

## Resultado de la Farmacovigilancia de vacunas producidas por el Instituto Finlay

### Results of the Pharmacovigilance of vaccines produced by Finlay Institute

Iván Cuevas Valdespino<sup>I</sup>; Giset Jiménez López<sup>II</sup>; María de los A. Peña Machado<sup>II</sup>; Jenny Ávila Pérez<sup>III</sup>; Blanca Estela González Delgado<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Instituto Finlay.

<sup>II</sup> Especialista de II Grado en Farmacología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

<sup>III</sup> Técnico en Farmacia. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Master en Economía de la Salud. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

---

#### RESUMEN

Las vacunas presentan una probabilidad inmediata de reacciones adversas y se administran a niños sanos dentro del Programa de Inmunización, por ello constituyen un caso especial dentro de la vigilancia farmacológica. La farmacovigilancia es decisiva herramienta de la industria de medicamento para completar la evaluación de riesgos en la fase IV del desarrollo de estos productos a la vez que se garantiza el éxito y seguridad en su utilización dentro de los servicios de salud. La información sobre eventos adversos a vacunas retroalimentan a los centros productores y profesionales sanitarios periódicamente, como parte del sistema de farmacovigilancia cubano. En este artículo se exponen los resultados de la farmacovigilancia de vacunas humanas, en labor conjunta del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología y el Instituto Finlay. Se realizó un estudio de las sospechas de reacciones adversas a vacunas incorporadas a la base de datos nacional de farmacovigilancia hasta el primer semestre del 2006, su frecuencia por dosis administradas de vacunas, y la minería de datos para detectar "señales" entre los eventos reportados hasta el año anterior. Se describen los casos clasificados como severos, las "señales" detectadas y causalidad. El examen de los eventos mostró la correspondencia de estos con la naturaleza de cada vacuna y de sus componentes. Las señales detectadas en la serie del 2000-2005 fueron validadas por su presencia en los datos del primer semestre 2006. En más de un millón cuatrocientos mil dosis administradas en ese tiempo, hubo un solo caso grave que acumuló 4 eventos adversos de la mayor severidad sin un desenlace fatal. Estos resultados demuestran la seguridad de las vacunas producidas por el Instituto Finlay avalado por los resultados de la vigilancia poscomercialización.

**Palabras clave:** Vacunas, farmacovigilancia, eventos adversos, seguridad.

---

## **SUMMARY**

Vaccines present an immediate probability of adverse reactions and are administered to healthy children as part of the Immunization Program. That's why, they are a special case within pharmacovigilance. The pharmacovigilance is a decisive tool of the drug industry to complete the stage IV risk evaluation of the development of these products and, at the same time, it guarantees success and safety on using it in the health services. The information on adverse events to vaccines periodically feedback the health producing and professional centres, as part of the Cuban pharmacovigilance system. The results of the human vaccine pharmacovigilance were exposed, as a joined work of the Center for Pharmacoepidemiology Development and Finlay Institute. A study of the suspicions of adverse reactions to vaccines incorporated to the national pharmacovigilance database until the first semester of 2006, of their frequency per vaccine dose administered, and of the data mining to detect signs among the events reported till the previous year, was undertaken. The data classified as severe, the "signs" detected and causality, are described. The examination of the events showed the correspondance of them with the nature of each vaccine and of its components. The signs detected in the series 2000-2005 were validated by their presence in the data of the first semester of 2006. In more than a 1 400 000 doses administered in that time, there was only a severe case that accumulated 4 adverse events of the highest severity without a fatal outcome. These results showed the safety of the vaccines produced by Finlay Institute supported by the results of postmarketing surveillance.

**Key words:** Vaccines, pharmacovigilance, adverse events, safety.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La farmacovigilancia es una actividad destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados con los medicamentos en la fase IV del desarrollo farmacéutico, pues la información recolectada en las fases previas al registro no bastan para perfilar la seguridad de medicamentos y vacunas, porque es obtenida sobre muestras relativamente pequeñas y recolección de datos selectiva, en un tiempo limitado, y fuera de la práctica clínica habitual.<sup>1-3</sup>

Las vacunas tienen un beneficio diferido y desconocido, por ello precisan de un excelente perfil de tolerancia, y sistema de monitoreo con el mayor estándar de desempeño. Solo mediante la vigilancia poslicenciamiento se completan los datos presentes en la documentación del producto.<sup>2,4-7</sup>

La farmacovigilancia requiere un intercambio muy fluido de informaciones entre todos los actores implicados<sup>8,9</sup> para que se convierta en decisiva herramienta del desarrollo de las vacunas (estudios fase IV) y para que sea útil a la salud pública.

Para cumplir este propósito, se estrecharon aun más las relaciones de trabajo existentes entre el Instituto Finlay y el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

La apreciación de beneficios y riesgos asociados con cualquier vacuna, tiene una naturaleza dinámica, como lo ilustra la [figura](http://www.niaid.nih.gov/publications/Vaccine/pdf/safevacc.pdf) (Fuente: <http://www.niaid.nih.gov/publications/Vaccine/pdf/safevacc.pdf>).

Durante el periodo prevacunal (etapa 1), la excesiva morbilidad y la mortalidad por una enfermedad inmunoprevenible, justifican la aplicación de una vacuna. Al aplicarse una vacuna segura y eficaz, con el Incremento de la cobertura (etapa 2), los padres pueden percibir un riesgo relativamente mayor por la vacunación que por la enfermedad misma: reacciones adversas verdaderas, aunque extremadamente raras, será observada "más con frecuencia" pues la vacuna se utiliza en campañas masivas a grandes contingentes de personas y la frecuencia esperada se expresa en mayores valores absolutos, lo cual crea la percepción errada de un incremento por ocurrir en un corto período.

La lógica de ese razonamiento en la población puede conducir a la Pérdida de la confianza en la vacuna (etapa 3) al recibir mayor atención los informes de acontecimientos adversos, aun en ausencia de evidencias de causalidad. Esto lleva a la reducción del uso de la vacuna, y a un resurgimiento de la enfermedad (brote).

La disponibilidad de un preparado vacunal alternativo (más seguro y efectivo) permite la recuperación de la confianza (etapa 4), y la aceptación pública de la vacunación contra la enfermedad, esto da como resultado altos niveles de la vacunación y reducción de la enfermedad, lo cual permite la erradicación de la enfermedad (etapa 5).

El sistema de reporte espontáneo no permite por sí mismo medir el riesgo, pero por ser sencillo, sensible, de bajo costo y fácil extensión a nivel nacional con la transmisión electrónica de la información, permite la detección de señales mediante la aplicación de algoritmos y minería de datos<sup>10</sup> el análisis de causalidad y de la gravedad de estos. Por su gran utilidad en la detección de sospechas de reacciones adversas, se ha convertido en el sistema más universalmente aceptado en farmacovigilancia.<sup>11</sup>

El sistema de farmacovigilancia cubano permite que la información sobre sospechas de reacciones adversas a vacunas sean analizadas y se retroalimenta a los centros productores y profesionales sanitarios periódicamente. En este artículo se exponen los resultados de la farmacovigilancia de vacunas humanas correspondientes al primer semestre del año 2006.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo de los eventos adversos a vacunas incorporadas a la base de datos nacional de farmacovigilancia hasta el primer semestre del año 2006.

La definición de eventos adversos fue "cualquier acontecimiento médico inconveniente que se presente durante el tratamiento con un medicamento o

vacuna, el cual no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento".<sup>12</sup>

Las dosis administradas se estimaron a partir de lo informado en el Anuario Estadístico del año 2004 y 2005 disponible en el sitio de la Dirección Nacional de Estadística del MINSAP en la página de Infomed ([www.sld.cu](http://www.sld.cu)).<sup>13,14</sup>

La clasificación de eventos adversos por vacunas fue según causalidad,<sup>15</sup> realizada según las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>16,17</sup> para estimación causal de vacunas:

Probable: acontecimiento clínico con relación temporal razonable a la administración de la vacuna; es poco probable sea atribuido a enfermedad concurrente u otras drogas o productos químicos.

Posible: acontecimiento clínico con relación temporal razonable a la administración de la vacuna; pero que podría ser también explicada por enfermedad concurrente u otras drogas o productos químicos.

A los efectos de este trabajo, se consideró condicional aquel diagnóstico no registrado en la literatura y que podría ser explicado por una enfermedad alternativa o un tratamiento concomitante (es decir que con la información disponible es clasificable de acuerdo con la definición de la OMS) con la particularidad de que en las vacunas casi nunca existen causas alternativas a no ser que se pongan juntas 2 vacunas diferentes, o que la reacciones adversas sean de tipo alérgico y el niño o adulto tenga como antecedente patológico personal el ser alérgico.

Para la gravedad se utilizó lo señalado en el Glosario de Farmacovigilancia.<sup>18</sup>

Los datos de eventos adversos por vacunas fueron sometidos a minería de datos para lo cual se organizaron en tablas de contingencia de 2 por 2 según se muestra en [tabla 1](#). Se tomaron en cuenta aquellas tablas de contingencia con un mínimo de 3 en los valores de cada casilla (a, b, c y d).

Mediante el programa Statcalc de EpiInfo,<sup>19</sup> se hizo cálculo de disproporcionalidad combinación vacunas/eventos adversos entre los eventos reportados desde el año 2000 hasta el 2005 para obtener el valor del Proportional Reporting Ratio (PRR, razón de reportes proporcionales, análogo al riesgo relativo) y del Reporting Odds Ratio (ROR, razón dispar de reportes, análogo al odds ratio). Se consideraron valederos los resultados con valor mayor de 3 en los límites inferiores del intervalo de confianza al 95 % del PRR y ROR.<sup>20</sup>

Las vacunas incluidas en el análisis fueron: la vacuna toxoide diftérico y tetánico (vaxDIFTET<sup>®</sup>), vacuna antimeningocócica B y C (VAMENGOC BC<sup>®</sup>), vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis de células enteras (nos referimos a ella como DPT), antitetánica (vaxTET<sup>®</sup>), antileptospirósica trivalente (vaxSPIRAL<sup>®</sup>) y la vacuna antitífoidica de polisacárido Vi (vaxTyVi<sup>®</sup>).

La participación de los especialistas del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en la recolección de datos y conformación de las tablas de trabajo evitó un conflicto de intereses en el manejo de la información, al estar fuera de esta etapa los especialistas de la industria, los que si participan en el análisis final y completo de la información.

## RESULTADOS

En la [tabla 2](#) (reportes de eventos adversos por vacunas producidas por el instituto Finlay desde su autorización de uso) se muestra que la mayor tasa de reporte correspondió a la vacuna duple toxoide diftérico y antitetánico (56,40 reportes por 100 mil dosis), la cual se aplica en el primer grado de escuela primaria en forma de campaña de un solo día cada aula.

Le siguen en orden 2 vacunas cuya formulación incluye componentes de la membrana celular y se administran a niños; antimeningocócica B y C (34,04 reportes por 100 mil dosis) y la vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis (27,41 reportes por 100 mil dosis).

Las vacunas antitetánica (6.38 reportes por 100 mil dosis), antileptospirósica (4,58 reportes por 100 mil dosis) y antitifoídica (1,67 reportes por 100 mil dosis), presentaron bajas tasas de eventos adversos por dosis administradas.

En relación con el resultado del análisis de causalidad de los eventos adversos ([tabla 3](#)), el 72,22 % fue de causa probable.

La causalidad posible se reflejó en mayor proporción a antidiftérica y antitetánica (32,65 %) y a antitifoídica de polisacárido Vi (50 %).

En la [tabla 4](#) se muestra la clasificación de los eventos adversos según gravedad.

Los casos graves tuvieron una proporción inferior al 5 %, todos pertenecientes a un solo afectado y una misma vacuna.

La mayoría de todos las notificaciones (58,10 %) fueron leves.

Las señales detectadas ([tabla 5](#)) fueron útiles para aclarar con más cuidado la consistencia de los diagnósticos en el reporte de eventos en el período que se analiza.

Ocasionaron dolor, toxoide diftérico y tetánico; fiebre 40 °C y dolor, antimeningocócica B y C; fiebre 39 °C, vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis; prurito y rigidez de miembro vacunado, toxoide tetánico; cefalea y febrícula, antileptospirósica trivalente; y mareos, lipotimia, astenia, náuseas y mialgia, antitifoídica de polisacárido Vi.

En la [tabla 6](#) se muestra la proporción de eventos por localización y los más frecuentes de forma resumida. Se aprecia que los eventos generales o sistémicos predominan en los reportes de vacuna antimeningocócica B y C, antidiftérica, antitetánica y antipertussis y antileptospirósica trivalente; en las vacunas basadas en solo toxoides, predominan los eventos adversos locales en razón 3:1.

Las "señales" descritas en la tabla 5, estuvieron representadas dentro de la proporción total en la tabla 6 para cada vacuna; excepto en la vacuna antitifoídica (que tuvo pocos reportes), antitetánica (no se detectaron) y en antileptospirósica trivalente, donde la cefalea estuvo presente en una baja proporción.

## DISCUSIÓN

La frecuencia mayor de eventos adversos por 100 mil dosis administradas a las vacunas toxoide diftérico y tetánico; antimeningocócica B y C y antitetánica (tabla 2) los clasifica como eventos adversos raros, pues estuvieron entre 10 y 100 por 100 mil dosis administradas; y con una frecuencia mucho más inferior en las demás, de acuerdo con el Glosario de términos usados en Farmacovigilancia.<sup>18</sup>

Referido a la posibilidad de que estos valores estuviesen subestimados, debe recordarse que estas son vacunas administradas a escolares de primer grado de primaria (toxoides diftérico y tetánico); o a adultos (las demás) en grupos de personas a la vez,<sup>16</sup> por lo que se incrementa la sensibilidad en la detección de esos eventos adversos,<sup>6</sup> pues se administran a grupos de personas a la vez.

A medicamentos en general, se acepta que solo el 2-5 % de todas las reacciones adversas son notificadas mediante los sistemas de reporte espontáneos, lo cual puede llegar hasta el 10-20 % en centros de farmacovigilancia con un buen desempeño.<sup>21-23</sup>

Los valores comparativamente más bajos en la tasa de eventos a antidiftérica, antitetánica y antipertussis solo puede explicarse por las modificaciones al Esquema Oficial de Vacunación de la República de Cuba, actualizado el 5 de mayo de 2006; pues desde la introducción de la vacuna tetravalente y pentavalente, la vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis es utilizada solo para reactivaciones a los 18 meses de edad, y es de esperar que a ese grupo de edad muestre una mejor tolerancia al producto.<sup>24</sup>

La mayoría de los eventos adversos reportados (72,22 %) fueron clasificados como probables en su causalidad (tabla 3). La causalidad condicional solo aparece representada la vacuna antimeningocócica B y C (13,9 %), la vacuna antileptospirósica trivalente (13,6 %) y la vacuna antitifoídica de polisacárido Vi (50,0 %), y puede estar relacionado con una mayor sensibilidad del sistema que detecta como eventos adversos manifestaciones que en realidad no son reacciones adversas.

Por otra parte, las reacciones adversas condicionales, tienden a ser aquellas que no están reportadas en el prospecto de la vacuna o en la literatura pero el mayor porcentaje lo deben ocupar las probables, porque en general son preventivas las vacunas, es decir generalmente el niño es "sano", habitualmente no se deben estar administrando otros medicamentos.

Los casos clasificados como graves (tabla 4) son inferiores al 5 %, todos pertenecientes a un solo afectado; coincidieron en un niño ingresado con enfermedad meningocócica invasiva, hospitalizado y recuperado sin secuela, con una probabilidad condicional.

Los diagnósticos fueron tortícolis (trastorno motor transitorio considerado grave), que se presentó en 0,79 casos por 100 mil dosis administradas, estrabismo, hipertensión endocraneana y agudización de otitis.

A pesar de exhibir la mayor tasa de eventos adversos por 100 mil dosis administradas, más de las tres cuartas partes de eventos reportados a vacuna antidiftérica y antitetánica fueron leves.

En relación con las señales detectadas (tabla 5), para el toxoide diftérico y tetánico se detectó dolor, el cual está entre los esperados.

Para la vacuna antimeningocócica B y C, las únicas señales detectadas fueron fiebre de 40 °C sin manifestaciones de colapso o *shock* y reacción local, esperadas según las Normas Nacionales de vacunación de Argentina.<sup>25</sup>

Para la vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis, solo se detectó como señal fiebre 39 °C, incluido entre los incidentes adversos leves esperados a esta vacuna.<sup>26</sup>

Para la vacuna antitetánica, se detectó como señal prurito (podría considerarse una reacción alérgica ligera) y rigidez (podría ser una expresión menor de neuritis del plexo braquial).

Estos diagnósticos (reacciones alérgicas, la neuritis del plexo braquial y el síndrome de Guillain-Barré) son considerados incidentes adversos graves para esta vacuna.<sup>26</sup>

La vacuna antileptospirósica trivalente tiene pocas referencias en la literatura internacional, pero como bacterina son de esperar la cefalea y febrícula detectadas en el capítulo señales.

La vacuna antitifoídica de polisacárido Vi solo debería mostrar eventos ligeros como fiebre (0-1 %), cefalea (1,5-3 %) o eritema o induración mayor de 1 cm hasta el 7 %;<sup>26</sup> sin embargo, las señales detectadas de: mareos, lipotimia, astenia, náusea y mialgia son más parecidas a las manifestaciones de incidentes adversos graves para una vacuna inactivada de células completas de *Salmonella typhi*, que a una vacuna antitifoídica basada en polisacárido VI.<sup>26,27</sup>

El toxoide diftérico y tetánico (tabla 6) no tuvo entre las notificaciones eventos adversos graves como reacciones alérgicas (urticaria o prurito generalizado, ni reacciones anafilácticas), la neuritis del plexo braquial y el síndrome de Guillain-Barré, diagnósticos graves esperados por la OMS.<sup>26, 28</sup>

La fiebre sin especificar estuvo en los valores esperados históricos (una proporción de 16 % y lo esperado era entre 11,237-25,706 %); otras reacciones generales (dolores musculares y cefaleas) que pueden ocurrir en una proporción del 10% entre los casos;<sup>26</sup> en este caso estuvieron ausentes.

El predominio de reacciones locales es esperado entre el 10 y el 75 %, entre el total de eventos lo cual se corresponde a lo observado en la tabla 6. No hubo nódulo en el punto de la inyección, ni absceso estéril, lo cual se espera en 6 a 10 casos por 1 000 000 de dosis administradas<sup>28</sup> en una publicación internacional.

El riesgo de sufrir una reacción local y un absceso estéril aumenta cuando la inyección de la vacuna absorbida pone el coadyuvante en contacto con el tejido subcutáneo.<sup>29,30</sup>

La frecuencia de dolor estuvo entre los valores esperados.<sup>28,31</sup>

Le sigue en orden la vacuna antimeningocócica contra serogrupo B y C, que tuvo entre los eventos generales a la fiebre como mayor expresión, lo cual se corresponde con lo descrito para las vacunas de polisacáridos, aunque la vacuna antimeningocócica puede explicar la fiebre por la presencia del polisacárido C y la existencia de lipopolisacáridos<sup>32,33</sup> y otros componentes de la membrana externa.

El *rash*, rasgo de manifestación de reacción alérgica, estuvo en una proporción mayor a lo esperado; pero en frecuencia inferior a lo observado en campaña de

vacunación de 1,2 millones de vacunados con otra vacuna antimeningocócica C ocurrida en Nueva Zelanda en 1998, donde además se notificaron 92 casos de síntomas sensoriales y motores transitorios del sistema nervioso periférico después de vacunar a 130 000 personas (70,77 eventos por 100 000 dosis vs. 3,16 eventos por 100 mil dosis administradas a nuestra vacuna).<sup>34</sup>

Es de esperar que en este aspecto, la vacuna antimeningocócica B y C fuera más reactogénica, pues contiene vesículas de membrana externa, oligosacáridos y lipopolisacáridos.

El enrojecimiento del sitio (4,65 % en la proporción y una frecuencia de 1,58 reportes por 100 mil dosis administradas), fue la única manifestación local incrementada que había sido detectada como señal previamente (tabla 5). Para otras vacunas antimeningocócicas, las reacciones locales fueron frecuentes (hasta el 71 % de los vacunados en un estudio) pero leves, principalmente eritema o enrojecimiento local después de 1 a 2 días.<sup>9,32,35</sup>

De las manifestaciones generales, la fiebre de 40 °C había sido detectada como señal (tabla 5), sin embargo la mayor proporción de fiebre se correspondió con temperaturas no mayores a 39°C.

No hubo síndrome hipotónico hiporresponsivo, observado en las campañas de vacunación antimeningocócica B y C en Brasil con una frecuencia de 1/82,953 a 1/414,000 (entre 0,24 y 1 por 100 mil vacunados).<sup>36</sup>

No se reportaron otros cuadros graves de eventos adversos como convulsiones, encefalopatía, síndrome febril con temperatura axilar mayor de 40 °C; ni síndrome purpúrico con poliartritis o sin ella, los cuales sí se manifestaron en Brasil.<sup>36,25</sup>

Estas reacciones son muy poco frecuentes y aparentemente no dejan secuelas.

Entre las vacunas antimeningocócicas que contienen vesículas de membrana externa, la única vacuna que puede compararse con la nuestra es la vacuna MeNZB™ (vacuna antimeningocócica noruega con una cepa nativa de Noruega y otra de Nueva Zelanda), aún en desarrollo clínico (en estudio fase III actualmente). A modo de observación preliminar, se puede señalar que en la comparación de proporciones, la vacuna antimeningocócica B y C cubana mostró en lactantes mejores resultados en los síntomas diarreas (2,32 % vs. 3,68 %), enrojecimiento en el sitio (4,65 vs. 12,94 %) y dolor (2,32 vs. 14,51%).<sup>37</sup>

Continúa la vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis (tabla 6), donde la proporción de eventos generales fue predominante.

Descritas como evento adverso severo, el llanto persistente (8,11% de proporción y una frecuencia de 2,2 casos por 100 mil dosis administradas) fue menor que lo notificado en la literatura internacional.<sup>36</sup>

No se notificaron episodios hipotónicos hiporresponsivos, descritos en la literatura internacional en una frecuencia de uno cada 1 750 dosis administradas.<sup>36</sup>

Clásicamente, en las vacunas antidiftérica, antitetánica y antipertussis están presentes reacciones adversas como enrojecimiento, edema, fiebre, somnolencia, irritación, vómito, pérdida del apetito y llanto persistente, sin gritos.<sup>26,31</sup>



Los eventos locales, calor, aumento de volumen de muslo izquierdo, tumefacción, rubor y edema, tuvieron valores mínimos en relación con lo referido en la literatura revisada las cuales se reportan entre el 11 y el 38 %.<sup>26</sup> Como la vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis es ahora administrada como una dosis de reactivación, la menor frecuencia de eventos adversos se puede corresponder con una mayor tolerancia en niños mayores.<sup>31</sup>

En relación con la vacuna antitetánica (tabla 6), no hubo prurito ni rigidez (señales detectadas previamente). No se detectan las reacciones graves sistémicas reconocidas por la literatura: las reacciones alérgicas (urticaria y anafilaxia), neuritis del plexo braquial, ni el síndrome de Guillain-Barré.<sup>26,27,38,39</sup>

Los eventos locales predominaron, lo cual es lo esperado dada la presencia de hidróxido de aluminio.<sup>27,30,38,40</sup> En la información recopilada no se notificó nódulos ni abscesos estériles, lo cual ocurre cuando la vacuna se administra por vía subcutánea producto de una mala técnica de administración.

La fiebre, único evento detectado como señal, estuvo presente en una proporción menor del 20 %.

Los eventos adversos reportados a la vacuna antileptospirósica trivalente incluyó el reporte de cefalea, pero con una expresión mínima y la febrícula no se notificó.

La presencia de reacciones como *rash* y prurito generalizado podrían explicarse por la utilización de un medio de proceso productivo de esta vacuna que no es libre de proteínas y la naturaleza de la vacuna en sí, que es una bacterina.<sup>41</sup>

Al comparar estos resultados con el estudio clínico de vacuna antileptospirósica trivalente,<sup>42</sup> se observa que los eventos vómitos, fiebre, *rash* y enrojecimiento (eritema) tuvieron proporciones superiores a los del ensayo, y puede estar dado por su administración en forma masiva, y la percepción subjetiva incrementada en esas condiciones.

Sin embargo, el malestar general y el dolor en el sitio de administración fue menor en frecuencia a los resultados obtenidos en el ensayo clínico.<sup>42</sup>

La fiebre (el más frecuente) y la cefalea, únicos eventos detectados como señales, estuvieron presentes (tabla 6).

La vacuna antitifoídica de polisacárido Vi no tuvo incluido entre los reportes los diagnósticos de mareos, lipotimia, astenia, náuseas ni mialgia (eventos con el diagnóstico de señales detectadas previamente).

Estos diagnósticos están más relacionados con la vacuna antitifoídica inactivada que a la que analizamos en este artículo.<sup>26</sup>

Como se pudo apreciar, la frecuencia por 100 mil dosis administradas fue muy baja (tabla 2).

La fiebre estuvo presente en mayor proporción contra total de eventos adversos de artículo indio donde se comparan 2 vacunas de polisacárido capsular Vi.<sup>43</sup>

El bajo número de notificaciones no permite se puedan comparar las proporciones a otros estudios, pues las variaciones observadas entre el total de eventos adversos, podrían estar afectadas por el azar.

En conclusión, la información obtenida de la Red Nacional de Farmacovigilancia ha sido valiosa para investigar la seguridad poscomercialización de las vacunas del Instituto Finlay.

La utilización de la minería de datos como herramienta de trabajo, permite dirigir la atención a aquellas notificaciones más relevantes.

Las señales detectadas fueron útiles para aclarar con más cuidado la consistencia de los diagnósticos en el reporte de sospechas eventos en el período que se analiza.

El análisis de los eventos adversos encontrados mostró la correspondencia de estos con la naturaleza de cada vacuna y de sus componentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. En: García AG, Gandía L, editores. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. p. 191-216.
2. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001. [citado 18 Jun 2006]. Disponible en: [http://66.71.191.169/isdbweb/pdf/Berlin\\_Declaration\\_on\\_Pharmacovigilance\\_January\\_2005.pdf](http://66.71.191.169/isdbweb/pdf/Berlin_Declaration_on_Pharmacovigilance_January_2005.pdf)
3. Chapter 4. Pharmacovigilance in drug regulation. In: The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products). Geneva: World Health Organization; 2002. p. 15-23.
4. Autret-Leca E, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. La Revue du Practicien. 2004;54:526-31.
5. Immunization safety surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Immunization Focus: WHO Regional Office for the Western Pacific. Manila: WHO; 1999.
6. Global programme for vaccines and immunization: Expanded Programme on Immunization. Surveillance of adverse events following immunization: Field guide for managers of immunization programmes. Geneva: WHO; 1997.
7. Karlberg J, Clinical trials en Paediatrics. In: Machin D, Day and Green S. Textbook of Clinicals Trials. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 45-54.
8. Chapter 2. A short history of involvement in drug safety monitoring by WHO. In: The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products). Geneva: World Health Organization; 2002. p. 5-8.
9. Talbot JCC, Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol. 1998;45:427-31.

10. Chen RT. Special methodologic issues in pharmacoepidemiology studies of vaccine safety. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. Sussex: John Wiley and Sons; 1994.
11. Zapata A. Farmacovigilancia. En: Morón FJ, Levy M. Farmacología General. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 139-46.
12. WHO. Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment. Disponible en: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf)
13. Total de dosis aplicadas según tipo de vacuna. 1962-2004 (provisional) Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5001=mostrar^m1225&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5022=2004&tag5023=1225>
14. Total de dosis aplicadas según tipo de vacuna. 1962-2005 (provisional) Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5001=mostrar^m1377&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5022=2005&tag5023=1377>
15. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1977 Mar; 21(3): 247-54.
16. WHO. Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment. Disponible en: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf)
17. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, & the Advisory Committee on Causality Assessment Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse events reports by an expert advisory committee. Bull World Health Organization. 2000; 78(2): 178-85.
18. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/8321.pdf>
19. Mehta CR, Patel NR, Gray R. Computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2X2 contingency tables. J Am Statistical Assoc 1985; 80: 969-73.
20. Wilson AM, Thabane L & Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol. 57: 2 127-34.
21. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279: 1200-5.
22. Wille H, Schönhöfer PS. Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. Internist. 2002; 43: 469-81.
23. Schneeweib, S, Hasford J, Göttler M. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. Europ J Clin Pharmacol. 2002; 58: 285.
24. Esquema Oficial de Vacunación de la República de Cuba. VacciMonitor. 2006; 15(1): 8.

25. Ministerio de Salud. Normas Nacionales de Vacunación 2003/2004. Representación OPS/OMS. Buenos Aires, 28 de mayo 2003.
26. Departamento de Vacunas y Productos Biológicos. Información Suplementaria sobre seguridad de las vacunas. Parte 2: Tasas basales de incidentes adversos consecutivos a la vacunación. Documento WHO/V&B/00.36. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000.
27. Centers for Diseases Control and Prevention (1994). Typhoid Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report, 43(RR-14). p. 1-7.
28. Tuttle J. The risk of Guillain-Barré syndrome after Tetanus-toxoid-Containing Vaccines in Adults and Children in the United States. Am J Public Health. 1997;87:2045-8.
29. Ipp MM, Gold R, Goldbach M. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. Pediatrics. 1989;83:679-82.
30. Mark A, Carlsson RM, Granstrom M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. Vaccine. 1999;17:2067-72.
31. Mortimer JrEA, Kharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W. Vaccines. 3rd ed. Filadelfia: PA, WB Saunders Company; 1999. p. 140-57.
32. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C Neisseria meningitidis oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. JAMA. 1996;275:1499-503.
33. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. Can Med Assoc J. 1996;154:503-7.
34. Hood DA, Edwards IR. Meningococcal vaccine \_do some children experience side effects? New Zealand Med J. 1989;102:65-7.
35. King WJ, MacDonald NE, Wells G. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. J Pediatrics. 1996;28:196-202.
36. Ministerio de Saúde-Fundação Nacional de Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. 1998.
37. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S and Martin D.MeNZB™: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand Neisseria meningitidis serogroup B disease epidemic strain. Vaccine, 2005;23(17-18):2191-6.
38. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. J Infect Dis. 1996;174(Supl 3):S259\_S63.
39. Tuttle J. The risk of Guillain-Barré syndrome after Tetanus-toxoid-Containing Vaccines in Adults and Children in the United States. Am J Public Health. 1997;87:2045-8.

40. Mortimer JrEA, Kharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines, 3rd ed. Filadelfia: Saunders Company; 1999. p. 140-57.
41. Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. J Postgrad Med [serial on the Internet]. 2005 [cited 2006 Aug 21];51:210-4. Available from: <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2005;volume=51;issue=3;spage=210;epage=214;aualast=Koizumi>
42. Martínez R, Pérez A, Quiñones M del C, Cruz R, Álvarez A, Armesto M, Fernández C, et al. Eficacia y seguridad de una vacuna contra la leptospirosis humana en Cuba. Rev Panam Salud Publica. 2004;15(4):249-55.
43. Sabitha P, Prabha Adhikari MR, Chowdary A, Prabhu M, Soofi M, Shetty M, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of two different brands of salmonella typhi VI capsular polysaccharide vaccine. Indian J Med Sci. [serial on the Internet]. 2004 [cited 2006 Aug 17];58:141-9. Available from: <http://www.indianjmedsci.org/article.asp?issn=0019-5359;year=2004;volume=58;issue=4;spage=141;epage=149;aualast=Sabitha>

Recibido: 30 de mayo de 2007

Aprobado: 2 de julio de 2007

Dr. *Iván Cuevas Valdespino*. Instituto "Finlay". Calzada de Infanta No. 1162, Centro Habana, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [cuevas@finlay.edu.cu](mailto:cuevas@finlay.edu.cu)  
Instituto Finlay