



Seguridad en vacunas: qué hay detrás de un reporte caso

Vaccine safety: what lies behind a case report

Norberto Giglio^a, Vanesa E. Castellano^a y Ángela Gentile^a

RESUMEN

En el campo de las inmunizaciones, condiciones como el reporte de eventos adversos por parte de los profesionales de la salud, la gestión de *señales* por la autoridad regulatoria, el correcto manejo clínico de las contraindicaciones y la generación de evidencias, resultan elementos fundamentales para mantener altas coberturas de vacunación. El objetivo de este artículo es valorar conceptos básicos para el alerta temprano de detección, reporte, análisis de causalidad de eventos adversos y la generación de evidencias.

Palabras clave: *eventos adversos, manejo clínico, contraindicaciones.*

ABSTRACT

In the field of immunization, conditions such as the reporting of adverse events by health professionals, the management of *signals* by the regulatory authority, the correct clinical management of contraindications and the generation of evidence are essential elements to keep a high coverage of vaccination. The objective of this article is to assess basic concepts for the early warning of detection, reporting, causal analysis and evidence of adverse events.

Key Words: *Adverse events, Clinical management, Contraindications.*

INTRODUCCIÓN

En el campo de las inmunizaciones, condiciones como el reporte de eventos adversos por parte de los profesionales de la salud, la gestión de *señales*^a por la autoridad regulatoria, el correcto manejo clínico de las contraindicaciones y la generación de evidencias, resultan elementos fundamentales para mantener altas coberturas de vacunación, así como, la credibilidad de la población en relación a los significativos beneficios que otorgan las vacunas.

La prevención de enfermedades infecciosas mediante la inmunización se considera uno de los mayores logros de la salud pública. Sin embargo, debido a que las mismas se aplican mayoritariamente a personas sanas o en riesgo de

-
- a. **Señal:** Conjunto de datos que conforman la hipótesis de una posible relación causal entre un efecto adverso y un medicamento, cuando previamente esa relación era desconocida.
 - b. **ESAVI:** definido como todo cuadro clínico que aparece luego de la administración de una vacuna y que supuestamente puede atribuirse a la misma es un hecho de relevancia no solo por lo que implica para el paciente que lo padece sino también por el impacto en salud pública que genera.
 - c. **Análisis de Causalidad:** Juicio acerca de su posible relación de causalidad con el factor de riesgo.

a. División Promoción y Protección de la Salud, Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Norberto Giglio: norbergiglio@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

enfermedad, el perfil de riesgo/beneficio debe ser rigurosamente valorado.

Desde la perspectiva de la sociedad en general, la seguridad de las vacunas constituye un tema complejo, básicamente porque, existe exposición de un número importante de personas sanas a los agentes inmunizantes para prevenir una enfermedad potencial, condición que a diferencia de los fármacos modifica el enfoque y la percepción de riesgo/beneficio tanto para los pacientes como para los organismos de salud pública.

En términos generales el margen de seguridad de una vacuna debe ser muy elevado, ya que se trata de personas expuestas sanas que deben recibir un agente biológico cuando no perciben la necesidad inmediata de mejoría o curación.

La investigación en seguridad de vacunas se resume básicamente en que, a partir de un número de casos de *Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación (ESAVI)*,^b puede generarse una señal que obliga a las autoridades de salud a realizar análisis de causalidad^{a,c} o estudios epidemiológicos para confirmar o refutar hipótesis de riesgo.

El objetivo de este artículo es valorar conceptos básicos para el alerta temprano de detección, reporte, análisis de causalidad de eventos adversos y la generación de evidencias.

IMPORTANCIA DE LA NOTIFICACIÓN OPORTUNA PARA MANTENER ADECUADAS COBERTURAS DE VACUNACIÓN

Ante la presencia de un ESAVI, si no se toman las medidas necesarias para establecer que el mismo sea reportado con el objetivo de realizar un análisis de causalidad y mitigar los rumores, la población dejará de vacunarse, con implicancias directas en las coberturas de vacunación.

Por otra parte, la falta de índice de sospecha, contribuirá a la subnotificación, disminuyendo la calidad de la evidencia, aumento de rumores y caída de las coberturas de vacunación. Es por estos motivos que resulta fundamental reportar estos eventos ante la sospecha de ESAVI.

En la *Tabla 1* se describen los ESAVI que deben notificarse.

Por ejemplo, en los años 70 se generó en el Reino Unido una preocupación de relevancia sobre la reactogenicidad de la vacuna *Bordetella pertussis* y se sugirió una relación causal con complicaciones neurológicas en 1974. Dicho alerta, condujo

a una campaña publicitaria de grupos que buscaban resaltar los peligros de la vacunación.

La especulación mediática sobre la seguridad de la vacuna favoreció que las tasas de coberturas descendieran del 79% en 1973 al 31% en 1978 con la consecuente aparición de epidemias de *Bordetella pertussis* entre 1977 y 1979. Se estima que se produjeron 5.000 ingresos hospitalarios, 200 casos de neumonía, 83 casos de convulsiones y 38 muertes.¹

En el *Gráfico 1* puede observarse como la cobertura vacunal disminuye la incidencia de enfermedad y recrudece con la reducción de las mismas.

EL PROCESO DE ANÁLISIS DE CAUSALIDAD Y SU IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA

Una vez que el ESAVI ha sido reportado los Organismos Regulatorios como el Ministerio de Salud de un País, la Organización Panamericana de la Salud o La Comisión de Seguridad de la Organización Mundial de la Salud serán los organismos responsables de establecer o no la relación causal entre el ESAVI y la vacuna.

Finalmente los ESAVIs se clasificarán por su relación causal en: evento coincidente (tipo 1) cuando no está relacionado con la vacuna; evento

Tabla 1. ESAVIs de notificación obligatoria

¿Que ESAVIs deben comunicarse por parte de los efectores de salud?

1. Todos los casos de linfadenitis por BCG.
2. Todos los abscesos en el sitio de inyección.
3. Todas las muertes que se piensen puedan estar relacionadas a la inmunización.
4. Todos los casos que requieren hospitalización y que se piensen puedan estar relacionadas a la inmunización.
5. Otros incidentes severos o inusuales que se piensen puedan estar relacionadas a la vacuna.
6. Toda situación durante la inmunización que pueda haber motivado o generado un efecto adverso. (Ejemplo: error durante la aplicación, tales como utilización de solventes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicación equivocadas, la aplicación de sobredosis).
7. Todos los eventos que afecten a grupos de personas.
8. Rumores.



relacionado con la vacuna (tipo 2) que podrá ser relacionado con el proceso de manejo de las vacunas (error programático) o con los componentes propios de la vacuna; o evento no concluyente cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología. Habitualmente los algoritmos de causalidad son las herramientas que se utilizan para categorizar este tipo de alertas (Tabla 2).

La vacuna contra el papiloma virus humano (VPH) ha sido fuertemente objetada por su seguridad, sin embargo, todos los reportes han demostrado que la misma es segura y eficaz.²

En el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez en el año 2014 recibimos un caso de neuritis óptica con asociación con esta vacuna, pero luego de aplicar un algoritmo de causalidad³ no encontramos vínculo entre la sintomatología de la paciente y la vacuna. A modo de ejemplo en el Gráfico 2 se describe el algoritmo de causalidad aplicado.

Resulta de vital importancia que el algoritmo de causalidad se siga en forma adecuada y sobretodo oportuno para evitar rumores. Por ejemplo, en el municipio Carmen de Bolívar de Colombia, más de

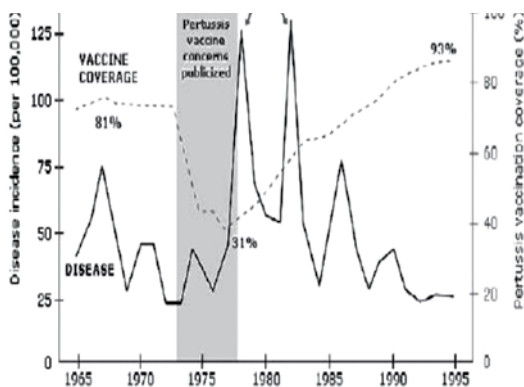
300 niñas padecieron desmayos, dificultad para respirar y debilidad en las extremidades. Con motivo de este hecho las autoridades colombianas realizaron una investigación que también incluyó algoritmos de causalidad y los responsables de la comisión de seguridad concluyeron que no existía asociación causal entre la vacuna y los síntomas observados. La causa de este misterioso suceso no se ha explicado del todo, pero las autoridades locales reafirman que resulta muy poco probable que exista una relación causal con la vacuna VPH, concluyendo que se trató de un fenómeno del trastorno de somatización masiva. Sin embargo, tal evento suscitó una fuerte atención de los medios.⁴

Como puede observarse en la Tabla 2, resulta contundente para descartar asociación causal entre un evento adverso y la vacuna la presencia de otro factor que justifique la sintomatología de un ESAVI. En ese sentido, el caso de una niña de la ciudad de Coventry en el Reino Unido es un buen ejemplo de resolución fácil y respuesta rápida. La niña había fallecido luego de recibir la vacuna VPH, escenario que suscitó un número importante de alertas y rumores, pero 2 días después, la autopsia confirmó que su muerte se debió a un tumor infiltrante de mediastino.^{5,6}

Tabla 2. Algoritmo básico de causalidad

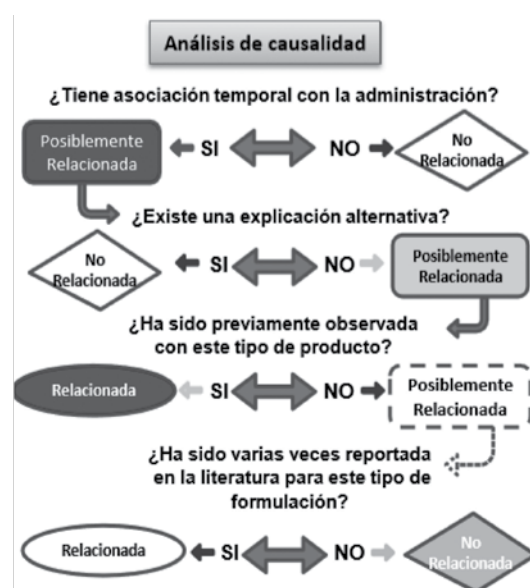
- ¿El sujeto presentó el ESAVI luego de la administración de la vacuna?
- ¿El tiempo transcurrido entre el ESAVI y la vacunación es lógico y plausible?
- ¿Existe información complementaria para atribuir el ESAVI a la vacuna?
- ¿Existen otros factores causales?

Gráfico 1. Incidencia de Pertussis en Inglaterra y Gales 1965-1995



Fuente: World Health Organization Vaccine Safety Basis learning manual 2013.

Gráfico 2. Algoritmo de causalidad en caso de neuritis óptica con asociación temporal con vacuna para HPV



Fuente: Peña MA, Valera R, Mirabal M, et al. Propuesta de un algoritmo para evaluar la causalidad de eventos adversos en los Ensayos Clínicos de Vacunas. VaccinMonitor 2008; 17 (3):21-26.

Una buena gestión del evento por parte de las autoridades de Salud Pública, permitió que dicho ESAVI tuviera un impacto muy limitado en el programa de vacunación contra el VPH en el Reino Unido.⁷

En contraste, cuando las autoridades de salud pública tienen poca evidencia sobre la verdadera causa del ESAVI, el impacto en el programa de vacunación puede ser devastador. Por ejemplo, en España, dos niñas padecieron un ESAVI después de recibir una dosis de vacuna contra el papiloma virus humano y como consecuencia de dichos episodios, el Ministerio de Salud suspendió temporalmente el uso de un lote de la vacuna. A pesar de que la asociación entre la vacuna y el ESAVI fue posteriormente excluida más de 9.500 ciudadanos solicitaron el retiro de esta vacuna. Del mismo modo, en 2013, el gobierno japonés retiró su recomendación para el uso de vacunas contra el VPH en niñas, tras las preocupaciones públicas sobre los efectos adversos.^{8,9}

INVESTIGACIÓN DEL ESAVI MÁS ALLÁ DE LOS ALGORITMOS DE CAUSALIDAD

Muchas veces los algoritmos no son suficientes para establecer causalidad y las autoridades de Salud requieren la realización de investigaciones exhaustivas para poder generar las evidencias necesarias para confirmar o descartar que los eventos adversos puedan atribuirse a las vacunas.

Entre los diseños de investigación más utilizados están los de casos y controles, cinética de biomarcadores y estudios quasi experimentales de tipo antes y después.

La potencial asociación tóxica del Thimerosal es uno de los ejemplos más interesantes sobre hipótesis falaces que requirieron la realización de estudios de investigación.

Los motivos de alarma sobre el contenido de mercurio en las vacunas aparecieron a partir de 1999, cuando la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense sugirió que los niños podrían haber recibido una dosis de hasta 187,5 µg de mercurio a partir del Thimerosal contenido en las vacunas.

Por otro lado, las recomendaciones vigentes hacían referencia al metilmercurio, pero no había ninguna recomendación para el etilmercurio. Por tanto, la decisión partía de una extrapolación que no tuvo en cuenta que el etilmercurio es mucho menos peligroso, pues se elimina más rápidamente del organismo.

La decisión, adoptada en 1999, de retirar el Thimerosal no surgió, por lo tanto, de ningún estudio o evidencia científica, sino que se sustentó en el argumento del “principio de precaución”. Los trabajos de farmacocinética realizados por nuestro grupo demostraron que el etilmercurio se elimina por materia fecal, no produce daño renal y las concentraciones alcanzadas durante la vacunación son mucho más bajas que los niveles de alerta planteados en aquel momento por la FDA (Gráficos 2 y 3).¹⁰⁻¹³

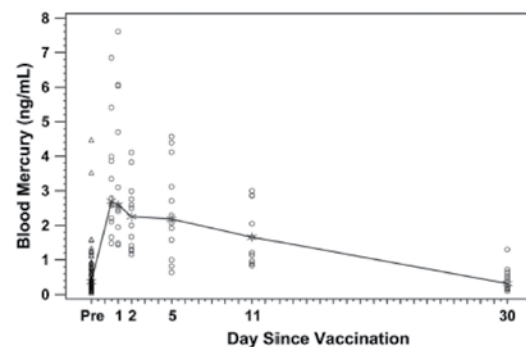
Este es un ejemplo de cómo los estudios de investigación en base a cinética de biomarcadores pueden contribuir a las evidencias a favor o en contra de alertas.

Otro ejemplo entre los tantos que hay en la literatura, es el alerta de Narcolepsia en los países escandinavos y las vacunas adyuvantadas. En Agosto de 2010, Suecia y Finlandia informaron casos de narcolepsia en niños y adolescentes luego de administrar la vacuna Pandemrix® y posteriormente a este alerta, en el mismo año, otros países informaron casos de narcolepsia a la base de datos de farmacovigilancia EUDRAVIGILANCE luego de la vacunación.¹⁴

La mayoría de los casos informados a EUDRAVIGILANCE tuvieron lugar en niños y adolescentes de entre 5-19 años de edad.

Con motivo de esta alerta el Centro de Control de Infecciones de Estados Unidos desarrolló un estudio de incidencia de antes y después y de casos y controles para establecer los riesgos de narcolepsia en vacunas adyuvantadas para gripe. Los

Gráfico 3. Concentración de mercurio en sangre pre y post vacuna hepatitis B con thimerosal



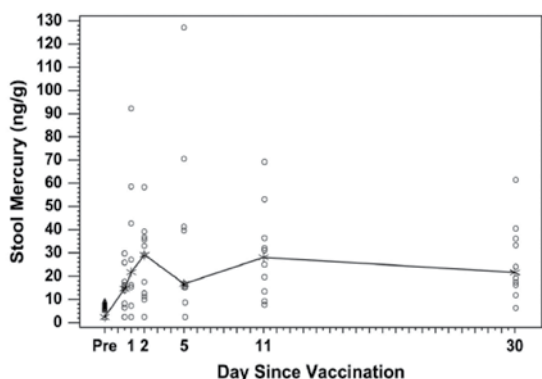
Fuente: Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *J Pediatr.* 2009 Oct; 155(4):495-9.



objetivos del estudio fueron evaluar la asociación de narcolepsia con otras vacunas con adyuvante: Arepanrix, AS03 y MF59 donde se incluyeron datos de Canadá, Argentina, Taiwán, Holanda, España y Suiza, Dinamarca, Suecia y el Reino Unido.

Hasta la fecha, los datos presentados proporcionan la seguridad de que, con la excepción del Pandemrix con adyuvante AS03 en países escandinavos, con un perfil genético determinado, ninguna otra asociación sustancial entre el uso del virus pandémico p2009H1N, las vacunas y la narcolepsia han sido identificadas.¹⁵ En el *Gráfico 4* se observan los resultados no significativos obtenidos del estudio colaborativo realizado por el CDC de Estados Unidos.¹⁶

Gráfico 4. Concentración de mercurio en materia fecal pre y post vacuna hepatitis B con thimerosal



Fuente: Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *J Pediatr* 2009 Oct; 155(4):495-9.

Numerosas investigaciones clínicas contribuyeron a aumentar la seguridad de las vacunas post comercialización y han resuelto importantes alertas en salud pública como la relación entre el autismo y las vacunas, además los casos de muertes en Alemania, sólo por dar algunos ejemplos más. Sería imposible enumerarlos a todos pero sin duda la generación de evidencias es una herramienta fundamental para aumentar la certeza de la seguridad de las vacunas ante la detección de señales en farmacovigilancia.^{17,18}

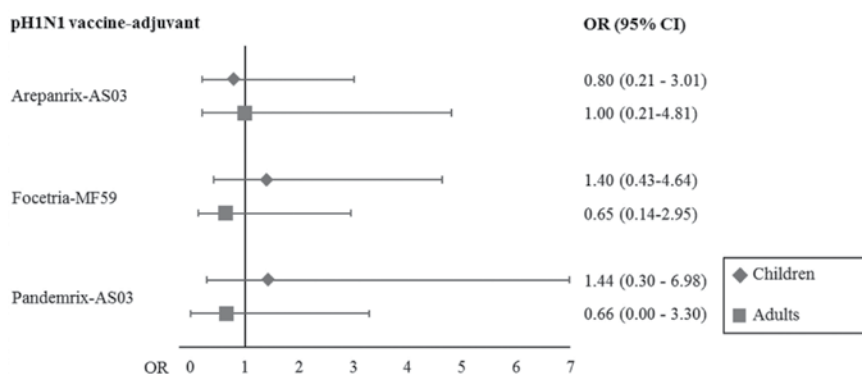
CONCLUSIONES

Si bien la seguridad de las vacunas es un problema fundamentalmente de salud pública, todos los actores de la salud estamos implicados. Éste proceso que debe iniciarse con un alto índice de sospecha desde el consultorio de primer nivel de atención, frente a un caso de gravedad, donde se evidencia una asociación temporal con la vacunación. Luego continúa por la etapa de notificación, análisis de causalidad y comunicación oportuna para finalizar en la generación de las evidencias necesarias para contar con vacunas efectivas seguras y confiables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Euro Surveill* 2013; 18(38):1-9.
2. Organización Mundial de la Salud. Global Vaccine Sa-

Gráfico 5. Riesgo de narcolepsia con vacunas adyuvantadas



Weibel D, Sturkenboom M, Black S, et al. Narcolepsy and adjuvanted pandemic A(H1N1) 2009 vaccines: a global investigation. August 28, 2017 33rd ICPE, Montreal, Canada. (Ver cita 16)

- fety. Safety of HPV vaccines. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/. Acceso Septiembre 2016.
3. Peña MA, Valera R, Mirabal M, et al. Propuesta de un algoritmo para evaluar la causalidad de eventos adversos en los Ensayos Clínicos de Vacunas. *Vacci Monitor* 2008; 17 (3):21-26.
 4. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2015; 14(5):697-712.
 5. Adetunji J. Schoolgirl dies after cervical cancer vaccination. Acceso 28-12-2017. *Guardian News and Media Limited*; UK: 2009.
 6. Bowcott O. Girl who died after cervical cancer injection had tumour in her chest. Acceso 28-12-2017. *The Guardian*; 2009.
 7. Sheridan A, White J. Annual HPV vaccine coverage in England in 2009/2010. Acceso 27-12-2017. Department of Health, London, UK; 2011 [Google Scholar].
 8. Reuters web page. UPDATE 1-Spain halts batch of Merck's Gardasil. 2009. Available from: <http://www.reuters.com/article/2009/02/10/tb-merck-gardasil-suspensionidUSLA56308620090210> Acceso 27-12-2017.
 9. Morimoto A, Ueda Y, Egawa-Takata T, et al. Effect on HPV vaccination in Japan resulting from news report of adverse events and suspension of governmental recommendation for HPV vaccination. *Int J Clin Oncol* June 2015; 20(3):549-55.
 10. Young HA, Geier DA. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *MR. J Neurol Sci* 2008 Aug 15; 271(1-2):110-8.
 11. Hurley AM, Tadrous M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 Jul;15(3):173-81.
 12. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *J Pediatr* 2009 Oct; 155(4):495-9.
 13. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008 Feb; 121(2):e208-14.
 14. Sturkenboom MC. The narcolepsy-pandemic influenza story: can the truth ever be unraveled?. *Vaccine*. 2015 Jun 8; 33(Suppl 2):B6-B13.
 15. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 30 November–1 December 2016. Weekly epidemiological record. New data on narcolepsy following the 2009 pandemic influenza vaccine. *World Health Organization*. 13 January 2017, 92th year. 2017; 92(2): 13-20. <http://www.who.int/wer>.
 16. Weibel D, Sturkenboom M, Black S, et al. Narcolepsy and adjuvanted pandemic A(H1N1) 2009 vaccines: a global investigation. August 28, 2017. 33rd ICPE, Montreal, Canada.
 17. Hurley AM, Tadrous M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 Jul;15 (3):173-81.
 18. Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, et al. Group Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007 Jan 4; 25(2):336-40.

Texto recibido: 8 de enero de 2018.

Aprobado: 17 de marzo de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Giglio, N., Castellano, V. y Gentile, A. Seguridad en vacunas: que hay detrás de un reporte caso *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (268):23-28.