

Exploración de eventos adversos a VA-MENGOC-BC® en tres municipios de Ciudad de La Habana, 1998

Iván Cuevas⁽¹⁾, Victoria Casanueva⁽¹⁾, Miguel A. Galindo⁽²⁾, Marlene Armesto⁽¹⁾, Francisco Domínguez⁽¹⁾, Ivís Mesa⁽³⁾, Daniel Quintero⁽³⁾

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

⁽²⁾ Dirección Nacional de Epidemiología, Viceministerio de Higiene y Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, Cuba.

⁽³⁾ Dirección Sectorial de Salud Pública, Ciudad de La Habana, Cuba.

Para explorar la existencia de eventos adversos leves y moderados, luego de la administración de VA-MENGOC-BC®, se hizo un estudio retrospectivo de historias clínicas de 12 822 infantes nacidos entre octubre de 1990 y febrero de 1998 de donde se obtuvo información sobre fecha, dosis, vías, signos y síntomas detectados en los 10 días posteriores a la aplicación del producto, su duración y estado final, gravedad y hospitalización. Hubo eventos adversos relacionados en 2,5% de las primeras dosis aplicadas y en el 1,6% de las segundas dosis, los que remitieron en las primeras 72 horas en más del 90% de los casos. Los eventos locales fueron el 0,32% y el 0,1%; los sistémicos o generales fueron el 1,32% y el 0,8%, respectivamente. Del total de niños observados, el 0,0779% fueron hospitalizados, mas fueron dados de alta sin secuela y no fueron graves. Los eventos locales más frecuentes fueron signos inflamatorios en el sitio de la inyección y los generales fueron irritabilidad, rash y lesiones en la piel. La fiebre estuvo presente en el 1,02% de las primeras dosis y el 0,54% de las segundas dosis. Los eventos no relacionados más frecuentes fueron diarrea y manifestaciones de infección respiratoria aguda. No hubo reportes de convulsiones, ptequias, anafilaxia ni signos de encefalitis. En general fueron inferiores en la 2da dosis y con relación a otras investigaciones. Hubo una baja tasa de hospitalización, y a todos se les dio el alta sin secuelas. Se pudo explorar el desempeño de la farmacovigilancia a VA-MENGOC-BC® en el terreno, e iniciar el monitoreo sistemático de eventos leves y moderados.

Palabras claves: Eventos adversos, farmacovigilancia, vacunación antimeningocócica.

Introducción

Desde el año 1962, la salud de la población menor de cinco años está siendo privilegiada con la adopción de programas de salud que garantizan las acciones preventivas y con ello la reducción de la morbimortalidad.

La atención primaria de salud tiene entre sus actividades más priorizadas la asistencia a los niños menores de un año de edad, de esta manera todos los incidentes que ocurran en el primer año de vida, quedan registrados en la historia clínica individual del lactante.

Por otra parte, el Programa Nacional de Inmunización muestra como resultados la vacunación de más del 98% de la población a cubrir y la detección y registro de las experiencias o eventos adversos graves.

El objetivo del estudio fue explorar retrospectivamente los eventos adversos --y no solo los graves-- luego de la administración de VA-MENGOC-BC®.

Materiales y Métodos

Se realizó una observación retrospectiva de los documentos de las historias clínicas de una muestra de 12 822 niños nacidos entre octubre de 1990 y febrero de 1998 --cohortes de niños vacunados desde 1991 hasta julio de 1998 de forma programada según Esquema de

Inmunización--, que se corresponde con el 84,49% de la cifra estimada de nacidos entre esas fechas. Esta muestra representa el 5,56% de la población de Ciudad de La Habana en ese grupo de edad, pertenecientes a tres municipios --La Lisa, Playa y Plaza-- y de ellas ocho áreas de salud seleccionadas al azar. Esta información fue registrada en una encuesta donde se anotaron datos de identidad personal, antecedentes personales y familiares, vacunas administradas (dosis, lote, lugar de administración), todas las anotaciones realizadas en las historias clínicas en los 10 días posteriores a la administración de la vacuna.

La definición utilizada del término "experiencia o evento adverso" fue cualquier incidente médico que apareció después de la aplicación de la vacuna antimeningocócica (VA-MENGOC-BC®). Estas manifestaciones pueden o no estar relacionadas con el producto. Se incluyeron en tal definición los resultados desfavorables de análisis de laboratorio realizados durante el tiempo de observación señalado.

Los eventos se clasificaron en locales, sistémicos (o generales), y los no solicitados (sin relación aparente con la vacuna por estudios previos); y con una duración de menos de 72 horas y entre 72 horas y 10 días.

Se consideró fiebre a la presencia de una temperatura de 38 °C o más.

El diseño del estudio fue observacional descriptivo y tuvo como limitaciones el posible sesgo de memoria de los padres en aquellos casos que fue necesario completar la información documental por la existencia de información incompleta en las historias clínicas.

Resultados

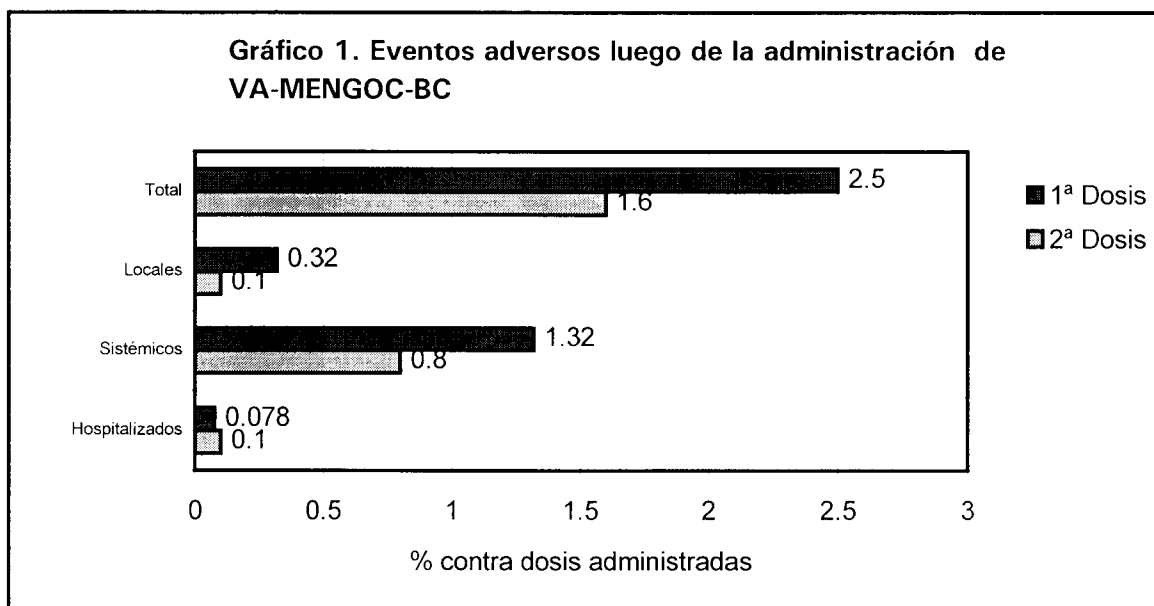
Se detectaron 2,5% eventos adversos (luego de la 1ra dosis) y 1,6% (luego de la 2da dosis).

En el Gráfico 1 se pueden apreciar los eventos adversos con manifestaciones locales, sistémicas y los eventos que requirieron hospitalización. Tanto los locales (0,32% y 0,1%) como los sistémicos (1,32% y 0,8%) tuvieron

valores bajos y menores en la 2da dosis que en la 1ra dosis. En cuanto a los eventos adversos que requirieron hospitalización, ello ocurrió en el 0,078% de los que recibieron la 1ra dosis, y el 0,1% de aquellos que recibieron la 2da dosis.

Los eventos solicitados (locales y generales) fueron el 68,2% del total de eventos posteriores a la 1ra dosis y el 62,5% del total de experiencias aparecidas luego de la 2da dosis.

De los casos hospitalizados (Anexo 1) todos fueron dados de alta recuperados, y no hubo fallecidos, incapacitados ni secuelas como consecuencia de la administración de la vacuna.



Anexo 1: Diagnóstico de los casos que fueron ho

Fiebre 39 °C

Síndrome Febril

Exantema Súbito

Infección Respiratoria Aguda

Enfermedad Diarreica Aguda (2 casos)

Asma, Bronconeumonía

Exantema Súbito Presuntivo, Fontanela Abombada

Neumopatía Inflamatoria

Catarro, Enfermedad Diarreica Aguda

Crisis Aguda De Asma Bronquial (2 Casos)

Otitis Media

Bronquiolitis (2 Casos)

Neumopatía Inflamatoria Viral

Asma Bronquial, Esplenomegalia

Gráfico 2. Principales eventos adversos locales en las 72 horas luego de la administración de VA-MENGOC-BC

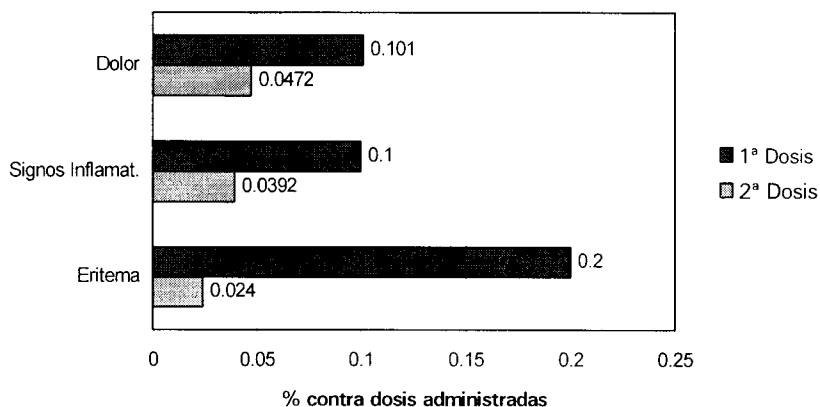


Gráfico 3. Principales eventos adversos sistémicos en las 72 horas luego de la administración de VA-MENGOC-BC

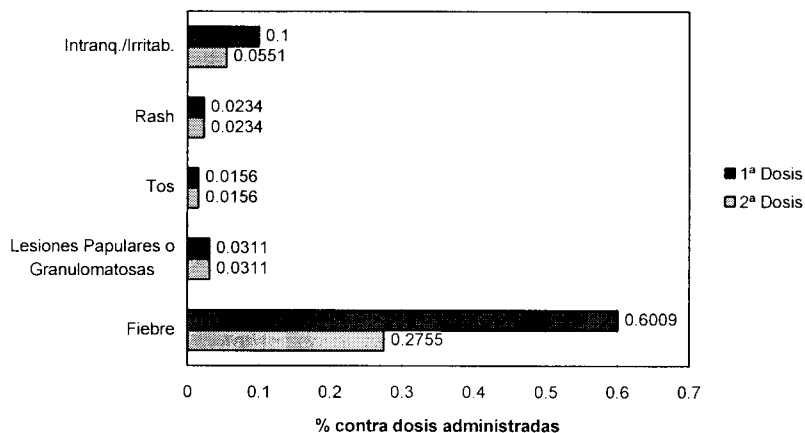
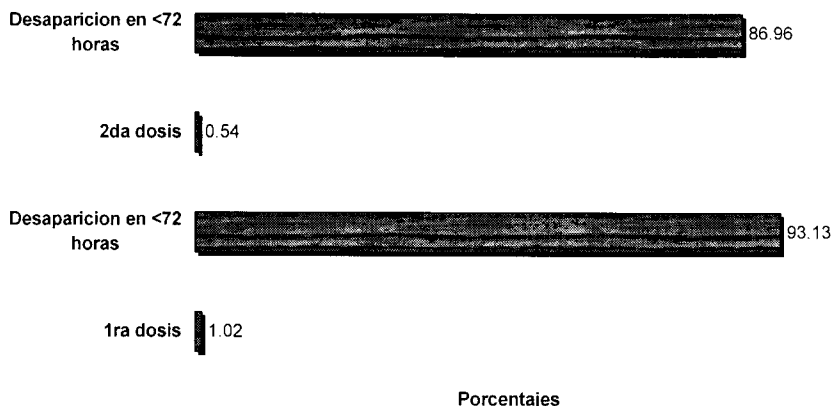


Gráfico 4. Fiebre >38°C en las 72 horas siguientes a la vacunación



Los eventos adversos locales ocurridos en las primeras 72 horas de la aplicación de la vacuna (Gráfico 2) detectados en mayor cuantía fueron dolor en el sitio de inyección, (0,101% a la 1ra dosis y 0,0472% a la 2da dosis); aumento de volumen/edema o inflamación en el sitio de inyección (0,1% a la 1ra dosis y 0,0392% a la 2da dosis) y eritema en el sitio de inyección (0,2% a la 1ra dosis y 0,024% a la 2da dosis). Estas proporciones estuvieron por debajo de informaciones previas (1).

Los eventos sistémicos detectados en mayor cuantía (Gráfico 3) ocurridos en las primeras 72 horas fueron fiebre (0,6009 a la 1ra dosis y 0,2755% a la 2da dosis), irritabilidad/intranquilidad (0,1% a la 1ra dosis y 0,0551 a la 2da dosis), rash (0,0234% para ambas dosis), tos (0,0156% para ambas dosis), lesiones de piel eritematosas o granulosas (0,0311% de la 2da dosis). No hubo registro de muerte, anafilaxia, encefalopatía (llanto persistente, encefalitis, fontanela abombada), convulsiones, síndrome hipotónico hiporresponsivo ni síndrome purpúrico.

Con relación a la fiebre (Gráfico 4), hubo 131 eventos (1,02%) en la 1ra dosis y en la 2da dosis de la vacuna, tuvo 69 eventos (0,54%). Estos desaparecieron entre las primeras 24 a 72 horas en el 93,13% de los de 1ra dosis y el 86,96% de los eventos con fiebre posteriores a la 2da dosis.

Los eventos adversos locales ocurridos entre más de 72 horas y menos de 10 días (Gráfico 5), fueron mínimos: induración o tumefacción en el sitio de vacunación (un caso o 0,0078% en ambas dosis) y una parálisis braquial en el brazo donde se le administró la vacuna (0,0078% en la segunda dosis).

Gráfico 5. Eventos adversos locales con duración > 72 horas y < 10 días luego de VA-MENGOC-BC

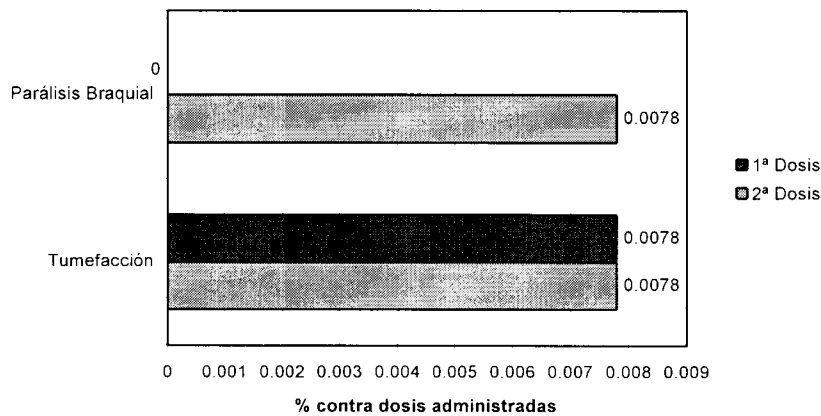
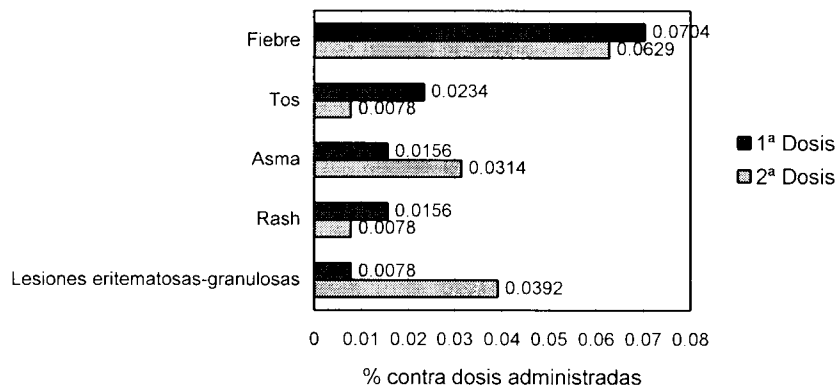


Gráfico 6. Eventos adversos sistémicos con duración > 72 horas y < 10 días luego de VA-MENGOC-BC



Los eventos sistémicos ocurridos entre 72 horas y 10 días (Gráfico 6), escasos igualmente, tuvieron como principales a la fiebre (0,0704% 1ra dosis y 0,0629% 2da dosis), lesiones de piel eritematosa granulosa (0,0078% 1ra dosis y 0,0392% 2da dosis); asma (0,0156% 1ra dosis y 0,0314% 2da dosis); tos (0,0234% 1ra dosis y 0,0078% 2da dosis) y vómito (0,0234% 1ra dosis). En general, no hubo reportes de convulsiones, petequias, anafilaxia ni otros trastornos alérgicos, llanto persistente ni encefalitis.

Los eventos adversos no solicitados principales en las primeras 72 horas (Tabla 1) fueron diarreas (0,109% en ambas dosis), secreción y/o obstrucción nasal con o sin tos (entre 0,062% y 0,945 para la 1ra dosis y entre 0,024% y 0,0314 para la 2da dosis), catarro (0,0311% 1ra dosis y 0,0551% segunda dosis) y enfermedad respiratoria aguda (0,0234% 1ra dosis y 0,0472% 2da dosis).

Los eventos no relacionados -o no solicitados -a más de 72 horas y menos de 10 días (Tabla 2), fueron catarro (0,0311% y 0,063%), tos con o sin secreción nasal (0,062% y 0,0314%), enfermedad respiratoria aguda (0,062% y 0,0392%), y diarreas (0,062% primera dosis y 0,063% 2da dosis).

Tabla 1. Eventos adversos no relacionados con VA-MENGOC-BC® (primeras 72 horas)*

Clasificación	1ra dosis (n ₁ = 12822)		2da dosis (n ₂ = 12714)	
	n	%	n	%
Diarreas	14	0,109	14	0,109
Catarro	4	0,0311	7	0,0551
Secreción y/o obstrucción nasal	12	0,094	3	0,024
Tos y secreción y/o obstrucción nasal	8	0,062	4	0,0314
Cólicos abdominales	2	0,0156	—	—
Enfermedad Respiratoria Aguda o Infección Respiratoria Aguda	3	0,0234	6	0,0472
Síndrome Febril Prolongado	1	0,0078	—	—
Otitis Media Catarral	1	0,0078	1	0,0078
Neumopatía Inflamatoria	1	0,0078	1	0,0078
Amigdalitis	—	—	1	0,0078
Impétigo	1	0,0078	—	—
Dermatitis del pañal	3	0,0234	1	0,0078
Intolerancia a la leche	2	0,0156	2	0,0157

Tabla 1. Eventos adversos no relacionados con VA-MENGOC-BC® (primeras 72 horas)* (Continuación)

Clasificación	1ra dosis (n ₁ = 12822)		2da dosis (n ₂ = 12714)	
	n	%	n	%
Varicela	1	0,0078	---	---
Exantema Súbito	---	---	1	0,0078
Sepsis Urinaria	---	---	2	0,0157
Anemia	1	0,0078	---	---
Piodermitis	---	---	1	0,0078
Giardiasis	---	---	2	0,0157
Moniliasis	1	0,0078	---	---

* Sin relación aparente con la vacuna por tener diagnósticos claramente identificados, y no señalados anteriormente a esta vacuna.

Tabla 2. Eventos adversos no relacionados con VA-MENGOC-BC® (entre 72 horas y 10 días)*

Clasificación	1ra dosis (n ₁ = 12822)		2da dosis (n ₂ = 12714)	
	n	%	n	%
Diarreas	8	0,062	8	0,063
Catarro	4	0,0311	8	0,063
Secreción y/o obstrucción nasal	4	0,0311	5	0,0392
Tos y secreción y/o obstrucción nasal	8	0,062	4	0,0314
Cólicos abdominales	--	--	1	0,0078
Lesión hipocrómica	--	--	1	0,0078
Esplenomegalia	--	--	1	0,0078
Enfermedad Respiratoria Aguda	8	0,062	5	0,0392
Máculas eritematosas con escamas	--	--	1	0,0078
Otitis Media Catarral	1	0,0078	6	0,0472
Neumopatía Inflamatoria	1	0,0078	1	0,0078
Amigdalitis	2	0,0156	--	--
Impétigo	1	0,0078	--	--
Dermatitis del pañal	1	0,0078	1	0,0078
Intolerancia a la leche	2	0,0156	--	--
Amebiasis	1	0,0078	1	0,0078
Exantema súbito	1	0,0078	2	0,0157
Sepsis Urinaria	3	0,0234	--	--
Adenopatías cervicales	1	0,0078	--	--
Eritema vesicular	1	0,0078	--	--
Escabiosis	1	0,0078	1	0,0078

* Sin relación aparente con la vacuna por tener diagnósticos claramente identificados, y no señalados anteriormente a esta vacuna.

Discusión

Los estudios de eventos adversos postlicenciamiento necesitan tamaños de muestras del orden de los cinco dígitos, debido a la baja frecuencia de eventos adversos detectados en cualquier vacuna previamente registrada, y para evitar el error aleatorio. Ello puede obviarse con la utilización de grandes bases de datos clínicos conformadas con historias clínicas computarizadas de sistemas locales de atención de salud patrocinadas por compañías

farmacéuticas, como el Programa Kaiser Permanent, que permite el monitoreo sistemático de efectos indeseables de medicamentos fabricados por esas compañías (1). En nuestro caso preferimos hacer uso de información documental con un tamaño muestral de cinco dígitos.

En el Estudio de Siete Provincias de la Vacuna Antimeningocócica una submuestra (n = 6 040) fueron sometidos a vigilancia activa de reacciones adversas. En esa evaluación no fueron encontrados efectos colaterales

importantes después de la vacunación con la 1ra dosis; en ningún caso la temperatura rebasó los 38 °C, y en sólo el 15% se elevó a más de 37 °C y menos de 38 °C. Después la 2da dosis, sólo el 1% tenía más de 37 °C, y al cuarto día no había ningún caso. En general los eventos observados a los 7 días de la 2da dosis estuvieron muy por debajo del 10%, detectado en estudio prelicenciamiento de la vacuna (2).

Los valores observados de fiebre están en el rango esperado para esta vacuna, que es entre 0,07% y 2% (3). Estos valores son próximos a los obtenidos en una evaluación preliminar en Argentina (2,2% de los vacunados) (4), y en una encuesta sobre 2 000 niños vacunados (3,45% de los vacunados) (5).

Artículos que refieren estudios de eventos adversos a la vacuna antimeningocócica de polisacárido A&C señalan valores de fiebre entre 3,1% y 8,4% (6), superiores a los detectados en esta indagación, mientras otros artículos expresan valores inferiores, del orden de 0,1169% (7).

Eventos adversos graves se han notificado en valores de 0,0098% (8), para una población entre los 6 meses y 20 años vacunados con la vacuna antimeningocócica de polisacárido A&C mediante vigilancia pasiva de eventos graves, inferiores a lo obtenido por nosotros (0,06657% de hospitalizados), pero debe considerarse que el grupo de edad no es el mismo, ni los criterios de ingreso similares, pues por lineamientos del Programa de Atención Materno Infantil de Cuba, se ha orientado garantizar la observación hospitalaria de niños del primer año de vida que acudan a solicitar atención médica especializada de forma emergente. Además la mayor parte de los eventos adversos hospitalizados tenían eventos no solicitados, y solo uno (0,00391%) pudo tener relación con la vacuna. En otros artículos no se refiere la existencia de eventos graves (4,5).

Los eventos locales detectados fueron inferiores a los hallados en estudio de reacciones adversas de Argentina, los cuales se detectaron junto con dolor en el 14,4% de los casos (nódulos, enrojecimiento o tumefacción), y muy inferiores en cuanto a dolor (1ra dosis 62,2% vs. 57,3% en la de 2da dosis) (4).

Los eventos sistémicos tuvieron un comportamiento similar en unos casos y diferente en otros: los valores de irritabilidad en nuestro caso estuvieron en 0,1% y 0,055%, y en el artículo de Argentina entre 2 y 2,5 por 1 000 vacunados; el rash fue 0,0234% en nuestro caso vs 0,0246% 1ra dosis y 0,0123% 2da dosis en Argentina; y las reacciones o manifestaciones dermatológicas fueron muy inferiores en nuestra indagación vs valores entre 25% y 0,5% (4,5).

Conclusiones

En general, hubo una baja incidencia de síntomas y signos detectados en forma retrospectiva; los síntomas y signos relacionados con la vacuna fueron inferiores en la administración de dosis subsecuentes y desaparecieron en su mayoría en menos de 72 horas. La aparición de síntomas y signos catalogados como severos o peligrosos para la vida fue escasa, hubo una baja tasa de hospitalización, no hubo incapacitados, secuelas ni fallecidos a consecuencia del uso de la vacuna. Con esta información se confirmó la seguridad de esta vacuna.

Estos resultados permitieron explorar el desempeño del producto en el terreno, iniciar el monitoreo sistemático de eventos adversos para comparar en un futuro esto con el impacto de la vacuna en los indicadores de la enfermedad, todo lo cual es una necesidad de la farmacovigilancia de vacunas (9).

Referencias

1. Vaccine Safety. In: CDC Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington: DHHS; 1997.
2. Valcárcel M., Rodríguez R. y Terry H.: *La Enfermedad Meningocócica en Cuba. Cronología de una Epidemia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1991.
3. VA-MENGOC-BC® meningococcal Vaccine. Vol.1, Part I. Summary of the dossier. Finlay.
4. Debbag R, Rüttimann R y Stamboulian D. Evaluación de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC. Informe preliminar sobre 8 117 vacunados. *Rev Hosp Niños BAires*. 1994; 35(158/159): 249-254.
5. Gaivronsky R y Polack N. Reacciones secundarias a la administración de la primera dosis de Vacuna Antimeningocócica BC. Resultados de una encuesta sobre 2 000 niños. *Rev Hosp Niños BAires*. 1994; 35(158/159):255-256.
6. Diez-Domingo J., et al. Adverse events after polysaccharide meningococcal A&C vaccine. *Scand. J. Infect. Dis.* 1998; 30(6): 636-8.
7. HoodDA, Edwards IR. Meningococcal vaccine—do some children experience side effects? *N. Z. Med. J.* 1989; 102(862):65-7.

8. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. CMAJ. 1996; 154(4):503-7.
9. WHO-GPV. Programme Report 1997; 49-51. Documento.WHO/GPV/98. 01.

Adverse events related to VA-MENGOC-BC® vaccine in three municipalities of Havana City, 1998

Abstract

A retrospective inquiry of 12 822 personal medical folders of infants born between October 1990 and February 1998 was performed with the aim of exploring the incidence of light and mild adverse events after the administration of VA-MENGOC-BC®. Information about the date and place of vaccination, dose, symptoms and signs detected during ten days after vaccination were gathered. Other information about the duration of those manifestations, prognosis and final diagnosis was obtained. The adverse events related to the vaccine were 2,5% for first dose and 1,6% for second dose. All of those decreased in the first 72 hours in almost 90% of the cases. The local adverse events were 0,32% and 0,1%; and the general (systemic) events were 1,32% and 0,8% respectively. From the total of children only 0,0779% were interned. All of them were discharged without sequelae and in good health. The paramount local adverse event was swelling at the injection site, and the predominant systemic adverse events were irritability, rash, and skin lesions. Fever were at the 1,02% after the first doses and the 0,54% after the second dose. The most important unrelated adverse events were diarrhoea and acute respiratory infection. Convulsion, petechiae, anaphylaxis or encefalopathy manifestations were not found. The detected events in second dose were lower than in those reported preliminary. The hospitalisation rate was low, all of them were discharged without sequelae and in good health. It was possible to explore the performance of the pharmacovigilance of VA-MENGOC-BC® at the primary care level and to begin a closer monitoring of light and mild adverse events.

Keywords: adverse events, pharmacovigilance, meningococcal vaccination.
