

Eventos adversos temporalmente asociados a VA-MENGOC-BC®. Municipio La Lisa, 1998-1999

Iván Edelberto Cuevas¹, Georgina Cruz², Luis Enrique Rosete², Victoria Casanueva¹, Ileana Castañeda², Julia Pérez².

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

E-mail: cuevas@finlay.edu.cu

2. Escuela Nacional de Salud Pública. Línea e I, Vedado. Ciudad de La Habana, Cuba.

Con el objetivo de describir la frecuencia de eventos temporalmente asociados a la vacuna cubana VA-MENGOC-BC®, se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo, cuyo universo estuvo constituido por los lactantes en las edades comprendidas de tres (3549) y cinco meses (3832) de edad de las áreas de salud del Municipio La Lisa en Ciudad de La Habana. Hubo un 3,21% de niños con eventos adversos, con una mayor frecuencia después de la primera dosis; sin diferencias apreciables por sexo. La clasificación fue de un 52% de tipo sistémico, locales un 19% y no solicitados un 29%. La mayor parte de los niños afectados fue en las primeras 72 horas posteriores a la vacunación, y desaparecieron antes de 72 horas desde su comienzo. Las manifestaciones más frecuentes fueron fiebre (predominó entre todos los eventos adversos con 1,53 casos por 100 vacunados); la induración (0,31 por 100 vacunados), eritema (0,30 por 100 vacunados) y el dolor (0,136 por 100 vacunados) en el sitio de administración de la vacuna; irritabilidad (0,244 por 100 vacunados) y pérdida de apetito (0,311 por 100 vacunados). Los eventos no solicitados más frecuentes fueron la Enfermedad Respiratoria Aguda (0,637 por 100 vacunados), la Enfermedad Diarreica Aguda (0,311 por 100 vacunados) y la Otitis Media (0,176 por 100 vacunados). Los eventos adversos serios fueron infrecuentes. No hubo fallecidos y todos los casos se recuperaron en menos de diez días, sin secuelas, discapacidades ni minusvalías.

Palabras claves: *Neisseria meningitidis*, vacunas, eventos adversos, vigilancia.

Introducción

No existen dudas de que la inmunización es la más importante intervención de salud pública sobre las enfermedades infecciosas luego de la provisión de agua potable a la población, con impactos positivos sobre la reducción de la morbimortalidad y el crecimiento de la población (1). Ocupa un lugar destacado en todos los programas de salud en el mundo entero y en especial en países en desarrollo en los que se estima que cada año mueren alrededor de tres millones de niños a causa de enfermedades inmunoprevenibles.

Antes de iniciarse el Programa Ampliado de Inmunizaciones por la OMS en 1974, menos del 5% de la población infantil resultaba inmunizada. Veinticinco años después, los valores están por encima del 75%. Millones de vidas de niños han sido salvadas desde entonces gracias a la prevención vacunal.

Mientras muchas de estas enfermedades desaparecían del interés público, el debate sobre la seguridad en las inmunizaciones y los eventos adversos postvacunales se fue incrementando y haciendo mucho más vivo. Todas las vacunas producen además de la reacción protectora esperada, cierto grado de efectos indeseables. En la mayoría de los casos son triviales y no dañinos, y una pequeña proporción son serios y potenciales amenazas

para la vida (2).

La disminución de la confianza pública en los programas de vacunación a partir de 1990, ocasionó que los niveles de cobertura cayeran un 25% en algunos países, lo cual ha configurado un problema de salud pública. En esos lugares, el énfasis en los eventos adversos más que en las vidas salvadas y la disminución de la carga de la enfermedad ha contribuido a exagerar respuestas emocionales sin necesariamente balancear los hechos. El variado espectro de la información --desde artículos científicos escritos para una audiencia de investigadores altamente entrenados, hasta las opiniones infundadas y falsos rumores-- ha contribuido a ello.

La atención pública se ha desplazado de los agudos riesgos de enfermedades mortales a preocupaciones sobre la calidad, seguridad y equidad en las intervenciones de salud. Los eventos adversos asociados a vacunas han atraído la atención del público de forma particular, por los riesgos en el uso de equipos no estériles que permitan la transmisión de patógenos a través de la vía sanguínea, como el virus de la hepatitis B o el VIH.

Es muy difícil estar seguros de la frecuencia exacta de los eventos adversos que realmente ocurren en el primer año

de vida, etapa en la cual los niños experimentan la mayor cantidad de procesos infecciosos. Por ello muchos eventos (entre ellos los eventos no solicitados) son enfermedades que coinciden con la aplicación de las vacunas.

Identificar tempranamente los riesgos esperados de eventos adversos se ha convertido en una prioridad en la investigación de los servicios de salud, al objeto de lograr la prevención y disminuir el impacto negativo en la salud y en la calidad de la vida de la población.

En la identificación de la frecuencia esperada de eventos indeseados es muy conveniente su monitoreo sistemático (3) tal cual se realizó en el Municipio La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba, desde 1998 con la observación de eventos adversos temporalmente asociados a la aplicación de VA-MENGOC-BC®. Luego de la incorporación de esa vacuna cubana al Programa Nacional de Inmunizaciones para la protección de los lactantes, permitió un descenso del 93% en los indicadores de incidencia de enfermedad meningocócica y en un 98% en los de mortalidad desde 1991 hasta nuestros días (4,5,6,7,8,9,10).

Consideramos que aún no son suficientes los artículos sobre eventos adversos postvacunales y la importancia que se le concede a su publicación. Tal como el sesgo de publicación sólo toma en cuenta los estudios con resultados positivos sobre un evento científico, hay quien considera que publicar resultados negativos o no esperados de un medicamento, no es conveniente. En estudios de registro de eventos adversos la demostración de algo negativo es una constancia de la existencia de una vigilancia y de excelencia en la pronta detección de fallas en los productos.

La implementación de un sistema de vigilancia con una alta sensibilidad es garantía de una evaluación postmarketing del producto. La seguridad vacunal no puede ser estudiada directamente, pero puede ser inferida por la ausencia de problemas específicos en presencia de una apropiada vigilancia y de la existencia de sistemas de evaluación de riesgos (11).

El objetivo de este artículo es exponer los resultados del monitoreo de eventos adversos en un segmento de la población vacunada con la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® en el municipio antes mencionado durante 1998-1999.

Materiales y Métodos

Se tomó la definición realizada por consenso por más de treinta centros colaboradores de la OMS: Evento Adverso o Experiencia Adversa es cualquier incidente médico insospechado en un paciente sujeto a la administración de un producto farmacéutico y el cual no ha tenido una relación causal necesariamente con ese tratamiento. Un evento adverso puede por tanto ser un signo no favorable o inesperado, incluido un hallazgo anormal de laboratorio, síntomas o enfermedades temporalmente asociadas con el uso de un producto medicinal (12,13,14).

Consideración importante es la que se refiere a Eventos o Experiencias Adversas Serias donde se incluye toda ocurrencia médica que con una dosis resulte en persistente o significativa discapacidad o incapacidad; constituya una anomalía congénita, conlleve a la muerte, o sea amenazante para la vida. Debe señalarse que este último término se refiere a un evento en el cual el paciente estuvo en riesgo de morir, por requerir ingreso hospitalario, o prolongación del existente (15, 16, 17).

Fueron clasificados como:

- Evento adverso local: Todo signo o síntoma detectado en el sitio de la inyección.
- Evento adverso sistémico: Todo signo o síntoma que se presente fuera del sitio de la inyección, en cierta forma esperados en razón de su detección en estudios anteriores.
- Evento adverso no solicitado: Los hallazgos fortuitos y coincidentes en el tiempo con la vacuna, que tienen un diagnóstico bien definido y no tienen relación aparente con la vacuna.

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo. El universo de estudio estuvo constituido por los lactantes en las edades comprendidas de tres y cinco meses de edad en áreas de salud del Municipio La Lisa.

Fueron observados 3549 niños que recibieron la primera dosis y 3832 niños después de recibir la segunda dosis de VA-MENGOC-BC®.

La solicitud de autorización ética para la realización del estudio se formuló a los responsables de la Dirección de Salud en el Municipio y a los padres para complementar la información obtenida de las Historias Clínicas (HC). En nuestra investigación no se introdujo ningún procedimiento dañino para la salud de los niños, y permitió brindar una mayor calidad en la atención médica.

Las fuentes de datos fueron las historias clínicas individuales de los consultorios (se registraron todos los eventos médicos y anotaciones de consultas y de evaluación médica presentes en las HC en el término de los 10 días posteriores a la administración de las dos dosis de VA-MENGOC-BC®), las de los hospitales (en

caso de los eventos adversos que requirieron de ingreso hospitalario) y las que estaban en poder de los padres.

Para el completamiento de la información se realizaron entrevistas no estructuradas a los padres lo cual permitió llenar un formulario similar al utilizado en el sistema de reporte de eventos adversos del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (17).

Para el procesamiento de dicha información se confeccionó una base de datos a través del paquete Foxplus y se revisó con EPI-INFO, versión 6. Los datos se presentaron en tablas por medio del paquete Microsoft Excel 97 de Windows 95.

En el análisis de los resultados se utilizaron frecuencias absolutas, relativas y tasas como medidas de resumen de variables cualitativas.

Resultados

En la Tabla 1 de 7381 lactantes que recibieron una dosis de la vacuna, el 3,21% presentó eventos adversos, con una frecuencia mayor en la primera dosis. La prueba de χ^2 de comparación de proporciones tuvo un resultado de $p=0,000002$, es decir que $p<0,01$, lo cual significa que las diferencias fueron altamente significativas.

Tabla 1. Frecuencia de lactantes con Eventos Adversos. Municipio La Lisa 1998-1999

Dosis	Eventos Adversos	
	No.	%
Primera (3549)	150	4,23
Segunda (3832)	87	2,27
Total (7381)	237	3,21

Fuente: Formulario de investigación.

En la Tabla 2 se observa que de los 237 lactantes con eventos adversos el 55,70% correspondió al sexo masculino y el 44,30% al femenino.

En la Tabla 3 se observan los lactantes con Eventos Adversos según intensidad. Del total de lactantes con eventos registrados, la mayoría presentó eventos leves (94,09%), no se presentaron lactantes evaluados con intensidad moderada y sólo el 4,64% tuvo eventos serios.

En la Tabla 4 se muestran los lactantes con Eventos Adversos según período de inicio. En ella se observa que la mayor proporción (78,06%) se inició en las primeras 72 horas.

En la Tabla 5 se aprecian los lactantes con Eventos Adversos según tiempo de duración. La mayor proporción de lactantes finalizó la experiencia adversa en menos de 72 horas, y excepcionalmente duró más de 10 días (2,53% del total de eventos reportados).

Tabla 2. Sexo de los lactantes con Eventos Adversos. Municipio La Lisa, 1998-1999

Sexo	Dosis				Total	
	Primera		Segunda		237	
	No.	%	No.	%	No.	%
Femenino	67	44,67	38	43,67	105	44,0
Masculino	83	55,33	49	56,33	132	55,70

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 3. Gravedad de Lactantes con Eventos Adversos. Municipio La Lisa, 1998-1999

Intensidad	Total	
	No.	%
Leve	223	94,09
Moderado	3	1,27
Serio	11	4,64

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 4. Período de inicio de los Eventos Adversos en lactantes afectados. Municipio La Lisa. 1998-1999

Dosis	Período de inicio			
	Hasta 72 Horas		73 Horas-10 días	
	No.	%	No.	%
Total(7381)	185	78,06	52	21,94

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 5. Duración de Eventos Adversos en los lactantes. Municipio La Lisa, 1998-1999

Dosis	Tiempo de duración					
	Hasta 72 Horas		73 Horas-10 días		Más de-10 días	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	177	74,68	54	22,79	6	2,53

Fuente: Formulario de investigación.

Los Eventos Adversos detectados según clasificación se muestran en la Tabla 6. Del total de Eventos Adversos ocurridos, los sistémicos fueron los que tuvieron mayor expresión con un 52,2%.

Tabla 6. Clasificación de los Eventos Adversos detectados. Municipio La Lisa 1998-1999

Clasificación del Evento Adverso	Total	
	No.	%
Locales	65	19,3
Sistémicos	176	52,2
No Solicitados	96	28,5
Total	337	100

Fuente: Formulario de investigación.

En la Tabla 7 se muestra el diagnóstico de los Eventos Adversos Locales. Los predominantes fueron la induración y el eritema en el sitio de la inyección; le sigue el dolor y el edema en el sitio de la inyección.

En la Tabla 8 se muestran los Eventos Adversos Sistémicos según diagnóstico. Del total de eventos adversos registrados, los que mayores valores presentaron fueron la fiebre y la irritabilidad; en una proporción de seis casos con fiebre por cada caso con irritabilidad. Le siguieron en orden: pérdida de apetito, rash y tos.

En la Tabla 9 se muestran los Eventos Adversos No Solicitados según diagnóstico. Los más frecuentes fueron Enfermedad Respiratoria Aguda (ERA), la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA), la Otitis Media y el Asma Bronquial.

De forma general en la Tabla 10 se puede apreciar que del total de Eventos Adversos registrados la mayor proporción de eventos locales (84,62%) y sistémicos (76,14%) se iniciaron en las primeras 72 horas, no así los No Solicitados en los cuales la mayor parte se iniciaron entre las 73 horas y 10 días (59,37%).

Tabla 7. Diagnóstico de los Eventos Adversos Locales. Municipio La Lisa, 1998-1999

Diagnóstico	No.	Tasa X 100
Induración en el sitio de la inyección	23	0,312
Eritema en el sitio de la inyección	22	0,30
Dolor en el sitio de la inyección	10	0,136
Edema en el sitio de la inyección	7	0,095
Impotencia funcional en el miembro inyectado	2	0,027
Absceso en el sitio de la inyección	1	0,013

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 8. Diagnóstico de los Eventos Adversos Sistémicos. Municipio La Lisa, 1998-1999

Diagnóstico	No.	Tasa X 100
Fiebre	113	1,53
Irritabilidad	18	0,244
Pérdida de apetito	15	0,203
Rash	6	0,0813
Tos	6	0,0813
Malestar general	5	0,0677
Vómitos	5	0,0677
Lesiones papulares	3	0,0406
Cianosis	1	0,0135
Decaimiento	1	0,0135
Llanto frecuente	1	0,0135
Dificultad para dormir	1	0,0135
Escalofríos	1	0,0135

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 9. Diagnóstico de los Eventos Adversos No Solicitados. Municipio La Lisa, 1998-1999

Diagnóstico	No.	Tasa X 100
Enfermedad Respiratoria Aguda	47	0,637
Enfermedad Diarreica Aguda	23	0,3116
Otitis Media	13	0,1761
Asma Bronquial	5	0,0677
Anemia	3	0,0406
Giardiasis	1	0,0135
Intolerancia Leche de vaca	1	0,0135
Exantema Súbito	1	0,0135
Sepsis Urinaria	1	0,0135
Escabiosis	1	0,0135

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 10. Inicio de los Eventos Adversos. Municipio La Lisa, 1998-1999

Período de Inicio	Locales 65		Sistémicos 176		No solicitados 96	
	No.	%	No.	%	No.	%
Primeras 72 horas	55	84,62	134	76,14	39	40,63
73 horas a 10 días	10	15,38	42	23,86	57	59,37

Fuente: Formulario de investigación.

En la Tabla 11 se muestran los Eventos Adversos Locales, Sistémicos y No Solicitados según tiempo de duración. En la misma se puede observar que los Eventos Adversos Locales desaparecieron en mayor proporción entre las 73 horas y diez días (52,31%), al igual que los No Solicitados (55,21%),

sin embargo en los Sistémicos se observó un porcentaje mayor en las primeras 72 horas (78,98%).

Esto esta evidentemente influido por la duración de la fiebre (Tabla 12) cuya duración no sobrepasó las 72 horas en el 86,36%.

Tabla 11. Tiempo de duración de los Eventos Adversos. Municipio La Lisa, 1998-1999

Período de Inicio	Locales 65		Sistémicos 176		No solicitados 96	
	No.	%	No.	%	No.	%
Primeras 72 horas	26	40,00	139	78,98	36	37,50
73 horas a 10 días	34	52,31	35	19,87	53	55,21
Mayor de 10 días	5	7,69	2	1,14	7	7,29

Fuente: Formulario de investigación.

Tabla 12. Duración de la fiebre de 38,0-38,9°C. Municipio La Lisa, 1998-1999.

Tiempo de duración	Total 110	
	No.	%
≤ 72 horas	95	86,36
73 horas-10 días	15	13,64

Leyenda: Se excluyen 2 casos de fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}^*$ y un caso con síndrome febril prolongado.

Fuente: Formulario de investigación.

En la Tabla 13 se muestran los diagnósticos de los lactantes hospitalizados en los 10 días posteriores a la vacunación. Se puede apreciar que los diagnósticos más frecuentes fueron otitis media (4 niños), asma bronquial (3 niños) y Enfermedad Diarreica Aguda (3 niños). No hubo fallecidos y todos los casos hospitalizados fueron dados de alta recuperados, sin secuelas, y sin incapacidades.

Tabla 13. Diagnóstico de los casos hospitalizados y estadía. Municipio La Lisa, 1998-1999

Diagnóstico	Estadía (días)
Asma Bronquial	8
Enf. Respiratoria Aguda-Cianosis	1
Asma Bronquial	5
Asma Bronquial, Fiebre, Escalofríos	8
Fiebre, Otitis Media, Pérdida de Apetito	7
Enfermedad Diarreica Aguda, Otitis Media, Anemia	8
Enfermedad Respiratoria Aguda, Fiebre	3
Enfermedad Diarreica Aguda	7
Enfermedad Respiratoria Aguda, Otitis Media, Vómitos, Giardiasis	7
Absceso en el sitio de inyección	9

Fuente: Formulario de investigación.

Discusión

En los estudios postlicenciamiento de Eventos Adversos pueden detectarse diagnósticos con una frecuencia inferior a un caso por 100 000 personas observadas, por lo cual requieren de un tamaño de muestra óptimo del orden de los cinco dígitos. Las observaciones donde la muestra no alcance esa cifra --tal cual sucede en este reporte-- puede ofrecer resultados influidos por un error aleatorio en la observación, por lo que los resultados de este estudio en relación con la frecuencia de diagnóstico

de Eventos Adversos específicos no deben considerarse definitivos (11).

El hallazgo de que los eventos ocurridos después de la administración de la primera dosis fueron mayores que los observados con la segunda dosis (de forma estadísticamente significativa) es común a lo hallado en otras publicaciones (9, 18, 19, 20).

La menor aparición de eventos luego de una segunda dosis va en contra de uno de los elementos para evaluar la <<fuerza>> de la asociación (21). Existen estudios nacionales e

internacionales que refieren que los Eventos Adversos asociados a vacunas se deberían incrementar a medida que se incrementan las dosis dado el aumento de la sensibilización del individuo al antígeno (22,23). Cuando el efecto dosis-respuesta no ocurre, la posibilidad de una asociación entre el medicamento y el evento, disminuye.

Existió una diferencia mínima entre ambos sexos después de la administración de las dos dosis de la vacuna. Este resultado se corresponde con investigaciones nacionales realizadas para el total de las vacunas incluidas en el Programa Nacional de Inmunización para el caso particular de la vacuna antimeningocócica (23).

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta ha referido que al parecer los Eventos Adversos de las vacunas inactivadas no guardan relación con el sexo (22).

En estudios internacionales sobre los Eventos Adversos ocurridos después de la vacunación contra la hepatitis B no existieron diferencias relevantes en la aparición de Eventos Adversos por sexo lo que se corresponde con los resultados obtenidos en nuestro estudio (24).

La escasa frecuencia de Eventos Adversos Serios habla a favor de la vacuna VA-MENGOC-BC® y se corresponden con estudios internacionales como el realizado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta sobre infrecuentes y ligeros eventos adversos producidos por la vacuna cuadrivalente de polisacáridos del meningococo para los serogrupos A/C/Y/W-135 (9). Sin embargo, en un estudio similar registrado por el Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) sobre los Eventos Adversos a la DPT, se observó que la mayoría de los eventos fueron catalogados como graves (25).

Los Eventos Adversos posteriores a la vacunación, van desde el común enrojecimiento y dolor en el sitio de la inyección hasta la rara y seria condición que significa el riesgo potencial de una severa reacción alérgica en 1:100 000 a 1:1 000 000 dosis de vacuna antisarampionosa.

La fiebre fue el Evento Adverso predominante, similar a lo observado en lo reportado nacionalmente (18,23). En España y Auckland (Nueva Zelanda) la fiebre fue el evento sistémico más reportado a la vacuna antimeningocócica A+C (19,31).

En Islandia después de la administración de la vacuna antimeningocócica para el serogrupo B, fue

reportada la fiebre como el evento predominante (33).

En niños vacunados con la vacuna cuadrivalente A/C/Y/W135 en Atlanta hubo un 2% de eventos sistémicos (9), algo superior a lo hallado en este trabajo.

En otros estudios se han presentado otras manifestaciones sistémicas no registradas en nuestra investigación: en Canadá (20) con la vacuna antimeningocócica AC se reportaron manifestaciones de anafilaxia; la Neuritis braquial posterior a la aplicación de la DPT en Canadá (34) y manifestaciones de apnea y agitación con la administración de la vacuna contra la hepatitis B en Estados Unidos (35).

En estudio realizado en Roma sobre la vacuna contra la hepatitis B en niños, se observó que los eventos adversos locales tuvieron una mayor frecuencia (24).

En estudio con vacuna antipertussis (Pittsburgh, Estados Unidos) fueron también las manifestaciones locales las que mayores tasas mostraron (26).

El eritema, el edema y el dolor en el sitio de la inyección fueron similares a los registrados en un estudio nacional anterior de VA-MENGOC-BC® (18).

En estudios realizados con la vacuna DPT se observó que la induración (27), el edema (28) y el dolor (29,30) fueron las manifestaciones más frecuentes.

Con la vacuna antimeningocócica A y C (España) (31) lo más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección.

Los eventos adversos locales pueden aparecer en algunos casos, posiblemente relacionados con el adyuvante de hidróxido de aluminio. Este producto no presenta ningún peligro para el hombre, a veces van seguido de nódulos persistentes, en los casos excepcionales de abscesos locales estériles. La formación de un pequeño granuloma es inevitable con las vacunas con adyuvantes y debe ser considerado como una condición necesaria a la eficacia de la vacunación (32). Por esta razón consideramos que este producto pudiera estar influyendo en que estas manifestaciones locales sean las que con mayor frecuencia se presentan.

Los eventos no solicitados observados coinciden con los reportados en otro estudio (18). En este

comportamiento pudiera estar influyendo la alta incidencia de estas enfermedades en los lactantes en estudio.

En Londres, se llevó a cabo una investigación similar para la vacuna DPT registrándose la ERA y la EDA como los eventos adversos no solicitados de mayor cuantía (36).

Eventos Adversos No solicitados diferentes a los hallados en este estudio, han sido registrados en otros artículos a escala internacional. Tal es el caso de un estudio realizado en Atlanta donde se reportaron casos de neuropatía periférica, neuritis óptica y mielitis transversa después de la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B (37).

En otras investigaciones, la fiebre desapareció con una mayor frecuencia en las primeras 72 horas (19,31).

La pequeña proporción de lactantes hospitalizados coinciden con el estudio nacional anterior, sin una repercusión grave (18). Existen estudios

internacionales que muestran resultados similares, como el registrado por el MMWR para la DPT, en el que los Eventos Adversos Serios (graves) fueron mínimos (25).

En Atlanta, después de la administración de la DPT, sólo una minoría de los niños presentó manifestaciones adversas que requirieron de hospitalización (38).

En una investigación realizada en los Estados Unidos se registró una alta frecuencia de eventos adversos graves que conllevaron a hospitalización y en algunos casos condujo a una discapacidad permanente (39).

Concluyendo se puede señalar que los Eventos Adversos detectados fueron en general similares a los detectados por vacunas pertenecientes al Programa Ampliado de Inmunizaciones e inferiores a los detectados en el monitoreo de vacunas antimeningocócicas basadas en polisacáridos capsulares.

Referencias

1. Plotkin SL. *et al.* A short History of Vaccination. En: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) *Vaccines*. (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 1-12.
2. Duclos P. Surveillance of secondary effects of vaccination. *Sante*. 1994; 4(3):215-20.
3. Miller E, Waight P, Farrington P. Safety assessment post-licensure. *Dev. Biol. Stand*. 1998; 95:235-43.
4. Rosenstein N. *et al.* Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA*. 1998; 279 (6):435-439.
5. González EJ. *et al.* Efficacy of the meningococcal vaccine from group C capsular polysaccharide. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. *Rev. Española Salud Pública*. 1997; 71(2): 103-26.
6. Rosenqvist E, Hoiby EA, Bjune G, Aase A, Halstensen A, Lehmann AK, *et al.* Effect of aluminium hydroxide and meningococcal serogroup C capsular polysaccharide on the immunogenicity and reactogenicity of a group B *Neisseria meningitidis* outer membrane vesicle vaccine. *Dev Biol Stand*. 1998;92:323-33.
7. Renault P. *et al.* Meningococcal diseases in Holiday settings: *Eurosurveillance Weekly*. 1998; 2: 980611.
8. Valcárcel M. *et al.* La Enfermedad meningocócica en Cuba. Cronología de una Epidemia. La Habana: Ciencias Médicas; 1991.
9. USA., Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention; 1998.
10. Connolly M, Noah N. Surveillance of bacterial meningitis in Europe, Communicable Disease Surveillance Centre. England: King's European Meningitis Surveillance Unit; 1997.
11. Vaccine Safety. En: CDC, Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington: CDC; 1997, 247-258.
12. Edwards IR. *et al.* Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 1994; 10 (2): 93-102.
13. Bernad Valles M. Adverse reactions to different types of influenza vaccines. *Med. Clin. Barc*. 1996; 106 (1): 11-4.
14. Naranjo AC, Busto UE. Reacciones Adversas a medicamentos. En: Métodos en Farmacología Clínica. Toronto: Elsevier Science, 1992, 330-48.
15. Carvajal A. DTP vaccine and infant sudden death syndrome. Meta analysis. *Med. Clin. Barc*. 1996; 106 (7): 649-52.
16. Laporte JR. *et al.* Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingresos hospitalarios. *Métodos y resultados*. *Med Clin*. 1998; 91(3): 124-127.
17. Laporte JR. *Farmacovigilancia en el Hospital*. Barcelona: Científicas y Técnicas; 1993; 219-229.
18. Cuevas I *et al.* Estudio Documental Retrospectivo sobre Eventos Adversos asociados a VA-MENGOC-BC® en tres municipios de Ciudad de La Habana. *VacciMonitor*. 1999; 8(7): 5-11.
19. Hood DA, Edwards IR. Meningococcal vaccine do some children experience side effects?. *Med. J*. 1989; 102 (862): 65-7.
20. Yergean A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse Events temporally associated with meningococcal vaccines. *CMAJ*. 1996; 154 (4): 503-7.

21. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther.* 1977; 21: 247-54.
22. The Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS). *Vaccine.* 1994; 12(6): 542-50.
23. Cuba. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos. Primer Semestre 1999. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2000.
24. Catania G, Di Ciommo V, Concato C. Vaccination against hepatitis B virus in children and adolescents in a Pediatric Hospital. *Med.* 1996; 87 (6): 271- 4.
25. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. *MMWR.* 1997; 46(RR-7): 1-25.
26. Zimmerman RK. *et al.* Pertussis vaccine and care of exposed persons. *J. Am. Board. Fam. Pract.* 1996; 9 (6): 422-34.
27. Watson B. *et al.* Safety and immunogenicity of acellular pertussis vaccine, combined with diphtheria and tetanus as the Japanese commercial Takeda vaccine, compared with the Takeda acellular pertussis toxoids in two, four and six months old infants. *Pediatr. Infect. Dis J.* 1992; 11 (11): 930-5.
28. Schmitt HJ. *et al.* Clemens R. Reactogenicity and Immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty- eight months of age Children's Hospital. *J. Pediatr.* 1997; 130 (4): 616-23.
29. Greco D. *et al.* A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med.* 1996; 334 (6): 341- 8.
30. Taraskiewicz F. *et al.* Adverse events following immunization. *Prezegl Epidemiol.* 1994; 48 (4): 505- 9.
31. Diez DJ, Albert A, Valdivieso C, Ballestes A, Diez LV, Morant A. Adverse Events after polysaccharide meningococcal A & C vaccine. *Scand. J. Infect. Dis.* 1998; 30 (6): 636-8.
32. Aijan N. Los coadyuvantes de la inmunidad. *Las vacunaciones.* Francia: Institut MÉRIEUX, 1988; 16.
33. Brien H. *et al.* Reactogenicity of two outer membrane protein- based serogroup B meningococcal vaccines among young adults in Reykjavik, Iceland. Proceedings of the Ninth International Pathogenic Neisseria Conference. England; 1994.
34. Vaccine side effects, adverse reactions , contraindications, and precaution. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 1996; 45 (RR-12):1-35.
35. Niu MT. *et al.* Recombinant hepatitis B vaccinations of neonates and infants: Emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15 (9): 771-6.
36. Pollock MT. *et al.* Symptoms after primary immunization with DPT and with DT vaccine. *The Lancet.* 1984; 2(8395):146-149.
37. Shaw FE. *et al.* Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 127 (2): 337- 52.
38. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole- cell pertussis vaccine. A postmarketing assessment. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1996; 150 (5): 457- 60.
39. Niu MT. *et al.* Comparative safety of two recombinant hepatitis B vaccines in children. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51 (6): 503-10.

Adverse events temporally associated to VA-MENGOC-BC®. La Lisa municipality,

1998-1999

Abstract

In order to describe the temporally associated adverse events after the use of VA-MENGOC-BC® a descriptive and observational study was done. The universe was 3549 children of three months of age and 3832 children of five months of age from primary health care centers of La Lisa municipality. There were 3.21% of children with adverse events in general, but the frequency was higher after the first dose without noticeable differences between sex. The 52% of those adverse events were systemic, 19% on the site of administration of the vaccine and 29% were not related to the vaccine. Most of children were affected in the first 72 hours after the vaccination, and the clinical manifestations disappeared before 72 hours since its beginning. The more frequent manifestations were fever: (the main adverse event with 1.53 cases per 100 vaccinated children); hardness (0.31 cases per 100 vaccinated children), redness (0.30 cases per 100 vaccinated children) and pain (0.136 cases per 100 vaccinated children) on the site of vaccination, irritation (0.244 cases per 100 vaccinated children) and appetite lost (0.311 cases per 100 vaccinated children). The main unrelated adverse events were acute respiratory disease (0.637 cases per 100 vaccinated children), acute diarrhea disease (0.311 cases per 100 vaccinated children) and acute middle ear infection (0.176 cases per 100 vaccinated children). Serious adverse events were scarce. There were not deaths, and all the hospitalized cases were discharged within ten days in complete recuperation without sequel, incapability or handicap.

Key words: *Neisseria meningitidis*, vaccines, adverse events, and surveillance.