

Comentarios sobre la seguridad de las vacunas

Lic. Analía C. Pérez* y Dra. María R. González Negri**

Resumen

Las vacunas disponibles a la fecha cuentan con información sobre seguridad y efectividad que permiten la evaluación de su beneficio en relación con el riesgo, como cualquier otro fármaco. La seguridad es el resultado de estudios pre y poscomercialización. Los efectos indeseables, entre otras razones, son atribuibles a las vacunas y su composición, inducidos por ellas o relacionados con su aplicación. Todo efecto posvacunal debe ser comunicado, ya sean los provocados en el marco de los programas de inmunización o en la práctica médica individual. La sensibilidad del sistema de vigilancia de los efectos posvacunales depende del resultado de la interacción de los administradores de programas de inmunización con los médicos y con los sistemas de vigilancia de medicamentos. En Argentina, esta tarea corresponde a ANMAT. El tratamiento del análisis de los casos y de la comunicación de la información sobre los hechos posvacunación debe ser sistematizado. Debe favorecer la toma de decisión en el sentido del futuro de la utilización de las vacunas a nivel poblacional o individual.

Palabras clave: seguridad, efectividad, efectos indeseables, vigilancia.

Summary

Like any other drug, available information about safety and efficacy of current vaccines allow to assess their risk/benefit ratio. Safety is the result of sound studies pre and post-licensing. Undesirable effects post vaccination are associated with vaccines composition, are induced by them or are the result of the application itself, among others. Any side effects alleged to vaccines must be reported, either it was detected in the framework of a programmatic action or in the daily medical practise. The sensitivity of a surveillance system looking for postvaccination effects relays upon the interaction among the programme of immunization system, medical professionals and authorities in charge of safety of drugs, like ANMAT in Argentina. The analysis of cases as well as the communication must be systematised. It must contribute to the adoption of decisions in a future scope either to fit the use at a poblational or at individual level.

Key words: safety, efficacy, side effects, surveillance.

para el control de las enfermedades prevenibles por vacunación. Su uso sostenido ha permitido la reducción y hasta la erradicación de algunas de estas enfermedades.¹ La experiencia a la fecha en la evaluación de riesgo/beneficio en la aplicación de vacunas toma como punto de partida que las vacunas disponibles son seguras. Sin embargo, es de hacer notar que no se ha logrado la vacunación riesgo "0", la efectividad 100% o ambas. Así, pueden producirse reacciones de distintos tipos que, como cualquier otro medicamento, requieren para la prescripción de la evaluación del beneficio en relación con el riesgo probable.² Así, el seguimiento posvacunación es recomendable para la práctica cotidiana por razones de seguridad y efectividad. Esto presupone entrenamiento para observar, informar y comunicar efectos posvacunales y experiencia a nivel epidemiológico para medir el impacto de las inmunizaciones en la disminución de la enfermedad.³

En este marco, la revisión de la seguridad está dirigida a las características de las vacunas como así también a su forma de aplicación. No menos importante resulta la necesidad de aprender a dar respuesta individual y comunitaria ante los hechos que pudieran producirse y de preservar la confianza en las inmunizaciones

Construcción de los datos de seguridad de las vacunas

La seguridad de una vacuna es estudiada a lo largo de su desarrollo. Esta evaluación comienza con los estudios fisicoquímicos, de laboratorio, in vitro y continúa a través de la secuencia de estudios controlados en seres humanos desde la Fase I. Para la autorización de comercialización de una vacuna se requiere que haya finalizado la Fase III, generalmente realizada en un número

INTRODUCCIÓN

Los desarrollos tecnológicos de los últimos años han permitido contar con nuevas y mejores vacunas de calidad

* Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

** Servicio de Farmacovigilancia. ANMAT. Ministerio de Salud.

reducido de voluntarios. Los resultados de la Fase III son los que usualmente demuestran la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna. Estos estudios están programados en condiciones de seguimiento muy estricto en una población controlada, seleccionada al efecto, para permitir una descripción de los eventos posvacunación según frecuencia y gravedad.⁴ El número de inmunógenos en estudio y las exigencias de seguridad en las investigaciones tiende a aumentar el número de sujetos incluidos en cada investigación. Sobre la base de la información de la Fase III, son redactados los prospectos con los que se comercializará la vacuna. Estos incluyen información sobre la composición, origen y tipo de vacuna, precauciones, contraindicaciones y advertencias para cada tipo de vacuna o de combinación de ellas. Esto contribuye, sin duda, a la toma de decisión en la prescripción individual. Sin embargo, la mayor información de seguridad de una vacuna es la que se obtendrá luego de la aplicación a un gran número de personas.

Cuáles son las causas más frecuentes de reacciones a las vacunas

Los efectos que surgen de las propias características de las vacunas son atribuidas usualmente al propio inmunógeno, así como a los constituyentes que derivan de los procesos de fabricación. De éstos, usualmente se sabe que pueden provocar reacciones en algunos individuos.⁵ Entre ellos se incluyen conservadores, adyuvantes, trazas de antibióticos o de restos de cultivos de tejidos, como gelatinas, albúminas bovinas o restos de sueros fetales.

Cuáles son las preocupaciones actuales sobre la seguridad de los componentes de las vacunas en estudio de los últimos años

Timerosal

Se estudia desde 1999 la forma de reemplazar o eliminar este conservador utilizado desde los primeros desarrollos de vacunas para prevenir contaminaciones. La Sociedad Americana de Pediatría y los servicios de salud formularon la solicitud en julio de 1999 y han coincidido en su eliminación progresiva. La Agencia de Medicamentos de Estados Unidos de Norteamérica, la Agencia de Medicamentos Europea y

la Organización Mundial de la Salud, entre otras, han trabajado también en este sentido. La propuesta busca reducir la cantidad de mercurio que recibe un niño durante los primeros meses de vida a través de las vacunas y, en particular, que no supere los límites de seguridad. Este proceso es gradual, requiere del desarrollo de nuevos conservadores y especialmente se aplica a las preparaciones multidosis. A la fecha se han iniciado, además, los estudios en el Instituto de Medicina de Estados Unidos, cuyos datos y discusión pueden consultarse en la página de Internet de esa institución.⁶⁻⁸

Vacunas y encefalopatía espongiiforme bovina (EEB)

La encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), señalada desde 1996 como transmisible al hombre y responsable de la aparición de la “nueva variante” de Creutzfeldt Jacob, ha impuesto un riguroso control en todos los elementos aptos para el consumo humano incluyendo también a los empleados en la elaboración de vacunas. Los prolongados períodos de latencia para la aparición de síntomas de esta enfermedad, la dificultad del diagnóstico de su agente causal —el prion— y la falta de información a la fecha han motivado diferentes estudios de revisión de la seguridad con productos de origen rumiante en las vacunas. Esta búsqueda no se limita sólo a la identificación en el producto final sino al rastreo minucioso de todos los materiales que pueden participar en la producción y asociarse con insumos contaminados. Este hecho ha llevado a las agencias de regulación del mundo, y también a la ANMAT, a una revisión exhaustiva para la liberación de cada lote de vacunas autorizadas para su comercialización.⁹⁻¹¹

Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de las vacunas incorporadas al calendario oficial

En forma general y para las vacunas de calendario se suelen informar los datos que se observan en la *Tabla 1*.¹² La percepción popular no siempre coincide con estas demostraciones y, en consecuencia, resulta importante estudiar todos los nuevos efectos que se produzcan por la utilización de vacunas.

Mecanismos habituales para el seguimiento de la seguridad de las vacunas durante su comercialización

La aplicación de un gran número de dosis es la que da lugar a la detección de

eventos menos frecuentes. La vigilancia dará las "señales" que ocurran luego de la vacunación.

En general, se define como efecto adverso a aquél ocurrido luego de la vacuna-

TABLA 1

<i>Vacuna</i>	<i>Efecto adverso</i>	<i>Vacuna</i>	<i>Efecto adverso</i>
OPV (oral polio-Sabin)	<1% de los que reciben la vacuna desarrollan fiebre, diarrea, dolor de cabeza y mialgias. Parálisis asociadas a vacuna: se describe 1 caso/2,4 millones de dosis distribuidas (1/750.000 en dosis inicial y 1/6,9 millones en dosis subsecuentes).	MMR (sarampión, paperas y rubéola)	Un 5-15% desarrolla fiebre >39,4° C; aparecen erupciones temporarias en 1-16% de los que reciben la vacuna y encefalitis en 1/1.000.000. También, 1/24.000 desarrollan trombocitopenia transitoria. Cerca de 5% refieren dolores simultáneos, rigidez de cuello o linfadenopatía. Raramente puede ocurrir anafilaxis. ³
DTP (difteria, tétanos, tos ferina)	La mayoría debidas a componente de Pertussis celular. Reacciones frecuentes: dolor, eritema y edema que aumentan en dosis sucesivas. Fiebre cada 1, 2 dosis, fiebre alta (•40,5° C) 1/330 dosis, colapso 1/1.750 dosis, convulsiones 1/1.750 dosis. Abscesos estériles son raros (6-10/1.000.000 dosis). ¹	Hib <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.	Dolor local, tumefacción y eritema ocurren en una relación de 10-25%. No se han informado eventos adversos serios.
DT (difteria, tétanos)	Puede causar fiebre transitoria, dolor de cabeza, malestar. Las reacciones locales son las más frecuentes. Aproximadamente 10% de los vacunados tienen una reacción local menor, como eritema y edema en el sitio de inyección. Raramente, anafilaxis y neuropatías. Véase TT para información adicional. ²	Hepatitis B	Efectos transitorios y dolores menores en el sitio de inyección (5-15%), fiebre (2-3%, usualmente baja), náuseas, vértigo, malestar, mialgia, tetralgia. No es común la anafilaxia; se estima una tasa de 1/600.000. A pesar de que se han informado varios eventos (enfermedades desmielinizantes, síndrome de Guillain-Barré, artritis, y síndrome de muerte súbita en infantes), no hay evidencia adecuada para aceptar o rechazar la posibilidad de que sean causados por la vacuna de Hepatitis B. ⁴
TT (toxóide tetánico)	Reacciones locales-eritema, sensibilidad e induración. Fiebre, temblores y dolores de cabeza son menos comunes. Raramente, se han observado casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) que ocurrieron después de la administración. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad con frecuencia variada.	BCG (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>)	Se espera que las reacciones en el sitio de inyección indiquen el éxito de la vacunación: eritema, formación de pápula/pústula/ ulceración. Es rara la adenitis supurativa, ocurriendo en 0,2-4,0/1.000. Ocurre BCG diseminada en 1/1 millón de dosis y usualmente en inmunocomprometidos. Puede producirse formación de queloides si la inyección es aplicada en un sitio no apropiado.

1 No hay evidencia significativa para establecer una relación causal entre neuropatía o desórdenes de apoplejía residual y la vacuna de paperas, como así tampoco una relación causal con autismo.¹³

2 No hay evidencia significativa para establecer una relación causal entre autismo, síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), espasmo infantil o síndrome de Reye y la vacuna DTP.

3 No hay evidencia significativa para establecer una relación causal entre encefalopatías, espasmo infantil, SMSL y DT.

4 No hay evidencia significativa para establecer relación causal esclerosis múltiple, fatiga crónica, artritis reumatoidea, desórdenes autoinmunes o enfermedad inflamatoria del intestino y la vacuna de hepatitis B.¹⁴

ción y sobre el cual es necesario efectuar una investigación para establecer la asociación con las vacunas. Las definiciones más aceptadas sobre los tipos de vigilancia, con sus debilidades y fortalezas, pueden encontrarse en la *Tabla 2*.¹⁵

Mientras los métodos de registro de casos son diversos, la sensibilidad del sistema de vigilancia en general depende de que exista una buena relación entre los programas de vacunación, los servicios de salud donde se aplican las vacunas y los profesionales que habitualmente están relacionados con el tema.¹⁶ En la Argentina, funciona a través de la ANMAT, desde su creación en 1992, un sistema de notificación espontánea. La base de este Sistema de Farmacovigilancia es una red de efectores y el uso de una ficha de notificación de medicamentos que también es utilizada para la notificación de efectos posvacunales. (Véase *Ficha de notificaciones*).¹⁷ Esta ficha actualmente se encuentra en revisión para poder incorporar los datos específicos de cada vacuna.

Cómo encarar el estudio de los eventos posvacunación

Debe contarse con una planificación del modo de analizar los eventos notificados.¹² Para ello, es necesario diferenciar entre los problemas propiamente dichos conocidos, inherentes a la constitución de las vacunas (como se comentó anteriormente) y los producidos por error durante la aplicación, distinguiendo cuando no tienen relación alguna con la vacunación y si requieren de una investigación específica.

En términos generales, los efectos debidos a las vacunas son definidos como asociados a la vacuna o potenciados por ella.

En cuanto a errores durante la vacunación, los más comunes han sido la utilización de solventes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicación equivocadas, la aplicación de sobredosis. Estos errores muchas veces son el indicador de un sistema de trabajo no sistematizado, de la falta de entrenamiento adecuado del personal o de complejidades inesperadas durante la aplicación de las vacunas que no han sido tenidas en cuenta.

Tabla 2. *Métodos de estudio de efectos posvacunales*

Método	Fortalezas	Debilidades
Estudio inividual de caso	Alarma temprana	- Riesgo de desvíos. - Siempre requiere de investigación ulterior.
Vigilancia pasiva	Alarma temprana	- Siempre requiere de investigación ulterior. - Subregistro. - La definición de caso difiere.
Vigilancia activa	Detecta un efecto adverso si el denominador es muy grande	- No hay grupo control. - Seguimiento reducido. - Riesgo de desvíos. - La definición de caso es diferente.
Estudios con control de caso	Puede trabajar sobre hipótesis	- Apto sólo para la hipótesis. - No es muy preciso y se producen desvíos. - Riesgo de desvíos. - La definición de caso difiere.
Aleatorizados	Potente para minimizar desvíos	- Seguimiento insuficiente. - La definición de caso difiere.

Cuando el resultado de la investigación permite llegar a una conclusión y poner en marcha cambios para prevenir estos efectos en el futuro, sin duda alguna se contribuye a mantener la confianza en las vacunas y el sistema. Sin embargo, pueden ocurrir hechos que, al finalizar la investigación, no queden esclarecidos, cualquiera sea el motivo. Por ejemplo, falta de datos, ausencia de experiencia en el tema o porque simplemente se trate de efectos coincidentes en relación a la aplicación en un gran número de personas.

Estas metodologías son las recomendadas habitualmente para los programas de inmunización o las que llevan a cabo los servicios centralizados o descentralizados en relación con la farmacovigilancia, de acuerdo a la organización que se adopte.

Cómo actuar cuando se está frente a

reacciones adversas de vacunas

En la práctica médica diaria, los hechos aislados de efectos adversos provienen de la información de la madre del niño. Si bien pueden abordarse con la metodología expuesta, requieren de otra organización. Debe darse atención inmediata al paciente y luego generar el espacio de consulta para la confirmación del hecho. Esto puede incluir la consulta con otros colegas o con los productores, pero fundamentalmente se recomienda notificación a las autoridades que velan por la seguridad de las vacunas, en este caso la ANMAT y su sistema de vigilancia. Las acciones correctivas o la decisión sobre un producto determinado surgen del número global de notificaciones recibidas, luego del análisis correspondiente. Estas pueden incluir la modificación de los prospectos, la retirada del mercado de un determinado lote y hasta la suspensión de la autorización de comercialización.

El registro y seguimiento del hecho aislado es también importante para la historia futura durante la inmunización primaria. Las primeras reacciones a vacunas deben ser registradas en las historias clínicas de los niños y se debe informar a los padres que comuniquen este hecho antes de las nuevas vacunaciones.

Cómo se trabaja con la comunicación de los efectos adversos

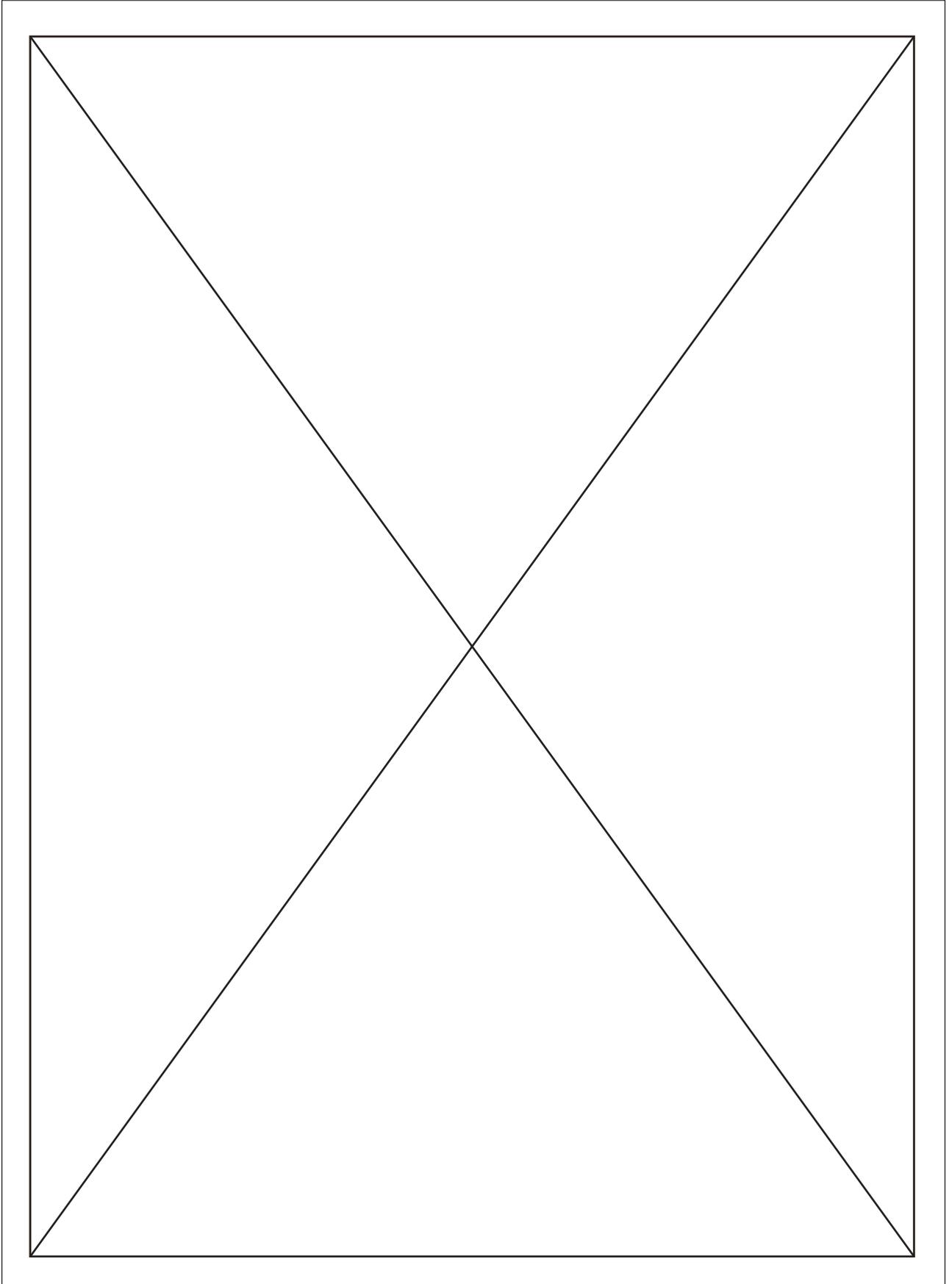
Sea cual sea el resultado de la investigación del caso frente a un efecto adverso y en especial, si éste se produce en la comunidad, es recomendable efectuar un análisis de comunicación adecuado. Para ello, se requiere escuchar adecuadamente el hecho, identificar las preocupaciones más inminentes, aclarar cualquier malentendido asociado a la administración de la vacuna, proceder a revisar todos los hechos y aclarar todas las veces que sea necesario, en los medios adecuados y ante las personas afectadas, qué se ha hecho y cuál es la conclusión del caso.² Estas acciones se aplican tanto al médico de familia que detectó el problema, como al programa de inmunización o a la institución responsable de la seguridad de los medicamentos.

Algunas recomendaciones para sostener la seguridad de las aplicaciones de vacunas

Estas recomendaciones, si bien son generales, se suman a la práctica diaria para contribuir a la aplicación segura de las vacunas.

Lea atentamente los prospectos para verificar las características de la vacuna y sus antecedentes, la vía de aplicación correcta. Verifique que se utilicen los insumos apropiados para la vacunación, ya sean o no los provistos con la vacuna. Nunca mezcle las vacunas en una misma jeringa a menos que lo indiquen expresamente los fabricantes y que, por lo tanto, se trate de las combinaciones que cuentan con autorización en el registro de medicamentos. Mezcle sólo las vacunas con los diluyentes apropiados. Verifique las reacciones luego de 10 a 20 minutos de la aplicación de la vacuna. En el caso de revacunaciones, recabe toda la información posible acerca de las reacciones que pudieran haber ocurrido en vacunaciones anteriores.

Informe de todo hecho posvacunación por medio de la ficha de notificación. Con su información contribuirá al mejor seguimiento del comportamiento de los productos registrados y a la prevención e información a otros de efectos similares.



BIBLIOGRAFÍA

1. State of the world's vaccines and immunization, WHO/GPV/96.04.
2. Plotkin & Orestein. Vaccines. 3rd ed. EE.UU.: WB Saunders, 1999:1144-1163.
3. Surveillance of adverse events following immunization. Field guide for managers of immunization programmes. WHO/EPI/TRAM/93.92 Rev 11997.
4. Review of existing documents on planning, performance and assessment of clinical studies on vaccines. WHO/V&B /99.09.
5. Normatización de prospectos de medicamentos de venta bajo receta. Disposición ANMAT 5904/96.
6. CDC. Recommendation regarding the use of vaccines that contain thimerosal as preservative. MMWR 1999; 48: 996-8.
7. Hurie MB. Impact of the joint statement by the American Academy of Pediatrics/US Public Health service on thimerosal in vaccines on hospital infant hepatitis B vaccination practices. Pediatrics 2001; 107:755-758.
8. Institute of Medicine. Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental outcomes. 16 de julio de 2001. <http://www.iom.edu/IOM/IOMHome.nsf/Paper/ISR_thimerosal> [Consulta: marzo de 2002].
9. Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and variant of Creutzfeldt Jacob disease. BMJ 2002; 322: 841-844.
10. Notice to Readers: Public Health Service Recommendations for the use of vaccines manufactured with bovine-derived materials. MMWR 2000; 49(50):1137-8.
11. Disposiciones ANMAT 1678/96, 554/01.
12. Modificado de Guía para el manejo de las preocupaciones posvacunación. Working Document WHO/PAHO.
13. IOM Immunization Board. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella vaccine and autism. USA:Mac Cormick Editors 2001:102.
14. Ascherio et al. Hepatitis B. Vaccination and the risk of multiple sclerosis. NEJM 2001; 344:327-332.
15. Tabla adaptada de conferencia de Dr J Clemens WHO V&B Marzo 2001, Estambul. Strategic use of epidemiology in the WHO's vaccine programmes. 19th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID).
16. Supplementary information on vaccine safety. Field Part 1, WHO/V&B/00.24 Part 2. Background rates of adverse effects after vaccination. WHO/V&B/00.36.
17. Bologna E et al. Las vacunas y los programas de inmunización. Boletín para Profesionales ANMAT N° 3 1999.

Comentario

Es fundamental la notificación de los efectos adversos (EA) de las vacunas, estén incluidas o no en el calendario oficial. Un sistema de farmacovigilancia permite monitorear los EA y puede incluso detectar situaciones que impliquen retirar una vacuna del mercado. Para ello, basta recordar la experiencia con la vacuna anti-rotavirus oral suspendida en Estados Unidos por su asociación con casos de invaginación intestinal.

La notificación de los EA implica un compromiso por parte de los pediatras. El acto médico no termina en la indicación de la vacuna, incluye también el seguimiento del paciente para evaluar la aparición de un EA habitual o poco conocido.

Es a veces dificultoso asociar efectos indeseables a la vacunación, ya que se deben cumplir una serie de condiciones. A mi criterio, el que debemos tener en cuenta, sobre todo, es la asociación temporal; es decir, analizar si ese EA se ha presentado en un período esperable después de la aplicación de la vacuna de acuerdo al antígeno utilizado.

En relación a estos conceptos se suscitaron situaciones clínicas en el brote de sarampión que tuvo lugar en 1998 que vale la pena comen-

tar. En el hospital de Niños R. Gutiérrez, ante la aparición de un caso sospechoso, tal como lo indica el programa de eliminación de sarampión, se toma una muestra de sangre del paciente para realizar diagnóstico de sarampión (IgM positiva por ELISA) o bien de rubéola (IgM positiva). Cuando un paciente concurría con un cuadro clínico compatible (alguno de los tres catarros nasal, conjuntival o bronquial), fiebre y erupción y con el antecedente de vacunación antisarampionosa aplicada era complicado diferenciar clínicamente si ese cuadro correspondía a la enfermedad o a un EA.

Con respecto al laboratorio, la vacuna antisarampionosa da una respuesta de tipo IgG pero también IgM a los 8-10 días de la vacunación (Bellini y col.); por lo tanto, la única posibilidad de establecer diagnóstico es la búsqueda de antígeno en las secreciones nasofaríngeas (PCR) o bien la asociación temporal. El EA es esperable entre los 7 a 12 días de aplicada la vacuna.

Como la PCR es una técnica costosa y no de uso habitual, salvo en algunos centros de referencia, la fecha de aparición del EA es un requisito fundamental para tomar conducta.

Dra. Angela Gentile