA) tuvieron las tasas más altas. Las provincias de Ciudad Habana (32/100 000 DA), Villa Clara (35/100 000 DA), y el Municipio Especial Isla de la Juventud (1/100 000 DA) registraron las más bajas (Figura 1).

La inmensa mayoría de los ESAVI registrados fueron efectos leves comunes (los porcentajes suman valores mayores que 100 debido a que un ESAVI puede incluir más de un síntoma): fiebre, en 17,538 casos (67,0%); reacciones locales en el sitio de inyección, 4470 (17,1%) y síntomas generales, 2422 (9,3%). Los eventos raros comunicados incluyeron: llanto persistente, 2666 (10,2%); convulsiones febriles, 112 (0,4%); episodios de hipotonia-hipo reactividad, 3(0,01%); y encefalopatía, 2 (0,008%).

Hubo 13 casos suficientemente graves como para causar muerte o incapacidad y desencadenar una investigación de las causas. Estos incluyeron dos casos de anafilaxia; (0,007%); uno de distrés respiratorio, fallo multiorgánico, y muerte súbita (uno de cada uno, 0,004%); dos de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna (PPAV) (0,007%); tres de shock tóxico (0,01%) y uno de sepsis (0,004%) (Tabla 5).

De la investigación de los 13 ESAVI severos, realizada por la comisión de expertos, se concluyó que ocho de ellos estaban relacionados con la vacunación, cuatro relacionados con errores en el programa y cuatro con la vacuna: dos casos de PPAV causados por OPV que quedaron con discapacidad y dos casos de anafilaxia. Ambos casos de anafilaxia y los cuatro ESAVI debido a errores del programa resultaron fatales. Los 5 casos restantes

se clasificaron como coincidentes y no relacionados con la vacunación (distrés respiratorio, fallo multiorgánico, muerte súbita y los dos casos de encefalopatía). De ellos, fallecieron 4 y uno quedó con discapacidad por un cuadro de encefalopatía, lo que hace un total de diez muertes (0,022/100 000 DA) y tres casos de discapacidad (0,007/100 000 DA, Tabla 5)

Entre los cuatro casos clasificados como errores del programa, tres ocurrieron en el año 2002 durante la campaña para la eliminación del sarampión, la que se hace cada nueve años en Cuba buscando aumentar la cobertura por la vacuna. Se comprobó que en los tres casos, el síndrome de shock tóxico se debió al uso de una vacuna antisarampionosa importada, la que contenía un diluyente no estéril. El cuarto caso, un caso de sepsis reportado en el año 2004, se debió al no cumplimiento de las normas establecidas para la aplicación de vacunas.

## DISCUSIÓN

Las diferencias en los sistemas de notificación de ESAVI dificultan cualquier comparación entre países, lo que incluye comparaciones con este estudio. El sistema de vigilancia de eventos adversos en Cuba notifica regularmente las tasas por 100 000 DA por año, tipo de vacuna y provincia 100 000. La estructura del sistema de salud cubano, con la totalidad de la población incorporada en el nivel primario de atención para su continua evaluación y determinación de riesgos,[22] facilita la recolección y el análisis exhaustivo de datos confiables. Esto permite comunicar los ESAVI por dosis de vacuna administrada y no solo por dosis distribuida, como en otros sistemas. Por ejemplo, el sistema de vigilancia de ESAVI en los Estados Unidos (VAERS, por sus siglas en inglés) proporciona el número de eventos adversos notificados respecto a las dosis distribuidas.[23] En el periodo 1991–2001, ocurrieron 128 717 ESAVI en 1,9 millar de millones de dosis distribuidas; la tasa total comunicada para las 27 vacunas más frecuentes fue de 11,4 notificaciones por 100 000 dosis distribuidas.[23] La tasa por dosis distribuidas es obviamente más baja que la tasa por DA. En un trabajo realizado en Brasil durante tres años, se comunicaron las dosis administradas pero no se informó la tasa por año de estudio sino la tasa acumulativa por dosis aplicadas para cada tipo de vacuna, siendo la vacuna BCG la que presentó la tasa más alta por dosis aplicadas en el período de estudio y en segundo lugar la vacuna DPT.[24]

Las tasas más altas de ESAVI en el periodo de estudio se observaron en el primer y en el último año de la serie. Los años 2004, 2005 y 2008 tuvieron tasas de eventos adversos más elevadas que la tasa total del periodo; lo cual posiblemente estuvo relacionado con cambios en el esquema de inmunización en Cuba, debido a la introducción de vacunas cubanas como la Hib en el 2004, la tetravalente (DTPe–HB) en el 2005 y la vacuna pentavalente (DTPe–HB–Hib) en el 2006, las cuales fueron sometidas a una vigilancia más estricta (información no publicada del PNI). En el año 2003 la tasa de ESAVI fue más baja que en los años restantes, puede haber influido la reorganización de la atención primaria en ese momento, lo que representó una disminución en el número total de médicos de familia informando al sistema.

La tasa más alta de ESAVI se constató en el grupo con edades de 0 a 5 años. Este resultado era esperado, pues el esquema de vacunación empleado en Cuba incluye una mayor cantidad de vacunas para este grupo etario.[16] La literatura contiene infor-

**Tabla 4: Incidencia de eventos adversos reportados por tipo de vacuna. Cuba, 1999–2008**

Tipo de vacuna	Número de eventos adversos	Dosis aplicadas (DA)	Tasa x 100 000 DA
DTPe+Hib+HB	3 048	764 661	398,6
DTPe	9 887	3 619 651	273,1
<b>AM-BC</b>	4 516	2 357 285	191,6
DTPe+Hib	816	439 669	185,6
<b>Hib</b>	3 509	3 780 141	92,8
AT	1 302	3 925 555	33,2
PRS	928	2 896 474	32,0
<b>DT</b>	504	2 076 483	24,3
<b>HB</b>	1 016	4 859 086	20,9
<b>TT</b>	501	10 198 763	4,9
<b>BCG</b>	40	1 093 369	3,7
<b>OPV</b>	92	9 226 395	1,0
<b>Total</b>	26 159	45 237 532	57,8

AM-BC: meningococos B y C

AT: fiebre tifoidea

BCG: bacilo Calmette-Guérin (formas graves de tuberculosis)

DT: difteria y tétanos

DTPe: vacuna triple bacteriana contra difteria, tétanos y pertusis

DTPe+HB+Hib: vacuna pentavalente contra difteria, tétanos, pertusis, hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo b

HB: hepatitis B

Hib: Haemophilus influenzae tipo B

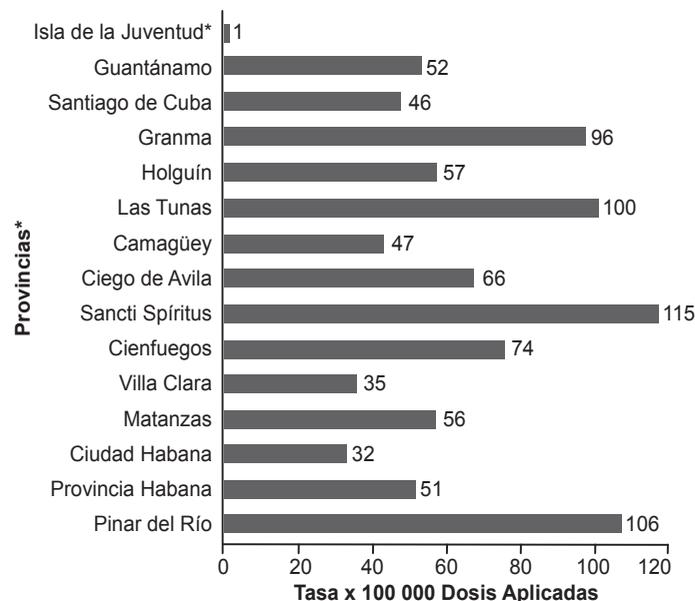
OPV: vacuna oral contra la poliomielitis

PRS: parotiditis, rubeola y sarampión

TT: toxoide tetánico

Fuente: Sistema de vigilancia de eventos adversos. IPK

**Figura 1: Variación provincial\* en la tasa de eventos adversos asociados a la vacunación en Cuba, 1999–2008**



\* Incluye el Municipio Especial Isla de la Juventud

Fuente: Sistema de vigilancia de eventos adversos, IPK

mación sobre diferentes estudios de eventos adversos por grupo etario, pero no son comparables con este estudio porque los grupos etarios no coinciden.[23]

La vacuna DTPe mostró las mayores tasas de eventos adversos durante estos años. A pesar de su reconocida eficacia, se sabe que esta vacuna está asociada a un número importante de efectos adversos.[24] El componente de células enteras de

**Tabla 5: Eventos adversos graves asociados a la vacunación en niños cubanos. 1999–2008**

Clasificación	ESAVI	Vacuna	Evento (año)
Relacionado con la vacunación: vacuna	anafilaxia	AM-BC	muerte (2003)
	anafilaxia	DTPe+HB+Hib	muerte (2008)
	PPAV	OPV	incapacidad (2000)
Relacionado con la vacunación: error operativo	PPAV	OPV	incapacidad (2006)
	sepsis	DTPe	muerte (2004)
	SST	sarampión	muerte (2002)
Coincidente	SST	sarampión	muerte (2002)
	SST	sarampión	muerte (2002)
	encefalopatía	NP	incapacidad (2000)
	encefalopatía	NP	muerte (2000)
	fallo multiorgánico	NP	muerte (2008)
	distrés respiratorio	NP	muerte (2007)
	muerte súbita	NP	muerte (2004)

AM-BC: meningococos B y C

DTPe: vacuna triple bacteriana contra difteria, tétanos y pertusis

DTPe+HB+Hib: vacuna pentavalente contra difteria, tétanos, pertusis, hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo b

NP: no publicado porque se dictaminó que fue coincidente

OPV: vacuna oral contra la poliomielitis

SST: síndrome de shock tóxico

ESAVI: evento adverso supuestamente asociado a la vacunación

PPAV: poliomielitis paralítica asociada a la vacunación

Fuente: Sistema de vigilancia de eventos adversos. IPK

*Bordetella pertussis*, agente causal de la tos ferina, es en gran medida (pero no exclusivamente) el responsable de las reacciones consecutivas a la administración de la DTPe y de sus combinaciones con otros componentes (como la HB y Hib). [25,26] Sin embargo, no es aconsejable eliminarla del PNI. La experiencia de Japón en 1975 mostró que un 20% de reducción en la cobertura por vacunación contra DTPe condujo a una epidemia de pertusis con alta morbilidad y mortalidad.[27] Un fenómeno similar sucedió en el Reino Unido y Suecia.[28,29] Actualmente existe en el mercado una vacuna DTaP (acelular) que es menos reactogénica, pero su elevado costo la hace inaccesible a los países en vías de desarrollo. En el momento actual ésta es la causa que impide considerar su incorporación al esquema de vacunación de Cuba.

Los reportes de EVASI presentados por las 14 provincias de Cuba y el Municipio Especial Isla de la Juventud demuestran el alcance nacional del sistema de vigilancia de EVASI. No obstante, existe gran variabilidad en las tasas de EVASI comunicadas por las provincias, por lo que se requieren nuevos estudios de monitoreo y analíticos para comprender esta variabilidad provincial.

El predominio de la fiebre y de las reacciones locales en el sitio de inyección coinciden con lo comunicado por el sistema de vigilancia de EE.UU.[23] uno de los pioneros en el mundo para el desarrollo de un sistema de vigilancia de eventos adversos a la vacunación. El estudio brasileño, citado anteriormente, también señaló estos síntomas como los más frecuentes, seguidos por el llanto persistente y las convulsiones.[24] En Italia, Zanoni se refirió a las reacciones locales en el sitio de inyección, como las más frecuentes, seguidas por convulsiones en segundo lugar.[30] En nuestro estudio las convulsiones no estuvieron entre los síntomas más frecuentes.

La PPAV es una complicación poco frecuente, producida por la administración de la vacuna antipoliomielítica oral. Se comunicó por primera vez en los Estados Unidos, con una tasa de 1/3,2 millones de dosis de vacuna OPV distribuidas.[31] Cuando se estableció el programa de erradicación de la poliomielitis en Cuba, a finales del año 1962 se creó un sistema de vigilancia de la parálisis flácida aguda en niños menores de 15 años de edad, de acuerdo con las pautas del Programa Global para la Erradicación de la Poliomielitis, promocionado por la Asamblea Mundial de Salud de la OMS en 1988.[32] Desde entonces, se han notificado 20 casos de PPAV en Cuba, el último fue diagnosticado en el año 2006. El riesgo en Cuba, según el total de dosis de OPV administradas a la población menor de 15 años, es de 1 caso por 3,778,811 dosis aplicadas.[33] En otro estudio publicado en Brasil en el año 2000, el riesgo estimado fue mayor (1/2,39 millones de dosis).[34]

Para la investigación y el análisis de los dos casos que presentaron anafilaxia, se trabajó con las definiciones que establece la Brighton Collaboration.[35] La anafilaxia atribuible a la vacunación es un evento grave, pero poco frecuente; se estima que sucede en un rango de 1 a 10/1,000,000 DA según la vacuna estudiada. Es difícil contar con una estimación precisa, debido a los datos escasos con que se cuenta [36] Un estudio realizado por Bohlke y colaboradores en los Estados Unidos 1991–1997 identificó 5 casos de anafilaxia en 7,5 millones DA (incluyendo todas las vacunas), para un riesgo de 0,65 casos/1,000,000 DA, de lo que se concluyó que el riesgo de anafilaxia es muy bajo. [37] Nuestro estudio halló una tasa unas 15 veces menor que la reportada por Bohlke y colaboradores y muy por debajo del rango de 1 a 10/1,000,000 DA.

Un estudio de 11 años realizado por VAERS en los E.U.A. sumaria las muertes por año y los porcentajes de eventos fatales; los mismos van desde 1,4% hasta 2,3%. [23] En nuestro estudio los eventos fatales oscilan entre 0,0 a 0,1%. Esto corrobora la afirmación de que la vacunación sigue siendo una de las intervenciones en salud que produce más beneficios que riesgos. Sin embargo, nuestro estudio muestra que aunque las vacunas son efectivas en la prevención de las enfermedades infecciosas asociadas con una alta mortalidad, las mismas no se encuentran libres de riesgos. Por esta razón es esencial monitorizar su uso para poder definir las acciones necesarias para continuar garantizando el éxito del PNI, determinado por la confianza mantenida del público y por la seguridad de los procedimientos y vacunas utilizados, para que de este modo las vacunas puedan continuar proporcionando los beneficios esperados con un mínimo de riesgos.

Este estudio muestra que la vigilancia de ESAVI es un complemento importante de la información sobre los beneficios del PNI respecto a la eliminación o a la drástica reducción de las enfermedades que causaban mortalidad y discapacidad en la población infantil. Al exponer el alcance del componente de riesgo en la ecuación riesgo-beneficio, permite al público valorar el verdadero beneficio neto de la inmunización para la salud de la población.[15–17]

Algunas limitaciones del sistema de vigilancia de ESAVI influyeron negativamente en este estudio. No fue posible realizar un procesamiento automatizado de los datos en todo el sistema, lo que demoró la notificación y el análisis de los eventos adversos. Solo en los casos severos se logró agilizar las comunicaciones para permitir la investigación dentro de las 24 horas de ocurrido el evento. En el presente, el sistema de vigilancia de ESAVI se realiza por computación en todas las provincias y municipalidades, lo que permite que la información fluya con mayor rapidez.

También hubo problemas con respecto a las definiciones de los casos. Desde su lanzamiento en 1999 el sistema de vigilancia de ESAVI ha estado trabajando con las definiciones estandarizadas de casos de acuerdo a las pautas dictadas por la OMS en 1997 para los gerentes de los programas de inmunización, actualizándolas con las modificaciones de la OMS.[18,38] También se han tomado en consideración la experiencia y los reportes de la VAERS de EEUU.[39] Otras instituciones que han estado trabajando en la estandarización de las definiciones de casos para desarrollar un lenguaje internacional común son la *Brighton Collaboration* y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EEUU. [35] Estos esfuerzos han conducido a un entrenamiento más sistemático de los médicos y enfermeras para prevenir los eventos adversos asociados con los aspectos operativos del programa, que sí pueden y deben ser controlados por el vacunador.

### CONCLUSIONES

Este estudio informa sobre el tipo, alcance, e impacto de los eventos adversos asociados a la vacunación identificados en niños cubanos desde 1999 hasta el 2008, así como sobre su magnitud y trascendencia. Las bajas tasas de eventos adversos asociados a la vacunación observadas en este estudio subrayan el bajo riesgo de la vacunación en Cuba, en relación a sus beneficios. La toma de decisiones para la continuación exitosa del Programa Nacional de Inmunización se apoya en la existencia de información confiable procedente de la exhaustiva vigilancia nacional con reporte uniforme, junto con el análisis de los eventos adversos raros y severos, y de los errores del programa, por expertos multidisciplinarios. 

### REFERENCIAS

1. Vigilancia de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización de la vacuna contra la gripe A (H1N1) y prevención de crisis. Washington DC: Pan American Health Organization; 2010. p. 4.
2. Vacunas e inmunización: Situación Mundial. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2009. 16 p. Spanish.
3. Ochoa RF. Inmunoepidemiología y estrategias de vacunación. Havana: Ediciones Finlay; c2005. Chapter 3. p. 28. Spanish.
4. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet*. 1999 Sep 11;354(9182):949–50.
5. Scanlon TJ. MMR vaccine uptake may be lower than reported because of manipulation of target groups. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):733.
6. Coombes R. Vaccine disputes. *BMJ*. 2009 Jun 22;338:b2435.
7. Chen RT. Vaccine risk: real perceived and unknown. *Vaccine*. 1999 Oct 29;17 Suppl 3:S41–6.
8. Olivera L, Castillo C, Donovan C, Peña J, Andrés J. Vacunación segura. Avances recientes en inmunización. In: *Publicación Científica No. 619*. 2nd ed. Washington: Pan American Health Organization; 2007. p. 69–86. Spanish.
9. Quadros CCA, Olivé JM, Cristina Nogueira C, Carrasco P, Silveira C. Programa Ampliado de Inmunización (PAI). In: Benguigui Y, Land S, Paganini JM, Yunes J, editors. *Acciones de salud maternoinfantil a nivel local: según las metas de la Cumbre Mundial en favor de la infancia*. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 1999. p.141–72. Spanish.
10. Severini A, Battistini T, Pérez A, Lamy P, Fedelli S, Moreno J, et al. Estudio de un efecto adverso supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización en el marco de una Campaña de Vacunación: experiencia en Catamarca. *Rev Hosp Niños BAires*. 2005 Oct;47(214):264–9. Spanish.
11. Pickering LK, Baker CJ, Freed L, Grogg S, Poland GA, Rodewal LE, et al. *Infectious Diseases Society of America. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Dis-*

- eases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Sep 15;49(6):817–40.
12. Vacunación segura. Módulos de capacitación. Módulo IV. Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Washington DC: Pan American Health Organization; 2007. p. 2. Spanish.
  13. Vacunación segura. ¿Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización? Washington DC: Pan American Health Organization; 2002. p. 6. Spanish.
  14. Vacunación segura. Módulos de capacitación. Módulo VI. Sistema de monitoreo de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación. (ESAVI). Washington DC: Pan American Health Organization; 2007. p. 11–2.
  15. Programa Nacional de Inmunización. Havana: Ministry of Public Health (CU); 1997. p. 2–3. Spanish.
  16. Reed G, Galindo MA. Cuba's National Immunization Program. MEDICC Rev. 2007 Oct;9(1):5–7.
  17. Ministry of Public Health (CU); PAHO. Evaluación internacional del programa de inmunizaciones de Cuba. [International evaluation of Cuba's immunization program] Final report. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2004 Nov 29–Dec 11. 23 p. Spanish.
  18. Programa de sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación. Havana: Ministry of Public Health (CU); 1999. Spanish.
  19. Government Center for Drug Quality Control (CU). Regulación No. 17 – 2008. Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Havana: Ministry of Public Health (CU); 2008. Spanish.
  20. Vacunación segura ¿Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización? Washington DC: Pan American Health Organization; 2002. p. 9–12. Spanish.
  21. Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Pérez Rodríguez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. Rev Cubana Med Trop. 1999 Sep–Dec;51(3):194–200. Spanish.
  22. Ministry of Public Health National Medical Records and Health Statistics Bureau (CU). Anuario Estadístico de Salud 2009. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2010 Apr. p. 112. Spanish.
  23. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for Safety After Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) United States, 1991–2001. MMWR Surveill Summ. 2003 Jan 24;52(1):1–24.
  24. Fernandes GC, Bastos Camacho LA, Sá Carvalho M. Surveillance system of vaccine adverse events and local data analysis – the experience in a middle-sized city in Brazil, 1999–2001. Vaccine. 2005 Mar 18;23(17–18):2349–53.
  25. Abarca VK, Cerda LJ, Ferreccio RC. Reacciones adversas a vacunas DPT del Programa Nacional de Inmunizaciones. Rev Med Chil. 2009 Jan;137(1):10–7. Spanish.
  26. Carletti K, Dayan G, Katayfe F, Man C, Sanguinetti R, Tarlovsky A, et al. Reactogenicidad de la vacuna DPT acelular y celular. Arch Argent Pediatr. 1998 Apr;96(2):95–102. Spanish.
  27. Kimura M, Kuno-Sakai H. Current epidemiology of pertussis in Japan. Pediatr Infect Dis J. 1990 Oct;9(10):705–9.
  28. Cherry JD. The epidemiology of pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. Curr Probl Pediatr. 1984 Feb;14(2):1–78.
  29. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. Pediatr Infect Dis J. 1987 Apr;6(4):364–71.
  30. Zanoni G, Ferro A, Valsecchi M, Tridente G. The "Green Channel" of the Veneto region as a model for vaccine safety monitoring in Italy. Vaccine. 2005 Mar 18;23(17–18):2354–8.
  31. Schonberger LB, McGowan JE, Gregg MB. Vaccine-associated poliomyelitis in the United States 1961–1972. Am J Epidemiol. 1976 Aug;104(2):202–11.
  32. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 41.28. Geneva: World Health Organization; 1988.
  33. Mas Lago P, Ferrer H, Goyenechea A, Galindo MA, Sarmiento L, Fonseca M. Casos de poliomyelitis parálitica asociada a la vacuna oral antipoliomielítica en Cuba (1963–2006). Rev Cub Hig Epidemiol. 2008 May–Sep;46(2):1–14. Spanish.
  34. Oliveira LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Brazil, 1989–1995. Rev Panam Salud Publica. 2000 Apr;7(4):219–24.
  35. Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT, et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5671–4.
  36. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675–84.
  37. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents. Pediatrics. 2003 Oct;112(4):815–20.
  38. Surveillance of adverse events following immunization. Field guide for Programme on Immunization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1997 [cited 2011 Feb 11]. Available from: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9541.pdf>
  39. Ball R, Halsey N, Braun MM, Moulton LH, Gale AD, Rammohan K, et al. Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis and multiple sclerosis reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. J Clin Epidemiol. 2002 Aug;55(8):819–24.
  40. OPS, OMS vacunación segura: Vigilancia de los ESAVIs de la vacunas contra la influenza pandémica A(H1N1) 2009 y prevención de crisis 2010; p. 11. Spanish.

## LOS AUTORES

**Belkys M. Galindo Santana** (Autor para correspondencia: [bgalindo@ipk.sld.cu](mailto:bgalindo@ipk.sld.cu)), médico especialista en medicina general integral y epidemiología, con master en epidemiología. Profesor asistente e investigadora auxiliar, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK), La Habana, Cuba.

**Damarys Concepción Díaz**, técnico en programación de sistemas, IPK, La Habana, Cuba.

**Miguel A. Galindo Sardiña**, médico especialista de en epidemiología y administración de salud. Asesor del Programa Nacional de Inmunización, Dirección Nacional de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

**Antonio Pérez Rodríguez**, médico especialista en epidemiología y doctor en ciencias médicas. Profesor e investigador titular, IPK, La Habana, Cuba.

**Jesús Saiz Sánchez**, médico especialista en administración de salud con master en salud pública. Profesor titular e investigador auxiliar, IPK, La Habana, Cuba.

*Presentado: 2 de marzo, 2011*

*Aprobado: 20 de diciembre, 2011*

*Declaraciones: Ninguna*

Traducido al español por Eloisa Le Riverend

# MEDICC Review

---

## Themes for Upcoming Issues

2013 - 2014

Diabetes

Primary Health Care

Communicable Diseases

Mental Health

Health & Human Development over the Lifespan

Genetics & Population Health

### ...and in every issue

- ▶ Original research by Cuban and international medical scientists and health professionals
- ▶ Exclusive features and interviews
- ▶ Viewpoints on hot topics in medicine and health in Cuba and the world

*MEDICC Review* is published by MEDICC (Medical Education Cooperation with Cuba), a non-profit organization founded in 1997 to enhance cooperation among the US, Cuban, and global health communities aimed at better health outcomes. The organization's mission is to support education and development of human resources in health committed to equitable access and quality care.

*MEDICC Review* online (ISSN 1527-3172) is an Open Access publication, allowing readers to freely access, copy, use, distribute, transmit and display its contents, subject to proper attribution. The uses described above are limited exclusively to non-commercial purposes. See *MEDICC Review's* Creative Commons License online for details.

 [www.medicc.org/mediccreview](http://www.medicc.org/mediccreview) — Copyright © 2012 by MEDICC

*MEDICC Review* is indexed in:

MEDLINE®



THOMSON REUTERS

SciELO

Science Citation Index Expanded/SciSearch®  
Journal Citation Reports/Science Edition  
Social Sciences Citation Index®  
Social Scisearch®  
Journal Citation Reports/Social Sciences Edition



[www.cabi.org](http://www.cabi.org)

Global Health  
Tropical Diseases Bulletin

ELSEVIER  
EMBASE  
SCOPUS™