

Seguimiento de la reactogenicidad de la vacuna DTP cubana, utilizando dos métodos paralelos

María de los Ángeles Peña Machado¹, Telma María Triana Rodríguez², Jorge Menéndez Hernández¹, Mayelin Mirabal Sosa¹, Marlen Armesto del Río¹, Morelia Baró Suárez¹, Lorenzo la Rosa Ocampo³, Marlen Raymundo Valdés³, Liudmila Ibelin Egües Torres², Giset Jiménez López⁴.

¹ Instituto Finlay. Centro de Investigación- Producción de Vacunas y Sueros. Ciudad de La Habana, Cuba

² Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Ciudad de La Habana, Cuba

³ Policlínico "Finlay" Ciudad de La Habana, Cuba

⁴ Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ciudad de La Habana, Cuba

E.mail: mpena@finlay.edu.cu

Con el objetivo de caracterizar la reactogenicidad de la vacuna Antidiftérica-Antitetánica-Antipertusis (DTP) cubana, desarrollada por el Instituto Finlay, se realizó un estudio utilizando dos métodos o fuentes de información diferentes y paralelos. La primera se obtuvo de un ensayo clínico (EC) Fase IV, abierto, no controlado, en el que se incluyeron 57 lactantes. La segunda fuente de información se obtuvo de los reportes de los eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV), recepcionados por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) que incluyen a 86 lactantes que fueron atendidos por sospechas de ETAV. En el EC se aplicaron 167 dosis, los eventos adversos esperados e inesperados se observaron en un escaso número de lactantes, fueron mayoritariamente ligeros y autolimitados en el tiempo y su frecuencia de aparición se redujo en la 2da y 3ra dosis. El dolor fue el evento local más frecuente y la fiebre fue el evento general que más se presentó. No se reportaron vómitos y la anorexia, la somnolencia, y el llanto persistente aparecieron en un número limitado de sujetos vacunados. Se presentaron 12 eventos no esperados, solo en 2 de ellos se consideró que existía relación causal con la vacunación. Se reportó un evento adverso grave (niña hospitalizada por síndrome febril prolongado postvacunación, que se estudió y demostró que fue causado por una sepsis urinaria persistente provocada por una malformación vesico-ureteral). Los 86 reportes recepcionados por la UCNFv incluían un total de 141 ETAV, dentro de los síntomas locales, el eritema alcanzó un 9,30% y la induración un 5,81%, la fiebre fue un síntoma frecuente aunque no se especifica la temperatura corporal alcanzada. Aunque existen varias diferencias con relación a las condiciones en que se realiza la vigilancia de eventos adversos en un EC o en la práctica clínica habitual, los resultados aquí analizados nos confirman que la reactogenicidad de la vacuna es escasa comparada con los beneficios que reporta su aplicación en lactantes.

Palabras claves: Reactogenicidad, eventos adversos, vacuna DTP cubana

Introducción

De las numerosas intervenciones que pueden realizarse en el campo de las enfermedades infecciosas, pocas han evitado tantas defunciones y enfermedades como los programas organizados de inmunización (1,2).

La eficacia y la seguridad de las vacunas se demuestran durante los ensayos clínicos (EC). Los ensayos FASE I, II, y III se realizan en condiciones controladas, para cumplir con los requisitos requeridos para el registro y obtener la autorización de comercialización. La FASE IV se

realiza postregistro en las condiciones reales de la práctica clínica habitual.

Pesquisar la reactogenicidad, es decir la incidencia de los eventos adversos o experiencias no deseables, se consideren o no relacionadas con el producto (3), está entre los propósitos permanentes en los estudios de vacunas por varias razones.

Siendo un producto que se administra a personas sanas para evitar las enfermedades, la única forma de que se cumpla la ecuación riesgo-beneficio es que las vacunas no causen más

daños de los que podría ocasionar la propia enfermedad (4). Además de que la aparición de eventos adversos predisponen negativamente a las personas de tal forma que pueden rechazar la vacuna para él y su familia con el consiguiente riesgo de sufrir la enfermedad.

Esta situación se hace especialmente importante en los lactantes, lo que se relaciona entre otros motivos, con el mayor nivel de educación e información de los padres, los cuales acceden a materiales que contienen argumentos a favor y en contra de la vacunación. Por otra parte a medida que se reduce la incidencia de las enfermedades prevenibles mediante la vacunación, los padres pueden percibir que el riesgo de eventos adversos, luego de vacunar a sus hijos, es mayor que el riesgo de contraer la enfermedad.

En los niños pequeños es bastante difícil determinar si un evento es realmente resultado de la administración de la vacuna y de la inmunización subsiguiente. En este grupo etáreo ocurren con cierta frecuencia muchos eventos que sin serlo se atribuyen a las vacunas, y es difícil hacer la distinción con los que sí pueden estar relacionados con la vacunación (5).

Si bien las vacunas actuales son mucho más seguras, la inmunización no está libre de controversias, el mundo ha presenciado los peligros y los efectos de la interrupción de la vacunación. En el Reino Unido, Japón y Suecia durante los años 1970, la preocupación pública sobre los riesgos de las vacunas contra la tos ferina provocó una rápida disminución en las tasas de cobertura de vacunación, cuando la cobertura bajó, el número de casos de tos ferina se elevó vertiginosamente, trayendo como resultado defunciones y hospitalizaciones que pudieron haberse evitado. Se demostró una vez más que el riesgo asociado a la vacunación era mucho menor que el provocado por la enfermedad. Después de algunas campañas de educación sobre la enfermedad y la vacuna, la población fue recobrando lentamente la confianza en la misma y en los programas de inmunización (6).

La difteria, el tétanos y la tos ferina son enfermedades que pueden evitarse por inmunización. En los no vacunados la tasa de letalidad es del 5-10% para la difteria, mayor del 80% para el tétanos neonatal, y a la tos ferina se

le atribuye aproximadamente 200 000-300 000 defunciones en todo el mundo (7,8,9,10).

La vacuna triple bacteriana contra difteria tétanos y tos ferina fue una de las primeras vacunas combinadas empleadas en niños de forma sistemática para la profilaxis de tres enfermedades diferentes (11).

El Programa de Inmunización del MINSAP establece la aplicación de la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina a partir de los 2 meses de edad, con un esquema de tres dosis, un intervalo de 8 semanas entre las mismas y un refuerzo a los 18 meses de edad. La incidencia de estas enfermedades en Cuba fue decreciendo en la medida que se fue incrementado la cobertura vacunal (12,13).

Diversas publicaciones confirman que la vacuna triple bacteriana puede provocar las reacciones adversas comunes a todas las vacunas, así como las particulares de cada uno de sus componentes antigénicos, las más frecuentes suelen deberse al componente pertusis en las vacunas de células completas. Se ha observado que entre el 40-80% de los vacunados sufren reacciones locales menores que tienden a aumentar cuando se incrementa el número de dosis, mientras que las reacciones generales leves tienden a disminuir cuando se incrementa el número de dosis (14,15,16,17). Resultados que confirman la importancia del seguimiento de la reactogenicidad de esta vacuna, aunque debe señalarse que los estudios realizados tienen diferencias en la población estudiada, proceso tecnológico de la vacuna aplicada, metodología o fase del ensayo.

El seguimiento postcomercialización de la reactogenicidad que se les realiza a las vacunas difiere en algunos aspectos con los de otros productos farmacéuticos, tiene entre otros objetivos la finalidad de estimar la frecuencia de eventos adversos temporalmente relacionados con la vacunación o inmunización (ETAV) en la población y compararla con la encontrada en los EC y los datos internacionales. Se define como ETAV cualquier accidente médico, incluyendo la muerte, que ocurra después de la vacunación y antes de que hayan pasado 4 semanas de su aplicación, que puede o no estar relacionado con la misma(18). Los ETAV se clasifican en:

- Reacción inducida por la vacuna: si guardan relación con los diferentes componentes de la

vacuna por sus propiedades intrínsecas y que se presentan en un individuo en particular vinculado con características alérgicas. Un ejemplo de ello son las personas alérgicas al tiomersal, preservante presente en muchas de las vacunas utilizadas hoy en día.

- Error programático: Si se producen por error dificultades en la conservación, almacenamiento, transporte, en la preparación, manipulación o administración.
- Coincidente: Cuando sucede después de la inmunización pero no causal, sino casual ya que el mismo evento se diagnostica en personas que no han sido vacunadas.
- Reacción inyección: Si se manifiesta ansiedad/dolor por la inyección y no por la vacuna.
- Desconocida: Cuando la causa no está determinada o no se corresponden con ninguna de las mencionadas anteriormente.

Con este estudio nos proponemos como objetivo caracterizar la reactogenicidad de la vacuna Antidiftérica, Antitetánica, Antipertusis (DTP) cubana, en lactantes utilizando dos métodos paralelos, durante su aplicación en el Programa Nacional de Inmunización.

Material y Métodos

En este artículo se muestran los resultados del seguimiento de la reactogenicidad post-comercialización de la vacuna DTP cubana desarrollada por el Instituto Finlay incluida en el Programa Nacional de Inmunización, se realizó un estudio descriptivo utilizando dos fuentes de información diferentes y paralelas.

La primera se obtuvo en un EC fase IV, abierto no controlado realizado en el Policlínico Finlay, que da cobertura al Área de Salud más poblada del municipio Marianao, en el que se incluyeron 57 lactantes a los que se les aplicó las tres dosis de la vacuna DTP que le correspondía por su esquema.

Este ensayo comenzó en mayo del 2004 y terminó en enero del 2005 y fue conducido de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en Investigaciones en población infantil (CPMP/ICH/2711/99), la Declaración de Helsinki en su versión del año 2000 y las regulaciones nacionales del Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos (CECMED) (19,20,21).

Todos los lactantes enrolados participaron con la autorización voluntaria por medio del consentimiento informado de sus padres o tutores. La inclusión de los voluntarios fue paulatina y a cada sujeto se le asignó un código para su identificación en los respectivos cuadernos de recogida de datos (CRD).

Se realizó una búsqueda activa de eventos adversos, por el médico o la enfermera del Consultorio Médico, a partir del momento de la aplicación de cada dosis administrada, diariamente durante los 7 primeros días y de forma pasiva hasta 30 días después de la vacunación. Los síntomas y signos locales y generales, esperados o inesperados y graves se registraron en la tarjeta diaria confeccionada para tal efecto, los datos se recogieron en un CRD. Se evaluó la incidencia, intensidad, duración y relación causal con la vacunación de los eventos adversos.

Se consideraron eventos adversos locales: enrojecimiento, induración y dolor en el sitio de la inyección. La fiebre (temperatura axilar $\geq 38,0$ °C), anorexia, vómitos, somnolencia, irritabilidad, llanto persistente se incluyeron dentro de los eventos adversos generales.

Se registró el parámetro síntoma de mayor intensidad o grado 3 definido como el evento adverso que impidió las actividades diarias normales o cotidianas o que tuvo necesidad de tratamiento sintomático. Por ser lactantes se consideró actividad diaria normal o cotidiana propias de esta edad, si se afectaba el sueño, la vitalidad, el juego, el apetito. etc. Para el dolor grado 3 se consideró si estaba presente de forma espontánea y a la fiebre si alcanzaba una cifra superior a los 39,6 °C.

En el EC se aplicaron las dos primeras dosis a 57 niños y la tercera a 53 (4 lactantes no finalizaron el ensayo, uno por traslado de provincia y tres porque se les retrasó el esquema por enfermedades reiteradas). De ellos 26 (45,6%) son varones y 31 (54,4%) hembras, con una edad mínima de 2,03 meses, al comenzar el ensayo.

De la segunda fuente de información se analizaron los 86 reportes de ETAV recepcionados por la Unidad Coordinadora

Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) del Centro de Desarrollo para la Farmacoepidemiología (CDF), enviados por profesionales de todo el país, en los que se sospechó una posible asociación entre la aparición de signos y síntomas locales o generales con la aplicación de la vacuna DTP cubana, en el período comprendido entre julio y diciembre 2004, e incluyó a 86 lactantes, 42 del sexo femenino y 44 del masculino, con una edad mínima de 2,03 meses.

Para su análisis se revisó la información contenida en la base de datos que lleva dicho centro. Los ETAV se agruparon en locales y generales, graves o no, por severidad y causalidad. Al no disponer de los denominadores (total de lactantes vacunados o de dosis administradas en esa etapa en todo el país) para calcular las tasas se tabuló el porcentaje con base al número total de lactantes que presentaron los ETAV notificados.

Para la evaluación de la causalidad se utilizaron los parámetros considerados en el algoritmo de Karsh y Lasagna que categoriza los eventos adversos en definitivos, probables, posibles, condicional y no relacionado (22). La relación causal de los eventos adversos fue analizada por una comisión integrada por el investigador, el especialista en Pediatría y el monitor en el EC y por el comité designado al efecto en la UCNFv del CDF.

Todas las variables se mostraron en tablas de frecuencia. Los formularios para la entrada de datos de los CRD se realizaron en Access 97, se utilizó el módulo de comparación de datos del Epi Info versión 6.0. El procesamiento estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS sobre Windows, versión 10,0.

Resultados

En el EC se aplicaron un total de 167 dosis de vacuna DTP. En la Tabla 1 se refleja la incidencia y naturaleza de los síntomas después de la vacunación para cada dosis.

Después de administrada la 1ra dosis el 38,60% de los sujetos no presentaron síntomas, esta cifra se incrementó al 63,16% para la 2da dosis y al 71,70% para la 3ra. Diez de los 57 lactantes (17,5%) no presentaron eventos adversos en ninguna de las tres dosis.

La incidencia total de los eventos esperados locales (36,5%) fue decreciendo: posterior a la 1ra dosis alcanzó una cifra del 50,88%, en la 2da del 33,33% y en la 3ra del 24,53%. También se redujeron progresivamente los eventos esperados generales, se reportó un 33,33% en la 1ra dosis, descendió al 22,81% en la 2da y al 18,87% en la 3ra, que alcanzaron una incidencia total del 25,1%.

Tabla 1.-Incidencia y naturaleza de los síntomas después de administrada cada dosis de la vacuna

Grupo	N	Sin síntomas		Síntomas generales		Síntomas locales	
		n	%	n	%	n	%
1d DTP	57	22	38,60	19	33,33	29	50,88
			(27,06; 51,57)		(22,49; 46,28)		(38,26; 63,38)
2d DTP	57	36	63,16	13	22,81	19	33,33
			(50,18; 74,48)		(13,84; 35,21)		(22,49; 46,28)
3d DTP	53	38	71,70	10	18,87	13	24,53
			(58,43; 82,03)		(10,59; 31,36)		(14,93; 37,57)

N: Número total de sujetos que retornaron planillas

n: Número de sujetos con el síntoma reportado

%: por ciento de sujetos con el síntoma reportado

En la Tabla 2 se muestra la aparición de los síntomas locales y generales esperados los primeros 7 días después de la vacunación, la mayor incidencia de estos se observó en la 1ra dosis. El enrojecimiento se observó en el 24,56% de los vacunados en la 1ra dosis, en el 10,53% y el 7,55% para la 2da y 3ra dosis respectivamente. La induración en la 1ra dosis se observó en el 22,81% de los lactantes, se redujo al 12,28% en la 2da dosis y al 5,66% en la 3ra dosis.

El dolor fue el evento local esperado más frecuente, apareció reportado en el 35,09% de los vacunados en la 1ra. dosis, en el 31,58% para la 2da y en un 24,53% para la 3ra. dosis.

Con respecto a la intensidad de este evento solo se observaron 2 casos de dolor grado 3 en la 1ra dosis.

Dentro de los síntomas generales esperados no se reportaron vómitos y la anorexia, somnolencia y el llanto persistente aparecieron en un escaso número de sujetos vacunados.

La fiebre fue el evento general que más se presentó en las tres dosis, alcanzó el 17,54% en la 1ra dosis, el 15,79% en la 2da y 12,28% en la 3ra, ninguno de los lactantes que presentaron fiebre alcanzaron temperaturas superiores a 39,5 °C (Tabla 2). Solo se reportó 1 caso con irritabilidad grado 3 en la 1ra dosis (Tabla 2).

Tabla 2.- Incidencia de Síntomas Locales y Generales e intensidad Grado 3 después de administrada cada dosis

		1d DTP (N = 57)		2d DTP (N = 57)		3d DTP (N = 53)	
		n	%	n	%	n	%
Síntomas locales							
Enrojecimiento	Total	14	24,56	6	10,53	4	7,55
	>20 mm	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Induración	Total	13	22,81	7	12,28	3	5,66
	>20 mm	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Dolor	Total	20	35,09	18	31,58	13	24,53
	Grado 3	2	3,51	0	0,00	0	0,00
Síntomas generales							
Anorexia	Total	4	7,02	1	1,75	3	5,66
	Grado 3	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Vómitos	Total	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Grado 3	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Fiebre	> = 38	10	17,54	9	15,79	7	12,28
	> 39.5	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Somnolencia	Total	7	12,28	1	1,75	1	1,75
	Grado 3	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Irritabilidad	Total	6	10,53	8	14,04	7	12,28
	Grado 3	1	1,75	0	0,00	0	0,00
Llanto persistente	Total	7	12,28	1	1,75	0	0,00
	Grado 3	0	0,00	0	0,00	0	0,00

N: Número total de sujetos que retornaron planillas

n: Número de sujetos con el síntoma reportado

%: por ciento de sujetos con el síntoma reportado

La asociación de los síntomas generales irritabilidad y llanto persistente con fiebre y dolor se puede observar en la Tabla 3, encontramos

solo 1 caso de irritabilidad y 2 de llanto persistente como síntomas aislados.

Tabla 3.- Asociación de los Síntomas irritabilidad y llanto persistente con fiebre y dolor. N = 167

Síntoma	n	%
Irritabilidad (síntoma aislado)	1	0,59
Irritabilidad + fiebre	1	0,59
Irritabilidad + dolor local	10	5,98
Irritabilidad + fiebre + dolor local	9	5,38
Total	21	12,57
Llanto persistente (síntoma aislado)	2	1,19
Llanto persistente + fiebre	1	0,59
Llanto persistente + dolor local	3	1,79
Llanto persistente + fiebre + dolor local	2	1,19
Total	8	4,79

N: Número total de sujetos considerando las tres dosis

n: Número de sujetos con el síntoma reportado considerando las tres dosis

%; por ciento de sujetos con el síntoma reportado considerando las tres dosis

La duración de los síntomas locales y generales esperados los primeros 7 días después de la vacunación se refleja en la Tabla 4. La mayoría de los síntomas generales y locales esperados registrados se manifestaron en las primeras 48 horas. El número de eventos no esperados fueron 5 en la 1ra dosis, 7 en la 2da y 5 en la 3ra. En la 1ra dosis un evento tuvo intensidad Grado 3 (hematoma).

Se reportó un evento adverso grave, se trataba de un lactante del sexo femenino que después de recibir la 1ra dosis tuvo un cuadro febril prolongado, por lo cual fue hospitalizada detectándosele una sepsis urinaria provocada por un reflujo vesico-ureteral congénito, que no se le había diagnosticado antes, por lo que se consideró que este evento adverso no estaba relacionado con la vacuna administrada.

Tabla 4.- Duración de todos los síntomas locales y generales los primeros 7 días de vigilancia. N = 167

	Total	≤24 h	%	>24h	%	>48h	%	>72h	%
	n	n		≤48 h		≤ 72h		n	
Síntomas locales									
Enrojecimiento	24	9	37,50	6	25,00	7	29,16	2	8,33
Induración	23	8	34,78	5	21,73	5	21,73	5	21,73
Dolor	51	27	52,94	22	43,13	2	3,92	0	0
Síntomas generales									
Anorexia	8	1	12,50	5	62,50	0	0	2	12,50
Vómitos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fiebre	26	18	69,23	5	19,23	2	7,69	1	3,84
Somnolencia	9	7	77,77	2	22,22	0	0	0	0
Irritabilidad	21	10	47,61	11	52,38	0	0	0	0
Llanto persistente	8	5	62,50	3	37,50	0	0	0	0

N: Número total de sujetos considerando las tres dosis

n: Número de sujetos con el síntoma reportado considerando las tres dosis

%; por ciento de sujetos con el síntoma reportado considerando las tres dosis

En la Tabla 5 se describen respectivamente cada síntoma general no esperado y la relación de causalidad durante los 30 días siguientes a la vacunación.

De los 72 síntomas generales esperados, observados en el EC, durante los 7 días siguientes a la vacunación, todos los eventos se consideraron causados por la vacuna excepto

2 casos de anorexia y 2 casos de fiebre reportados en la 1ra dosis. Sin embargo para los 17 eventos no esperados observados durante los 30 días siguientes a cada dosis de vacuna, encontramos que en la 1ra dosis solo 1 (hematoma) tuvo una relación causal con la aplicación de la vacuna lo que representa el

1,75% y fue debido a una mala técnica de vacunación. En la 2da dosis en solo 1 (1,75%), se consideró que en la aparición de erupción en el cuello existía relación causal. En la 3ra dosis, en ninguno hubo relación causal con la vacunación.

Tabla 5. Descripción de cada Evento General no esperado durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis y su relación de causalidad

	Síntomas	Causalidad			
			n	%	
Primera Dosis DTP (N= 57)	Sepsis urinaria	Sí	0	0,00	
		No	1	1,75	
	Erupción cutánea	Sí	0	0,00	
		No	1	1,75	
	Hematoma	Sí	1	1,75	
		No	0	0,00	
	IRA	Sí	0	0,00	
		No	2	3,51	
	Total			5	8,77
	Segunda Dosis DTP (N= 57)	Erupción en el cuello	Sí	1	1,75
No			0	0,00	
EDA		Sí	0	0,00	
		No	1	1,75	
Bronquitis*		Sí	0	0,00	
		No	2	3,51	
IRA		Sí	0	0,00	
		No	1	1,75	
Otitis media*		Sí	0	0,00	
		No	1	1,75	
Eritema*	Sí	0	0,00		
	No	1	1,75		
Total			7	12,28	
Tercera Dosis DTP Total	IRA	Sí	0	0,00	
		No	4	7,55	
	Otitis	Sí	0	0,00	
		No	1	1,89	
Total			5	9,43	

*: un niño presentó los tres síntomas

N: Número total de sujetos que retornaron planillas

n: Número de sujetos con el síntoma reportado

#: por ciento de sujetos con el síntoma reportado

La UCNFv recibió 210 notificaciones de ETAV en el período de julio a diciembre del 2004, proveniente de diversos lugares del país, de las cuales 86 reportes eran sospechas de eventos provocados por la vacuna DTP cubana, las cuales incluían un total de 141 ETAV (Tabla 6).

Se evaluaron 2 notificaciones como graves porque las ETAV motivaron hospitalización, pero

con respecto a la relación causal ambas se consideraron "posibles", esto ocurre cuando se encuentra otra explicación alternativa al evento reportado.

Al analizar la causalidad general de todas las notificaciones el 83,72% se categorizaron "probables", el 15,11% "posibles" y solo una fue evaluada como definitiva.

Tabla 6. Descripción de los ETAV de DTP reportados a la UCNFv

N = 86	n	%
ETAV Locales		
Enrojecimiento	8	9,30
induración	5	5,81
Inflamación local	3	3,48
Celulitis	2	2,32
Dolor	2	2,32
Absceso	3	3,48
ETAV Generales		
Fiebre	74	86,04
Rash	10	11,62
Irritabilidad (a)	10	11,62
Vómitos	7	8,13
Llanto	3	3,48
Llanto persistente (b)	3	3,48
Somnolencia	2	2,32
Cianosis	2	2,32
Anorexia	1	1,16
Diarreas	1	1,16
Lipotimia	1	1,16
Frialdad periférica	1	1,16
Temblor	1	1,16
Cefalea	1	1,16
Severidad		
Leve	49	56,97
Moderada	45	52,32
Grave (c)	2	2,32
Causalidad		
Definitiva	1	1,16
Probable	72	83,72
Posible	13	15,11
Condicional	0	0
No relacionada	0	0

N: Número total de lactantes que presentaron las ETAV notificados

n: Número de sujetos con el síntoma reportado

%: por ciento de sujetos con el síntoma reportado

(a) asociación con fiebre = 7

(b) asociación con fiebre = 2, con fiebre y dolor = 1

(c) porque causó hospitalización

Discusión

La decisión de incluir las dos fuentes de información en este estudio nos pareció acertada porque ambos métodos se realizaron postcomercialización y aunque en esencia son diferentes, tienen un objetivo común por lo que se complementan.

La pesquisa de la reactividad en el EC Fase IV, se realiza de forma activa y es dirigida (todo lo que se observa se reporta), lo que evita el subregistro, si se incluyen todas las dosis resulta prolongada y costosa. Como los niños se examinan antes de vacunar y se puede descartar inmunizarlos si se sospecha de una enfermedad concomitante, lo que reduce al mínimo la posibilidad de confundir un evento adverso con los síntomas propios de la afección que se trate.

La vigilancia postcomercialización comprende el estudio de todos los efectos de un medicamento o vacuna, deseables o no, pero en la práctica su objetivo principal es identificar sospechas de los eventos adversos, cuantificarlas, analizarlas para poder prevenirlas (22).

Cuando la notificación de estos se hace de forma voluntaria o espontánea la pesquisa se considera pasiva, no se siguen a todos los vacunados ni a todas las dosis, generalmente se reportan menos de los que realmente ocurren por varias razones: la madre no siempre acude al médico o cuando acude al médico, este no siempre lo reporta, por tanto puede tener subregistro y es menos costosa. Además, antes de vacunar no siempre se descarta una enfermedad concomitante por eso se les denomina sospechas o ETAV.

Las reacciones locales, la fiebre y otros síntomas generales pueden ser parte de la respuesta inmunitaria normal de cualquier vacuna. Además, algunos de sus componentes por ejemplo, el adyuvante de aluminio, los antibióticos o los agentes conservadores pueden producir estas reacciones (23).

La reacción local (en el sitio de la inyección) se caracteriza por dolor, tumefacción o enrojecimiento. Es de prever que se presenten reacciones locales sintomáticas, fiebre en cerca del 10% de las personas vacunadas, salvo con la DTP o con los refuerzos de TT que producen fiebre a cerca de la mitad de los vacunados.

En el EC prevalecieron los eventos locales esperados de intensidad ligera a moderada y estos se observaron en un porcentaje inferior a lo reportado en la literatura para cada una de las tres dosis administradas. El enrojecimiento en el estudio de *Cody et al* (24) alcanzó un 37% de reportes. La induración se observó en el 40% según lo publicado por los mismos autores.

El dolor y la induración se han reportado como eventos comúnmente observados en las vacunas que utilizan como adyuvante al hidróxido de aluminio (23). En el estudio de Cody *et al* (24), el dolor local se presentó en un 51%.

Con los síntomas generales esperados los 7 primeros días después de la vacunación ocurrió de forma similar, estos también se observaron en un porcentaje inferior a lo reportado en la literatura para cada una de las tres dosis administradas con predominio de intensidad ligera a moderada.

La fiebre fue el evento que más se presentó en las tres dosis. En el estudio de Lewis *et al* (25), este evento se reportó en el 85% y en el de Cody *et al* (24) alcanzó el 47%. Debemos señalar que en cada estudio los resultados pueden variar según el límite superior establecido para recoger el dato, el sitio de medición (oral, rectal, axilar, timpánico), variaciones circadianas entre otros muchos factores (26).

En general la aparición de irritabilidad en el EC estuvo muy relacionada con la presencia del dolor local, fiebre o ambos. Lo mismo ocurrió con el llanto persistente, como vimos anteriormente tanto el dolor como la fiebre fueron eventos esperados frecuentes. De hecho la irritabilidad y el llanto persistente pueden ser la única forma que tiene el lactante para expresar su malestar (27).

La aparición de efectos inesperados fue bastante limitada si se tiene en cuenta que los lactantes se enferman con frecuencia en estas edades, en el EC esto puede estar relacionado con el hecho de que todos los lactantes fueron exhaustivamente examinados antes de ser vacunados, lo que eliminó la posibilidad de que la inmunización se produjera coincidiendo con cualquiera de las enfermedades que son frecuentes a esta edad.

En el EC la relación de causalidad fue superior para los síntomas generales esperados que para los no esperados. Debemos insistir en que establecer o descartar las relaciones causales entre la aparición de síntomas y signos con la administración de la vacuna, no resulta fácil porque en los lactantes ciertas condiciones clínicas son comunes a diversas situaciones propias de esta etapa de la vida. Con respecto al evento grave reportado --que no se debió a la

vacuna--, la condición "necesitó hospitalización" fue la que definió que se clasificara grave.

Los resultados del EC reflejan la escasa reactogenicidad de la vacuna. Los eventos adversos observados en la muestra estudiada se presentaron en un escaso número de lactantes, fueron mayoritariamente ligeros y autolimitados en el tiempo. Su frecuencia de aparición fue disminuyendo en la 2da y 3ra dosis.

La distribución de síntomas locales y generales en sospechas de ETAV de las notificaciones de la UCNFv analizadas nos aporta una información adicional, que tiene semejanzas y diferencias con los resultados del EC. Debemos recordar que no disponemos del número total de vacunados, lo que obviamente reduciría los porcentajes calculados. También se hace más difícil descartar que algunos de estos signos y síntomas sean coincidentes con cualquiera de las enfermedades que son frecuentes a esta edad.

En los reportes de fiebre no siempre se especifican con exactitud la temperatura corporal alcanzada, pero es evidente que el síntoma fue muy frecuente. También se observó la asociación de irritabilidad con fiebre en 7 casos y de llanto persistente con fiebre o dolor en 3 lactantes. En el EC solo hubo 2 casos de erupción, uno no tuvo relación causal con la vacuna, sin embargo en las notificaciones el rash tuvo un 10,52%, en la literatura está descrito que este tipo de vacuna puede causar reacciones de hipersensibilidad (23).

Se podrían mencionar varias diferencias relacionadas con las condiciones en que se realiza la vigilancia de eventos adversos en un EC o en la práctica clínica habitual, quizás debe destacarse que en el primer caso el control del paciente es más riguroso y hay mayor estabilidad en el personal que aplica la vacuna y en el observador, lo cual no se cumple estrictamente en las condiciones cotidianas del segundo caso, por lo que pueden existir diferentes resultados con respecto al perfil de reactogenicidad y solo un seguimiento continuo y prolongado permite confirmar o descartar las sospechas de ETAV (22).

En grado de exhaustividad de cada notificación es la clave para una adecuada evaluación de la causalidad, en la vigilancia pasiva esta se evalúa por diferentes algoritmos, el de Karsh y Lasagna categoriza los eventos adversos en definitivos,

probables, posibles, condicional y no relacionado, el cual es usado por el CDF. La OMS utiliza los términos muy probable, seguro, probable, posible, improbable, no relacionado, no clasificable. En ambos casos la condición posible adquiere valor cuando se repite para un mismo fármaco o vacuna con el tiempo (22, 28).

Los resultados analizados en este artículo, corroboran que la reactogenicidad provocada por la vacuna cubana es mínima comparada con los beneficios que reporta su aplicación en lactantes.

Referencias

1. WHO Global program for vaccines and immunisation Module 1 EPI diseases. 1998:3-4, 10-11 y 12-13.
2. Organización Panamericana de la Salud, Guidelines for Managing Immunization Safety Concerns, junio, 2001.
3. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1997:1-58.
4. Gardner P., Peteter G. (ed). Vaccine Recommendations. Challenges and controversies. *Infect Dis Clin of North Am.* 2001; 15:1.
5. Roberts JD, Ross LL, Poffenroth LA. Surveillance of vaccine-related adverse events in the first year of live: a Manitoba cohort study. *J. Clin Epidemiol* 1996; 49:51-58
6. Gangarosa E.J., Galazka A.M., Wolfe C. R: Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351:356-361
7. Arnon SS. Tétanos. En: Nelson WE. Tratado de Pediatría. Edit Mc Graw-Hill .15ava ed. Vol 2.1998;193:1024-1026.
8. Bart KJ. Prácticas de inmunización. En: Nelson WE. Tratado de Pediatría. Edit Mc Graw-Hill. 15ava ed. Vol.2. 1998;247 pag 1276- 85
9. Long SS. Difteria. En: Nelson WE. Tratado de Pediatría. 15ava ed. Vol II. Edit Mc Graw-Hill; 1998.180:973-77
10. Long SS. Tos ferina. En NELSON W E. Tratado de Pediatría 15ava edición. Vol II. 1998; 181:978-83.
11. Vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina Generalidades. www.aeped.es/vacunas/pav/modulo2/Modulo2_1.htm
12. MINSAP- CDF Programa Nacional de Inmunización en Formulario Nacional de Medicamentos ECIMED 2003:574.
13. MINSAP Anuario estadístico Ciudad de La Habana 2002.
14. Pollock TM, Miller E., Mortimer JY, Smith G. : Symptoms after primary immunisation with DTP and DT vaccine. *Lancet.* 1984; 2(8395):146-149.
15. Rosenthal S., Chen R. Haadler S. The safety of acellular pertussis vaccine us whole-cell pertussis vaccine. A postmarketing assessment Arch pediatr. Adolesc Med. 1996, 150 (5): 457-60.
16. Climents CJ. Tasas básicas de incidentes adversos consecutivos a vacunación en Información suplementaria sobre seguimiento de las vacunas Parte II OMS Ginebra 2000, pag 18-26.
17. Zimmerman RK. Pertussis vaccine and care of exposed persons. *J. Am. Board. Fam. pract* 1996; 9(6):422-34.
18. Berdasquera CD. Vigilancia de eventos adversos a vacunas. Un problema de salud en la comunidad. *Rev Cub. de MGI* 2000; 16 (4): 379-383
19. CECMED *Normas de Buenas Prácticas Clínicas* 2000.
20. CECMED. Requisitos para la solicitud de aprobación y modificación de ensayos clínicos. 2000.
21. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. The 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79 (4).
22. Zapata MA. Farmacovigilancia en Moron –Levy. *Farmacología General ECIMED* 2002 Cap 9 pag 139-146.
23. Gupta RK and Relyveld EH. Adverse reaction after injection of adsorbed DPT vaccine are not due only to pertussis organisms or pertusis components in the vaccine. *Vaccine.* 1991; 9:699-702.
24. Cody CL, Baraff LD, Cheny JD, Maray SH. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP an DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68:650-60.
25. Lewis K, James DCh. Holroyd HJ, Baker LR. A double-blind study comparing an acellular pertussis component DTP vaccine with a whole cell pertussis component DTP vaccine in 18 month old children. *AJDC* 1986, 140: 872-876.
26. Alpizar Caballero LB, Medina Herrera EE. Fisiopatología de la fiebre. *Rev Cubana Med Milit* 1999; 28 (1):49'54.
27. Bonhoeffer J, Vermer P, Halpein S, Kempe A.: Persistent crying in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection,

analysis, and presentation *Vaccine*. 2004, 22:586-591.

28. Collet JP., MacDonald N, Cashman N, Pless R. et al Vigilancia de la seguridad de las vacunas:

evaluación de las notificaciones de episodios adversos por un comité consultivo de expertos Boletín de la OMS 2003 Recopilación de artículos No 3:51-57.

Cuban DTP vaccine reactogenicity follow-up, using two parallel methods

Abstract

A study using two different and parallel information sources or methods was carried out with the purpose of assessing the reactogenicity of the Cuban diphtheria-tetanus-petussis vaccine, developed at Finlay Institute. The first was an open, non-controlled Phase IV Clinical Assay (CA) in which 57 small babies were included. The second information source was the reports of the vaccine temporally associated events (VTAE) received at the National Pharmaceutical Surveillance Coordinating Unit (NPSCU) which includes 86 babies examined for VTAE suspicion. In the CA, 167 vaccine doses were administered. Expected and unexpected adverse events were observed in a very small number of babies and were mainly mild and limited in time. Their frequency of appearance was reduced for the second and third doses. Pain was the most frequent local event and fever, the most frequent general one. Vomiting was not reported and anorexia, drowsiness and persistent crying appeared in a small number of vaccinated subjects. Twelve unexpected events occurred, only two of them were considered to be causally related to the vaccination. One severe adverse event was reported. A girl was hospitalized with a severe prolonged post-vaccination fever syndrome. It was found to be a persistent urinary sepsis caused by a vesico-ureteral malformation. The 86 reports received at the NPSCU included 141 VTAE. Among the local symptoms erythema reached 9.3% and induration, 5.81%. Fever was a frequent symptom although the body temperature was not reported. Although there are different ways for carrying out the surveillance for adverse events in a CA or in routine clinical practice, these results confirm that vaccine reactogenicity is scarce when compared to the benefits of its use in small babies.

Key words: Reactogenicity, adverse events, cuban DTP vaccine