

112404



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARÍA DE SALUD

SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Título

Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la
Vacunación: Situación Actual y Recomendaciones para su
Fortalecimiento. México

Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como
Especialista en Epidemiología
Presenta

Alumna

Dra. Alejandra Avila Montelongo

Director:

Dr. Miguel Betancourt Cravioto

septiembre, 2005



0350758



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Patricia Casado S.

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Título

**Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la
Vacunación: Situación Actual y Recomendaciones para su
Fortalecimiento. México**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como
Especialista en Epidemiología
Presenta**

Alumna

Dra. Alejandra Avila Montelongo

Director:

Dr. Miguel Betancourt Cravioto

Asesora:

Dra. Gabriela Burgos Meza

septiembre, 2005



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



LIBERACIÓN DE TESIS

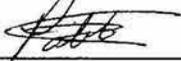
TÍTULO: Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación: Situación Actual y Recomendaciones para su Fortalecimiento. México

ALUMNA: Dra. Alejandra Avila Montelongo.

DIRECTOR: Dr. Miguel Betancourt Cravioto. Director de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisibles, DGE, SSA.

ASESORES: Dra. Gabriela Burgos Meza, Médico Epidemiólogo, DGE, SSA.

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



DR. PABLO KURI MORALES

**PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN EPIDEMIOLOGÍA
DGE, SSA.**



**DRA. PATRICIA DEL CARMEN
CRAVIOTO QUINTANA**

**COORDINADORA DE LA RESIDENCIA
EN EPIDEMIOLOGÍA DGE, SSA**



**DR. MIGUEL BETANCOURT
CRAVIOTO**

**DIRECTOR DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA DE
ENFERMEDADES NO
TRANSMISIBLES, DGE, SSA.**

septiembre, 2005

RESUMEN

- TÍTULO:** Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación: Situación Actual y Recomendaciones para su Fortalecimiento. México
- ALUMNA:** Dra. Alejandra Avila Montelongo.
- DIRECTORES:** Dr. Miguel Betancourt Cravioto. Director de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisibles, DGE, SSA.
- ASESORES:** Dra. Gabriela Burgos Meza, Médico Epidemiólogo, DGE, SSA.

RESUMEN FINAL DE LA TESIS

Objetivo: Describir la situación actual del Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación de México. **Material y métodos:** Durante el año 2004 en México se aplicaron 82,649,952 dosis de vacuna y se notificaron 185 Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV). Se llevó a cabo un estudio descriptivo en el que se calcularon porcentajes, razones y tasas. **Resultados:** La tasa nacional de ETAV fue de 3.62 eventos por millón de dosis aplicadas, por debajo de la reportada por el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a las Vacunas de Estados Unidos de Norteamérica. El grupo de edad más afectado fue el de 15 y más años con el 47% de los ETAV reportados, sin embargo los <1 año presentaron una tasa de 12.02 casos por millón de dosis aplicadas. El 42% de los todos los ETAV se debieron a la vacuna SR, pero al calcular la tasa por biológico se encontró que la más alta fue la de la BCG con 7.99 eventos por millón de dosis aplicadas. Los ETAV leves fueron los más frecuentes (61%). El 53% fueron causales y 26% errores técnicos. El síntoma más común fue la fiebre en el 44% de las notificaciones. La SSA reportó el 72% de todos los ETAV. En febrero y mayo se observó un aumento de ETAV que coincide con las Semanas Nacionales de Vacunación. El estado con la tasa más elevada de ETAV fue Querétaro (18.45 por millón de dosis aplicadas). **Conclusiones:** Con la realización de este estudio se identificó que existe un subregistro importante de notificación, así como problemas a nivel local para clasificar los ETAV y reportarlos en los formatos correspondientes y con la información completa. Además de que el tiempo entre la detección del ETAV y la notificación es de un mes o más de diferencia. Asimismo se encontró un porcentaje considerable de ETAV por errores técnicos los cuales en gran medida pudieron ser evitados. Finalmente no se reportó ninguna defunción asociada a la vacunación.

Agradecimientos

A mis padres

Por ser el mejor ejemplo de valor, perseverancia y voluntad, por enseñarme el sentido verdadero de las cosas, por estar conmigo siempre en los momentos buenos y malos de mi vida, por brindarme su apoyo y amor incondicional.

a ti mamá

Por darme valor cuando siempre lo necesité, por saber perdonar mis errores, por todas las cosas buenas que hiciste por mí, pero sobretodo por quererme tanto como me lo demostraste en cada momento que estuvimos juntas.

y a ti papá

Por dejarme el mejor recuerdo de lo que es un padre.

Gracias mil, donde quiera que se encuentren.

A mis queridas hermanas

Por confiar siempre en mí, por todas sus palabras de aliento, por todos los momentos bellos que me han regalado, por hablar siempre con la verdad, por todas las veces que a lado de Tony vencimos adversidades y conquistamos sueños, por cada momento que logramos pasar juntas y que vivimos como si fueran los últimos, porque mi alma disfruta y añora siempre la familia que somos cuando estamos juntas.

A Ricardo

Por tu gran apoyo, por tu comprensión, por enseñarme una nueva forma de vivir y compartir, por todas las aventuras que hemos pasado juntos, por iluminar mi vida con una sonrisa cuando las cosas pintan mal, por escucharme, por tus demostraciones constantes de cariño, pero sobretodo por ser como eres.

A mis hermanos

Por pensar en mí, porque sé que si algún día necesito algo estarán allí a mi lado y por los momentos lindos que hemos pasado juntos.

A Maris, Mariani, Diego, July, Poly, Pillo, Betito, Gaby, Toñito y Luisito

Por llegar a mi vida y hacerme inmensamente feliz.

A Santiago

Por el gran apoyo brindado y por todos tus consejos.

A Adak, Normis, Lalo, Chío, Julius, George, Isa y Quique

Por todos los momentos buenos y difíciles compartidos en estos años y porque aún cuando no lo saben, cada uno me enseñó algo especial.

Al Dr. Pablo Kuri

Por mantener a la residencia a la vanguardia y por el sentido de compromiso que durante estos años a inculcado en nosotros.

A la Dra. Patricia Cravioto

Por todas las lecciones aprendidas y por liderar a este barco que es la residencia.

Al Dr. Miguel Betancourt

Por permitirme la oportunidad de trabajar con el, por su valiosa ayuda para a llevar a cabo esta etapa de mi vida profesional y por ser un ejemplo.

A la Dra. Gabriela Burgos

Por su apoyo, por la paciencia y por todo el tiempo dedicado en la realización de este trabajo.

Al Dr. Romeo Rodríguez

Por abrirme las puertas incondicionalmente del CENSIA.

Al Dr. César Misael Gómez

Por toda la ayuda y las valiosas aportaciones a esta tesis.

Al Dr. Gustavo Sánchez, Mtro. Mario Cortés, Dr. Marcos Adán Ruíz, Dr. Felipe Sánchez, Ing. Javier Guadarrama y al Dr. Pedro Murguía

Por brindarme su tiempo e invaluable aportaciones.

A todas y cada una de las personas que están en contacto con la residencia en la DGE y en el CENAVECE y que colaboraron de alguna u otra manera en este proceso formación.

Índice

I. Introducción.....	11
II. Antecedentes.....	13
II. 1. Historia.....	13
II. 2. Programa Nacional de Vacunación.....	15
II. 3. Clasificación de las vacunas.....	20
II. 3.1. Microbiológica.....	20
II. 3.1.1. Vivas atenuadas.....	20
II. 3.1.2. Muertas o inactivadas.....	21
II. 3.2. Sanitaria.....	24
II. 3.2.1. Sistemáticas.....	24
II. 3.2.2. No sistemáticas.....	24
II. 4. Proceso de desarrollo de las vacunas.....	25
II. 4.1. Desarrollo de las vacunas.....	25
II. 4.1.1. Evaluación postcomercialización de las vacunas.....	28
II. 4.1.2. Eficacia, efectividad y eficiencia de las vacunas.....	29
II. 4.2. Calidad y Seguridad de las vacunas.....	31
III. Marco Conceptual.....	35
III. 1. Eventos adversos a la vacunación.....	35
III. 1.1. Clasificación de los ETAV según su expresión clínica.....	37
III. 1.2. Clasificación por tipo de asociación epidemiológica.....	37
III. 1.3. Factores asociados o predisponentes a los ETAV.....	39
III. 2.1. Conductas de riesgo que pueden ser confundidas con Eventos Asociados a la Vacunación.....	40
III. 2.2.1. Reacciones adversas (OMS).....	40
III. 3. Eventos adversos por vacunas específicas.....	42
III. 3.1. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna BCG.....	42
III. 3.1.1. ETAV leves.....	43
III. 3.1.2. ETAV graves.....	44
III. 3.2. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna DPT.....	45
III. 3.2.1. Vacunas disponibles.....	45
III. 3.2.2. ETAV de los componentes de la vacuna DPT.....	46
III. 3.2.2.1. Toxoide diftérico.....	46
III. 3.2.2.1.1. ETAV leves.....	46
III. 3.2.2.1.2. ETAV graves.....	47
III. 3.2.2.2. Toxoide tetánico.....	48
III. 3.2.2.2.1. ETAV leves.....	48
III. 3.2.2.2.2. ETAV graves.....	49
III. 3.2.2.3. Toxoide tetánico diftérico (Td).....	50
III. 3.2.2.3.1. ETAV leves.....	50
III. 3.2.2.3.2. ETAV graves.....	50
III. 3.2.2.4. Vacunas antipertussis.....	51
III. 3.2.2.4.1. Vacunas DPT que contienen el componente pertussis de células completas.....	51

III. 3.2.2.4.1.1. ETAV leves.....	51
III. 3.2.2.4.1.2. ETAV graves.....	52
III. 3.3. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib).....	53
III. 3.3.1. Vacunas disponibles.....	53
III. 3.3.2. ETAV leves.....	54
III. 3.3.3. ETAV graves.....	54
III. 3.3.4. Vacunas combinadas con Hib.....	55
III. 3.3.4.1. DPT-Hib.....	55
III. 3.4. ETAV posteriores a la aplicación de vacuna contra la hepatitis B.....	55
III. 3.4.1. Vacunas disponibles.....	55
III. 3.4.2. ETAV leves.....	56
III. 3.4.3. ETAV graves.....	57
III. 3.5. ETAV posteriores a la aplicación de las vacunas SRP y SR.....	58
III. 3.5.1. Vacunas disponibles.....	58
III. 3.5.2. Vacunas combinadas.....	59
III. 3.5.2.1. ETAV leves.....	59
III. 3.2.2.2. ETAV graves.....	62
Componente contra Sarampión.....	62
III. 3.6. ETAV posteriores a la aplicación de vacuna contra poliomielitis.....	67
III. 3.6.1. Vacunas disponibles.....	67
III. 3.6.2. ETAV leves.....	69
III. 3.6.3. ETAV graves.....	70
III. 3.7. ETAV posteriores a la aplicación de vacuna contra la influenza.....	72
III. 4. Vigilancia Epidemiológica.....	74
III. 4.1. Características básicas de la Vigilancia en Salud.....	77
III. 4.2. Propósitos de los Sistemas de Vigilancia.....	77
III. 4.3. Tipos de Vigilancia.....	78
III. 5. Sistemas de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación en distintos países.....	79
III. 5.1. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de Estados Unidos de Norteamérica.....	79
III. 5.2. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de Canadá.....	82
III. 5.3. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de Cuba.....	87
III. 5.4. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de México.....	88
III. 5.4.1. Funcionamiento del Sistema de Monitoreo de ETAV.....	93
IV. Planteamiento del problema.....	97
V. Justificación.....	98
VI. Objetivos.....	99
VI. 1. Objetivo general.....	99
VI. 2. Objetivos específicos.....	99
VII. Hipótesis.....	100
VIII. Metodología.....	101
VIII. 1. Diseño del Estudio.....	101
VIII. 2. Limite temporo-espacial.....	101
VIII. 3. Criterios de Selección.....	101

VIII. 3.1. Criterio de inclusión.....	101
VIII. 3.2. Criterio de exclusión.....	102
VIII. 3.3. Criterio de eliminación.....	102
VIII. 4. Universo de estudio.....	102
VIII. 5. Variables.....	103
VIII. 5.1. Operacionalización de las variables.....	104
VIII. 6. Fuentes de información.....	120
VIII. 7. Plan de Análisis:.....	121
VIII. 7.1. Obtención de la información.....	121
VIII. 8. Análisis descriptivo.....	121
IX. Consideraciones Éticas.....	122
X. Resultados.....	123
XI. Discusión.....	149
XII. Conclusiones.....	155
XIII. Limitantes y Recomendaciones.....	158
XIV. Referencias Bibliográficas.....	161
XV. Anexos.....	165
XVI. Índice de cuadros, gráficos y tablas.....	169

I. Introducción

Las vacunas han sido uno de los mayores éxitos en la Salud Pública de nuestros tiempos, pues gracias a ellas se ha disminuido la incidencia de algunas enfermedades hasta en un 99% e incluso algunas se han erradicado, tal es el caso de la viruela, sin embargo dicho éxito ha traído una consecuencia paradójica, pues va en aumento la preocupación de la población con respecto a la seguridad de los biológicos; los riesgos, aunque poco frecuentes, eran aceptables comparados con los daños causados por las enfermedades cuando no eran prevenidas y se presentaban grandes brotes (por ejemplo la parálisis por poliomielitis). Actualmente los eventos adversos a la vacunación son inaceptables, debido a la baja incidencia de las enfermedades y algunos sectores de la población perciben mayor riesgo por los eventos adversos graves a las vacunas que por padecer las enfermedades que los biológicos previenen.

Uno de los objetivos de los Sistemas de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación a nivel mundial es proporcionar información y monitorear tales eventos, para mejorar la seguridad de los biológicos y a través de tal información los trabajadores de la salud puedan poner a disposición de los padres de familia información sobre la eficacia de la vacuna y el riesgo de sus efectos adversos comparados con los riesgos propios de la enfermedad.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se esperan las siguientes tasas de eventos adversos asociados a la vacunación: para la vacuna BCG de 100 a 1000 casos de linfadenitis supurativa por un millón de dosis aplicadas, en el caso de la triple viral o SRP se esperan 333 casos de convulsiones de origen febril por cada millón de dosis aplicadas y 1 caso de encefalitis por 2.4 millones de dosis, para la aplicación de Sabin se espera un caso de parálisis por 2.4 millones de dosis y en el caso de la vacuna DPT un caso de encefalopatía por millón de dosis aplicadas.

El disminuir las coberturas de vacunación en la población debido a una asociación errónea entre las vacunas y el desarrollo de enfermedades, así como por falta de persuasión en los padres de familia a que no dejen de vacunar a sus hijos, podría traer consecuencias bastante graves reflejándose en el aumento de casos y complicaciones de enfermedades prevenibles por vacunación, por tal motivo el presente estudio pretende llevar a acabo un perfil de la situación que prevalece en nuestro país para sentar las bases de futuras investigaciones en el tema y tener la oportunidad de detectar las debilidades del Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación para replantear aquellos puntos que lo requieran y así fortalecer nuestro Componente de Vacunación Universal (CVU)

II. Antecedentes

II. 1. Historia

Uno de los mayores logros en la Salud Pública ha sido la prevención de las enfermedades infecciosas a través de las inmunizaciones, gracias a estas intervenciones se han prevenido miles de enfermos, complicaciones y muertes.

Aunque el descubrimiento e introducción de las vacunas ocurrió a finales del siglo XVIII, su potencial no se reconoció sino hasta 1977, cuando se erradicó la viruela del mundo.

Como resultado del compromiso inquebrantable por parte de los trabajadores de la salud y los diferentes sectores de la sociedad con relación a la vacunación, el último caso de poliomielitis causado por el poliovirus salvaje que se presentó en México fue en 1990 y en las Américas, se registró en Perú en Agosto de 1991. Actualmente, la campaña mundial para su erradicación continúa.

La transmisión del sarampión ha ido en decremento después de varios años de su resurgimiento en Latinoamérica y también existe un compromiso sólido para su control en todo el mundo.

A pesar del progreso que representa la vacunación para el control de enfermedades, las inmunizaciones no están exentas de controversias, el mundo

ha sido testigo de los peligros y efectos de la interrupción de la vacunación, tal es el caso del Reino Unido en 1970, en donde la preocupación del público por los riesgos asociados con la vacuna contra la tos ferina, trajo consigo una reducción en las coberturas de vacunación, presentando una disminución de 80% a 30% de éstas y como consecuencia un aumento abrupto en el número de casos de más de 100,000, provocando hospitalizaciones y muertes que pudieron ser evitadas.

Después de las dos más grandes epidemias y de un gran número de campañas para educar a la población acerca de las enfermedades y las vacunas, la confianza en los programas de inmunizaciones poco a poco se recuperó. Las coberturas alcanzaron un 95% a mediados de la década y como resultado se registró el más bajo número de casos de tos ferina en la historia del Reino Unido.

Cada programa de inmunizaciones debe procurar que la vacunación se realice con los menores riesgos, más aún, los responsables del programa deben manejar cualquier preocupación que surja en la población sobre la vacunación.

No hay que olvidar que los primeros años de la niñez representan un periodo de gran vulnerabilidad a enfermedades y la primera manifestación de algunos problemas (desordenes del desarrollo, problemas de audición y otros) y es precisamente durante este periodo que las vacunas son administradas, hecho que puede relacionarse como causa de algún problema aunque a veces sea difícil determinar esta relación, o bien sea coincidente.

II. 2. Programa Nacional de Vacunación

La vacunación es una de las intervenciones de salud pública más exitosas que actualmente se realizan en México con mayor costo-efectividad. La sucesión de logros alcanzados en cuanto a coberturas y resultados epidemiológicos revela, sin lugar a dudas, que la Vacunación Universal es uno de los programas más exitosos en la historia de la salud pública en México, lo cual se ha logrado gracias a la participación y al intenso trabajo de todo el personal del Sistema Nacional de Salud, de las brigadas y voluntarios, así como por la decisión y alto grado de responsabilidad colectivo que la nación se ha empeñado para asegurar que todos los niños, desde su nacimiento, no sean afectados por padecimientos prevenibles por vacunas. (Tapia, 2004)

Fue el Dr. Francisco Javier Balmis quien introduce en México, en el año 1804, la vacuna antivariolosa con la técnica brazo a brazo. En 1908 se expidió la ley que permitió la creación del Instituto Bacteriológico Nacional, institución encargada de estudiar las enfermedades infecciosas y preparar las vacunas, sueros y antitoxinas necesarias para prevenirlas y curarlas. En 1926 la aplicación de la vacuna antivariolosa se vuelve obligatoria, y es gracias a las arduas jornadas de lucha antivariolosa que en 1951, se logra la erradicación de la viruela, presentándose el último caso en el estado de San Luis Potosí. Es en el año 1939 cuando apareció el primer reporte en donde se informaba que México producía las suficientes vacunas para atender a su población. (Tapia, 2004)

En 1948 se dispuso de vacuna combinada contra la tos ferina y difteria, misma que inició su producción en nuestro país en el año 1954. Asimismo, el siguiente año ya se preparaba la vacuna DPT. En 1956 se aplicó por primera vez la vacuna antipoliomielítica con vacuna Salk y, en 1962 inició la utilización de Sabin. En 1951, se inició la vacunación con BCG, aunque es hasta 1965 cuando se inició la aplicación masiva de dicho biológico. En 1970 se inició la vacunación antisarampionosa con vacuna de virus inactivos; posteriormente se utilizó la cepa Edmonston B; luego la cepa Schwartz y actualmente la Edmonston Zagreb, producida en células diploides humanas. (Tapia, 2004)

En la historia reciente de la vacunación, podemos identificar pasos decisivos como el inicio del Programa Nacional de Inmunizaciones en 1973, año en el que se estableció la aplicación de las cuatro vacunas esenciales (antipoliomielítica, DPT, BCG y antisarampionosa), además del toxoide tetánico. En 1978, se vuelve obligatorio el uso de la Cartilla Nacional de Vacunación. A partir de 1980, se organizan jornadas intensivas de vacunación con características y denominación diversa pero con objetivos similares, primero las Fases Intensivas de Vacunación, después los Días Nacionales de Vacunación, más adelante las Semanas Nacionales de Vacunación, mismas que se utilizan en la actualidad. En 1990, se presenta el último caso de poliomiélitis en Tomatlán, Jalisco, lo anterior se logró gracias a la aplicación indiscriminada de Sabin a la población menor de 5 años de edad.

Por decreto presidencial, en el año de 1991, se creó el Programa de Vacunación Universal y se fundó el Consejo Nacional de Vacunación, cuyo objetivo principal fue promover, apoyar y coordinar las acciones de las instituciones de salud de los sectores público, social y privado, tendientes a controlar y eliminar las enfermedades transmisibles mediante la Vacunación Universal, dirigido a la protección de la salud de la niñez. En octubre de 1993, quedaron constituidas formalmente las Semanas Nacionales de Salud como una estrategia para proveer a la población infantil de un paquete de salud, cuyo eje central son las acciones de vacunación. (Tapia, 2004)

Con sustento en el panorama epidemiológico nacional e internacional, desde 1997, se realizan modificaciones al esquema básico, en dicho año se incorporó la vacuna contra el tétanos y la difteria (Td), por el resurgimiento de difteria en Europa y América del Sur. En 1998, la vacuna antisarampionosa fue sustituida por la triple viral que protege del sarampión, rubéola y parotiditis. La vacunación primaria con DPT fue sustituida por la pentavalente (DPT+HB+Hib) en 1999. En diciembre de 2002, se publicó, en el Diario Oficial de la Federación, la implementación del Sistema de Cartillas Nacionales de Salud, las cuales fueron brindadas de manera gratuita a toda la población (niños y adolescentes hasta 19 años, mujeres y hombres de 20 a 59 años y adulto mayor de 60 años en adelante). (Tapia, 2004)

En el 2003, el Comité Técnico Asesor en inmunizaciones del CDC recomendó la vacunación Universal del grupo de 6 a 23 meses de edad con vacuna antiinfluenza y es en el año 2004 cuando el Consejo Nacional de Vacunación acordó que las Instituciones del Sistema Nacional de Salud comenzaran la vacunación antiinfluenza durante la Tercera Semana Nacional de Salud. A principios de ese año, se discutió la necesidad de fortalecer la campaña masiva de vacunación antiinfluenza para adultos mayores (más de 65 años y de 60 a 65 años con alguna enfermedad crónica no transmisible) e implementar por primera vez la vacunación en la población infantil. Lo anterior resultó un desafío en un país de 100 millones de habitantes con 2,443 municipios y 199,369 localidades, con limitación de recursos tanto humanos como materiales. Para lograrlo el gobierno mexicano promovió un convenio de colaboración entre una empresa mexicana y una francesa con la finalidad de adquirir la vacuna necesaria a mediano plazo. Asimismo los estados se comprometieron a comprar parte del biológico. Con lo anterior se obtuvieron 5.5 millones de dosis para adultos mayores y 2.2 millones para la población infantil. Durante dicha campaña, los logros alcanzados fueron que el 96.1% de las dosis adquiridas para los adultos mayores fueron aplicadas al grupo blanco. De los estados mexicanos, 28 aplicaron por arriba del 92% de las vacunas disponibles y los cuatro restantes entre 84 y 89%, lo que habla de poco desperdicio de esta vacuna. Actualmente, la vacunación anual de personas en grupos de alto riesgo de desarrollar complicaciones, así como sus contactos, representa la principal estrategia para reducir el impacto de la influenza en México,

ya que la vacunación puede prevenir 72% de las hospitalizaciones y .87% de las muertes provocadas por esta enfermedad. (Tapia, 2004)

El esquema de vacunación que prevalece en nuestros días es uno de los más completos de Latinoamérica y se muestra a continuación:

Cuadro 1.

ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACIÓN. MÉXICO, 2005

ESQUEMA BÁSICO DE VACUNACIÓN			
Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad
BCG	Tuberculosis	Única	Al nacimiento
Sabin	Poliomielitis	Primera	2 meses
		Segunda	4 meses
		Tercera	6 meses
Pentavalente DPT+HB+Hib	Difteria, Tos ferina,	Primera	2 meses
	Tétanos, Hepatitis B,	Segunda	4 meses
	Infección <i>H. Influenzae</i> b	Tercera	6 meses
Antiinfluenza	Influenza	Primera	A partir de los 6 meses
		Segunda	Al mes de la primera
Triple viral (SRP)	Sarampión, Rubéola y Parotiditis	Primera	1 año
ESQUEMA COMPLEMENTARIO DE VACUNACIÓN			
Sabin	Poliomielitis	Adicionales	Antes de los 5 años
DPT	Difteria, Tos ferina,	Refuerzo 1	2 años
	Tétanos	Refuerzo 2	4 años
Triple viral (SRP)	Sarampión, Rubéola, Parotiditis	Segunda	6 años
Td	Tétanos, Difteria	Refuerzo	A partir de los 12 años
Antihepatitis B	Hepatitis B	Primera	A partir de los 12 años
		Segunda	Al mes de la primera
SR	Sarampión, Rubéola	Adicionales	
Antiinfluenza	Influenza	Refuerzo	

Fuente: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSA), 2005

II. 3. Clasificación de las vacunas

La vacunación consiste en la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora (anticuerpos y/o inmunidad mediada por células) por parte de un individuo sano susceptible como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico, la vacuna, que puede estar constituida por un microorganismo, una parte de él, o un producto derivado del mismo (antígeno) con el objeto de producir una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin peligro para el vacunado.

A continuación se presenta la forma en que se clasifican las vacunas:

II. 3.1. Microbiológica

Según su composición y forma de obtención se clasifican en víricas y bacterianas, a su vez pueden ser vivas atenuadas o muertas inactivadas.

II. 3.1.1. Vivas atenuadas

Se componen de microorganismos que han perdido su virulencia, generalmente mediante pases sucesivos en diferentes medios de cultivo y/o huéspedes animales, sin sufrir un deterioro importante en su inmunogenicidad.

- La inmunidad provocada por estas vacunas es de larga duración y muy intensa, parecida a la debida a la enfermedad natural.
- Pequeñas dosis de vacuna producen una buena respuesta inmune.

- El mantenimiento del nivel protector inmunitario se realiza a través de reinfecciones naturales posteriores o por la administración de dosis sucesivas.
- Se administran por inoculación, por vía respiratoria o digestiva.
- La administración por vía respiratoria o digestiva confiere inmunidad tanto humoral como local, impidiendo la infección en la puerta de entrada al microorganismo y consiguiente diseminación del mismo (ej. vacuna antipoliomielitis oral).
- La infección vacunal puede ser contagiosa para el entorno (ej. vacuna antipoliomielitis oral), favoreciendo la dispersión de la infección por el virus atenuado transformado en salvaje. Esto obliga a investigar si entre los convivientes del vacunado hay alguien para quien pudiera suponer un riesgo (inmunodeprimidos).

II. 3.1.2. Muertas o inactivadas

Se obtienen mediante:

- a) inactivación por medios físicos (calor) o químicos (formol, b-propiolactona) bacterias o virus enteros o totales, inactivación por calor y formaldehído de antígenos secretados (toxoides o anatoxinas): tétanos, difteria.
- b) obtención de fracciones inmunizantes virales o bacterianas:

- antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (hepatitis B plasmática)
- obtención de antígenos inmunizantes por recombinación genética (hepatitis B)
- polisacáridos capsulares (*Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo A-C, fiebre tifoidea Vi).
- conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas (*Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo C, fiebre tifoidea Vi)
- subunidades virales (influenza).
- fracciones antigénicas de bacterias (tos ferina)

Las vacunas inactivadas presentan las siguientes características diferenciales:

- a) En general, la respuesta inmunitaria es menos intensa y duradera
- b) Se necesitan varias dosis para la primovacunación y para mantener un nivel adecuado de anticuerpos séricos
- c) Tienden a ser más estables
- d) Muy a menudo requieren adyuvantes
- e) Por lo general se administran por vía parenteral
- f) No es posible la difusión de la infección a los no vacunados.

Cuadro 2.
Clasificación microbiológica de las vacunas utilizadas en nuestro medio

BACTERIANAS	
Vivas Atenuadas	
Células enteras	BCG, Anticolérica, Antitifoidea (oral).
Inactivadas	
Células enteras	Antipertussis de células enteras (Pw), Anticolérica (parenteral), Antitifoidea (parenteral).
Toxoides	Antitetánica, Antidiftérica.
Polisacáridos capsulares	Antimeningocócica A-C, Antineumocócica 23 valente.
Polisacáridos capsulares conjugadas	Anti <i>Haemophilus influenzae</i> b, Antimeningocócica C, Antineumocócica 7 valente
Acelulares	Antipertussis acelular (Pa)
VÍRICAS	
Vivas atenuadas	
Virus enteros	Antisarampión, Antirrubéola, Antipolio oral (Sabin) Antiparotiditis, Antivaricela, Antifiebre amarilla.
Inactivadas	
Virus enteros	Antigripal, Antipolio parenteral (Salk), Antirrábica, Antihepatitis A, Antiencefalitis centroeuropea, Antiencefalitis japonesa.
Subunidades	Influenza (virus fraccionado) Antihepatitis B (plasma o recombinación genética)

Fuente: Glaxo-Smith-Kline, Guía de Práctica de Vacunaciones.

II. 3.2. Sanitaria

Según los objetivos epidemiológicos a conseguir con la aplicación de la vacuna en la población, las vacunas se pueden dividir en los siguientes grupos:

II. 3.2.1. Sistemáticas

Presentan un interés individual y comunitario, por lo que se aplican a la totalidad de la población, dentro de los calendarios de vacunación para conseguir elevadas coberturas de vacunación que aseguren niveles adecuados de inmunidad colectiva frente a algunas enfermedades como difteria, tos ferina, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b, enfermedad por meningococo C, hepatitis B.

La vacuna antitetánica también se considera sistémica aunque sólo confiere protección individual.

II. 3.2.2. No sistemáticas

La aplicación de estas vacunas es de carácter individual, basándose en las indicaciones formuladas por un médico a la vista de las circunstancias individuales o ambientales del paciente o ante la aparición de brotes.

II. 4. Proceso de desarrollo de las vacunas

Así como la tecnología avanza, también lo hacen las vacunas en cuanto a su efectividad y calidad, aunque actualmente las vacunas son más seguras que hace 40 años, y cada año aparecen nuevos biológicos. Desafortunadamente, la información inadecuada que se difunde en los medios masivos de comunicación aumenta la preocupación de la población sobre los riesgos y los beneficios de las vacunas, por lo que los programas de inmunizaciones de los países tienen la responsabilidad de responder a tal preocupación, esto sólo puede llevarse a cabo a través del estudio de los biológicos incluso después de ponerse en el mercado, en esta fase (postcomercialización o fase IV), como en las otras de los estudios clínicos de las vacunas, no se debe bajar la guardia pues es justo cuando se pueden detectar eventos adversos a las vacunas inesperados o tendencias diferentes a las encontradas en grupos reducidos de seres humanos.

II. 4.1. Desarrollo de las vacunas

Una vez que se ha establecido la necesidad de desarrollar una vacuna, se deben realizar pruebas de laboratorio en función de identificar los antígenos que pueden ser usados en la vacuna para evocar una respuesta inmune en contra de cierta enfermedad. Los estudios en animales son cruciales en esta fase del desarrollo de la vacuna, pues brindan evidencia de que el antígeno que se utiliza en la vacuna es seguro y capaz de desencadenar una respuesta inmune eficiente. Si estos

estudios producen una vacuna viable que proporcione cierto nivel de protección en los modelos animales, entonces se inician los estudios clínicos.

El diagrama siguiente resume las fases de los ensayos clínicos realizados en humanos durante el desarrollo de una vacuna segura y efectiva.

Gráfico 1.

FASES DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA VACUNAS



En la Fase I, los estudios clínicos de las vacunas se realizan para evaluar su seguridad e inmunogenicidad. Los primeros estudios se llevan a cabo en un número pequeño de voluntarios sanos quienes tienen bajo riesgo de infección,

esto para determinar si la vacuna puede ser usada de forma segura en humanos. Además en esta fase se puede proporcionar información sobre la seguridad de la vacuna en otros grupos de la población como en el caso de grupos de alto riesgo de enfermedad, como lo son los inmunosuprimidos. Si la vacuna resulta inmunogénica y segura en la Fase I, entonces se inicia la Fase II de ensayos clínicos.

El objetivo de la Fase II de los ensayos en vacunas es determinar la dosis óptima de vacuna y el esquema de aplicación para obtener la máxima protección contra la enfermedad. Estos estudios se desarrollaran en el grupo blanco propuesto, ej adultos, niños u otro grupo expuesto al patógeno. Los resultados de las Fases I y II determinaran si los beneficios de la vacuna son mayores como para que se proceda a una Fase más larga para determinar la eficacia de la vacuna, estamos hablando de la Fase III.

Si se decide proceder con la Fase III del ensayo de eficacia, el tamaño y la duración del estudio será determinado por muchos factores. Para el tamaño de la muestra se debe considerar la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. El ensayo debe ser tan largo en tanto que la vacuna proteja a la persona de desarrollar la enfermedad. La Fase III puede proporcionar datos suficientes sobre la eficacia de la vacuna para ser autorizada, sin embargo otros estudios pueden ser necesarios.

II. 4.1.1. Evaluación postcomercialización de las vacunas

Las Fases I, II y III, también conocidas como fases de precomercialización, proveen información detallada del seguimiento de los participantes del estudio que permite evaluar la causalidad. Sin embargo estos estudios tienen limitaciones al no poder detectar eventos adversos raros o de aparición tardía, incluso tienen limitaciones para evaluar la respuesta de ciertos grupos, debido a que las poblaciones en los estudios de precomercialización son homogéneos e incluyen generalmente hombres jóvenes, caucásicos y sanos. En estudios recientes de precomercialización se han incluido grupos más heterogéneos, sin embargo se necesita realizar un seguimiento de las vacunas a través de los estudios de postcomercialización, pues estos abarcan grandes poblaciones de diferentes razas y grupos etarios en periodos de tiempo más largos en los que se puede evaluar los beneficios, la seguridad y eficiencia de las vacunas.

Desafortunadamente no se pueden hacer estudios lo suficientemente grandes para detectar los riesgos que pudieran ocurrir con la aplicación de los biológicos, es importante detectar tales riesgos debido a la gran cantidad de población expuesta, por ello es primordial llevar un seguimiento de las vacunas que se liberan al mercado a través de programas de vigilancia postcomercialización en orden de detectar problemas con la vacuna que por su baja frecuencia en los ensayos clínicos no se hayan detectado.

Con la vigilancia postcomercialización, además de identificar eventos adversos desconocidos, se puede utilizar como herramienta para identificar lotes de vacuna con algún problema y retirarlos inmediatamente.

II. 4.1.2. Eficacia, efectividad y eficiencia de las vacunas

Eficacia: Se conoce como eficacia de una vacuna a los resultados o beneficios de salud proporcionados a los individuos cuando esa vacuna es aplicada en condiciones ideales. La evaluación de la eficacia protectora debe realizarse mediante ensayos clínicos aleatorizados. La eficacia de una vacuna se concibe en función de su inmunogenicidad: capacidad de generar el tipo apropiado de respuesta inmunitaria humoral, celular o ambas, del período de duración de la protección conferida, en el lugar adecuado (torrente sanguíneo, mucosas) y frente al antígeno adecuado.

Efectividad: La efectividad de una vacuna se considera de acuerdo a los resultados o beneficios de salud proporcionados por un programa de vacunación en la población objeto, cuando las vacunas son administradas en las condiciones reales o habituales de la práctica diaria asistencial o de desarrollo de los programas. La eficacia elevada no necesariamente implica una efectividad elevada. La efectividad depende de factores como la aceptación y accesibilidad de la población a la vacuna, la correcta administración (dosis, vía, lugar, técnica), la conservación y manipulación adecuadas, etc.

Solamente cuando se ha demostrado la eficacia, tiene sentido la evaluación de la efectividad de una vacuna mediante un ensayo comunitario aleatorizado (o no aleatorizado). La realidad es que por motivos éticos y prácticos, la evaluación experimental de la efectividad de la vacunación en la población rara vez se realiza. Una vez registrada, autorizada y comercializada, se evalúa la efectividad de la vacuna mediante estudios observacionales (cohortes, caso-control), estudio de las tasas de ataque en brotes y comparaciones de tasas de ataque secundario en el ámbito familiar.

Eficiencia: Relación entre la efectividad vacunal y los recursos movilizados para el desarrollo del programa. La eficiencia está muy influida por el precio de la vacuna y por la incidencia de la enfermedad en los diferentes grupos de población. Sólo si se ha demostrado la efectividad del programa se debe evaluar su eficiencia mediante los siguientes estudios:

Análisis costo – efectividad: Los costos se valoran en términos monetarios (costos de la vacunación y costos del tratamiento de los efectos secundarios de la vacunación), y las consecuencias deseables del programa de vacunación en efectos de salud: años de vida de calidad ganados, infecciones evitadas, muertes evitadas, años de vida ajustados por calidad ganados, días de morbilidad o invalidez evitados, etc.

II. 4.2. Calidad y Seguridad de las vacunas

Todas las vacunas adquiridas a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los programas de inmunización, deben seguir los siguientes lineamientos:

- revisión de sus características
- apego a los estándares de producción y buenas prácticas
- aprobación de la Autoridad Nacional de Regulación (ANR), que en México es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La OMS certifica que una vacuna es de buena calidad si la ANR determina la calidad de la vacuna, en base a seis requerimientos esenciales de los laboratorios productores:

- Publicación de escritos sobre los requerimientos de liberación y asegurar su cumplimiento.
- Presentar un análisis de los resultados del uso de la vacuna en el campo (seguridad y efectividad).
- Tener un sistema para liberación de grandes cantidades.
- Presentar los resultados de laboratorio, si es necesario.
- Permitir inspecciones regulares para confirmar el apego a los estándares de buenas prácticas de manufactura.

- Evaluar los resultados clínicos a través de ensayos clínicos autorizados.

Antes de liberarse el biológico debe ser evaluado en orden de conocer las condiciones para el registro. La seguridad y efectividad de cada vacuna debe demostrarse en los ensayos clínicos, conducidos en diferentes fases, bajo condiciones controladas.

En los países en donde adquieren las vacunas a través de las Agencias de Naciones Unidas (en la Región de las Américas, las vacunas son adquiridas a través de Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS), la ANR es responsable de lo siguiente:

- Registro de las vacunas.
- Vigilancia Postcomercialización.
- Liberación de las vacunas por:
 1. análisis de documentos (protocolos y certificados de liberación de control interno, que describan detalladamente el proceso de producción por la ANR).
 2. pruebas de laboratorio.
 3. o ambos.

Después de la liberación de la vacuna y de su aplicación a la población, deben realizarse estudios de seguimiento de los biológicos (vigilancia postcomercialización), para obtener información sobre la efectividad de la vacuna.

El aumento de los eventos relacionados a la vacunación, indica que puede haber algún problema con su aplicación (errores técnicos) tales como: contaminación, vía de administración inadecuada, problemas en la red de frío, errores en la dosificación y en la dilución o en la administración de las vacunas, tales problemas son factibles de ser corregidos a través del entrenamiento y supervisión del personal de salud.

En las tablas 1 y 2 se presentan los eventos adversos leves y graves a las vacunas que se presentan con mayor frecuencia, según lo reportado por la (OPS)

Tabla 1.
Proporción de reacciones adversas leves a vacunas según la OPS

Vacuna	Reacción local (dolor, inflamación, rubor)	Fiebre	Irritabilidad, mal estado general y síntomas no específicos
BCG	Común	-	-
Hib	5 a 15%	2 a 10%	-
Hepatitis B	Adultos >30%, niños >5%	1 a 6%	-
SR, SRP	> 10%	>5%	>5%
Sabin	Ninguno	<1%	<1%
TD	> 10%	>10%	>25%
Pentavalente, DPT ^a	> 50%	>50%	>60%

^a Con vacuna antipertussis de células enteras. CONAVA, 2002.

Tabla 2.

Tasa de reacciones adversas graves a vacunas con intervalo de inicio de síntomas y tipo de vacuna por millón de dosis aplicadas .

Vacuna	Reacción	Intervalo de inicio	Tasa por millón de dosis aplicadas
BCG	Linfadenitis supurativa	2-6 meses	100-1000
	Osteitis por BCG	1-12 meses	1-700
	BCGitis diseminada	1-12 meses	2
Hib	Se desconoce		
Hepatitis B	Anafilaxia	0-1 hora	1-2
	Síndrome de Guillain Barré	1-6 semanas	5
Sarampión/ SRP	Crisis febriles	5-12 días	333
	Trombocitopenia	15-35 días	33
	Anafilaxia	0-1 hora	1-50
Sabin	Poliomielitis parálitica asociada a la vacunación	4-30 días	1.4-3.4
Tétanos	Neuritis braquial	2-28 días	5-10
	Anafilaxia	0-1 hora	1-6
	Absceso estéril	1-6 semanas	6-10
Tétanos-Difteria	Ningún dato adicional a las reacciones reportadas contra el tétanos		
DPT	Llanto persistente (>3hrs)	0-24 horas	1000-60 000
	Convulsiones	0-3 días	570
	Episodio hipotónico-hiporespuesta	0-24 horas	570
	Anafilaxia/ choque	0-1 hora	20
	Encefalopatía	0-3 días	0-1

FUENTE: Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2002

III. Marco Conceptual

III. 1. *Eventos adversos a la vacunación*

Para determinar la asociación causa-efecto entre la aplicación de una vacuna y la presencia de un evento clínico, debe demostrarse lo siguiente:

- Resultados de laboratorio (aislamiento de la cepa del virus vacunal).
- Síndrome clínico único (anafilaxia).
- Estudios epidemiológicos que revelan una mayor incidencia en grupos vacunados, en comparación con grupos no vacunados.
- Evento que se repite al aplicarse de nuevo la vacuna.

El resultado de laboratorio algunas veces aclara la etiología, pero no necesariamente la causa. La asociación causal es un estudio epidemiológico, muy difícil de evaluar, que depende en gran medida de la fuerza de asociación.

A continuación se presentan algunas definiciones importantes en base a lo establecido por el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA):

Evento desencadenante: Evento (muerte u hospitalización) o grupo de eventos que alertan a las autoridades de salud para realizar inmediatamente una investigación.

Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV): En México se utiliza el término de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación en vez del de Eventos Adversos Asociados a la Vacunación debido a la connotación negativa de la palabra adverso y a que esto pudiera tener malos entendidos entre la población, en este estudio se utilizará el término de forma indistinta.

Los eventos temporalmente asociados a la vacunación son sucesos que influyen de manera negativa, afectando la salud del individuo que ha recibido una vacuna. Estos eventos pueden no ser debidos a la vacuna, pero pueden ser atribuidos a la misma.

Un ETAV son las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días siguientes a la administración de una o más vacunas, y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.

Pueden presentarse en un período de tiempo posterior a la vacunación, por lo que se asocian temporalmente, haciéndose necesaria una investigación que demuestre si en realidad el evento observado fue causado o no por la vacuna.

La categoría incluye *eventos coincidentes*, no causados por las vacunas, pero incorrectamente vinculados con ellas. Después de la investigación puede encontrarse que ese suceso pudo o no estar asociado con la vacuna. La mayoría de los ETAV pueden ocurrir en el lapso del mes posterior a haberse aplicado el

biológico, sin embargo, también se han reportado intervalos más largos (vacuna BCG, Sabin).

III. 1.1. Clasificación de los ETAV según su expresión clínica

ETAV leves: Manifestaciones clínicas locales en el sitio de aplicación de las vacunas o las sistémicas, que se tratan ambulatoriamente y no dejan secuelas.

ETAV moderados: Manifestaciones clínicas que, aun cuando requieren hospitalización, no ponen en riesgo la vida del paciente, o cuyas secuelas no afectan la capacidad funcional del individuo.

ETAV graves: Manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente, o cuyas secuelas afectan la capacidad funcional del individuo, u ocasionan la muerte.

III. 1.2. Clasificación por tipo de asociación epidemiológica

Causales: Evento ocasionado por la administración de la vacuna y que requiere ser demostrado por los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

Coincidentes: Son incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna, como, por ejemplo, crisis convulsivas por epilepsia.

Errores técnicos: Son incidentes médicos que fueron causados por errores en el transporte, almacenamiento, manejo, o administración de la vacuna. El error es generalmente causado por el vacunador (ej., absceso séptico en el sitio de la inyección). En general, pueden prevenirse mediante capacitación y adiestramiento adecuado del personal y con el suministro de equipo para inyección, desechable y estéril.

Desconocido: Es otra clasificación útil cuando no se conoce la causa. A medida que el tiempo pasa, más investigaciones sobre las causas de los ETAV se harán, manifestándose en ellas que estos eventos están relacionados con aspectos técnicos, o son inducidos por vacunas, o son coincidentes. Esto ayudará aún más a los investigadores para identificar las causas y poder reducir la categoría "desconocido".

Las inmunizaciones seguras son prácticas de salud pública y políticas que tratan de los diversos aspectos relacionados con la administración correcta de las vacunas, que minimizan el riesgo de transmisión de enfermedades a través de la inyección e incrementan la eficacia de las vacunas. El término abarca desde la

fabricación adecuada, hasta la administración correcta. (Buenas prácticas de manufactura, control de calidad interno y externo, inyección segura).

III. 1.3. Factores asociados o predisponentes a los ETAV

Cuando la comunidad tiene una percepción negativa de las vacunas, un ETAV puede generar algún antagonismo adicional. El CVU no puede permitirse una cobertura negativa en los medios de comunicación.

Un aumento real en los ETAV puede ocurrir porque:

- El personal puede estar bajo presión, debido a que muchos niños necesitan ser vacunados rápidamente y, por esta razón, no se siguen las normas técnicas del componente de la vacunación universal.
- Cuando se utiliza personal eventual puede contratarse alguno poco capacitado en la administración de vacunas, lo que puede generar errores técnicos.
- En comunidades alejadas es probable que no se cumpla con las medidas de seguridad vacunal, ni con los requisitos de la cadena de frío.

III. 2.1. Conductas de riesgo que pueden ser confundidas con Eventos Asociados a la Vacunación

III. 2.2.1. Reacciones adversas (OMS)

La mayoría de las reacciones catalogadas como “leves, moderadas” y “raras, graves” son difíciles o imposibles de prevenir por el vacunador, sin embargo algunas reacciones son susceptibles de ser prevenibles, esto es lo que se conoce como “errores técnicos” ocasionados por un error o errores en el manejo y aplicación de la vacuna, generalmente esta relacionado con el error humano más que con algún problema en la vacuna *per se*. Esto se puede prevenir en la mayor parte de las ocasiones ya sea con capacitación, así como proporcionando equipo para la aplicación de las vacunas que sea suficiente y adecuado, por lo que tanto el entrenamiento y la supervisión ayudarán a evitar tales eventos.

Un error técnico puede traer una serie de eventos en cascada, especialmente si un vacunador falla, pues si la técnica de inmunización es inadecuada puede provocar abscesos o incluso bacteremias y osteomielitis.

La contaminación de los frascos ampolla de las vacunas una vez reconstituidos y la ocurrencia de choque tóxico secundario, es el peor escenario, pues un gran número de infantes vacunados con el mismo vial estarían en riesgo de morir en corto tiempo posterior a la aplicación.

Reglas básicas para evitar errores en el programa:

- Utilizar agujas y jeringas nuevas en cada aplicación.
- Reconstituir la vacuna solo con el diluyente que trae desde el laboratorio.
- Eliminar la vacuna reconstituida (sarampión, fiebre amarilla y BCG) después de 8 hrs.
- Seguir los lineamientos de la OMS en relación a la reutilización de los viales multidosis.
- Almacenar fármacos y otras sustancias en un refrigerador diferente al de las vacunas.
- Entrenar y supervisar a los trabajadores para asegurar adecuadas prácticas de aplicación de vacunas.
- Investigar los errores técnicos para que el error no se cometa una vez más.
- Vigilancia estrecha de la red de frío.

III. 3. Eventos adversos por vacunas específicas

En esta sección sólo se hará mención de los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación de los biológicos que forman parte del Esquema Nacional de Vacunación.

III. 3.1. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna BCG

La vacuna BCG original es una cepa viva de *Mycobacterium bovis* atenuada, contiene un estabilizador llamado glutamato monosódico o albúmina, se agrega a la preparación, sin adyuvantes o conservadores. El diluyente puede ser tanto solución salina como solución sauton o agua inyectable.

Son cuatro cepas principales las que representan más de 90% de las vacunas que actualmente se utilizan en el mundo: la francesa 1173 P2, utilizada por los Laboratorios Pasteur para su propia producción en 14 países; la danesa 1331; la Glaxo 1077 y la Tokio 172. A pesar de los intentos de la OMS para estandarizar la producción y características de la vacuna, mediante la estabilización y liofilización, los rangos de concentración varían de 200,000 a 3 millones de partículas vivas por dosis, dependiendo de las cepas. Según la inmunogenicidad en modelos animales algunas vacunas (Pasteur 1173 P2 y danesa 1331) son las llamadas cepas "fuertes", mientras que la cepa Glaxo 1077 y Tokio 172 son llamadas "débiles". Es difícil demostrar que una cepa es claramente superior a otra en la protección de los seres humanos. La incidencia de los eventos colaterales por la vacunación con BCG difiere entre las cepas "fuertes" y las "débiles".

Debido a la dificultad en la técnica de aplicación de la vacuna, se presentan frecuentemente errores técnicos.

III. 3.1.1. ETAV leves

Del 90 a 95% de los vacunados con BCG presentan una lesión específica que se inicia como una pápula después de la segunda semana de la vacunación. Posteriormente evoluciona hacia una ulceración que sana luego de varios meses dejando una cicatriz. También se han descrito eventos locales más graves como la reacción lupoides limitada; después de unos meses se han reportado cicatrices queloides y lupus tuberculoso real (1/200,000 dosis). Los ETAV leves son principalmente locales con o sin manifestaciones regionales.

La reactogenicidad local varía entre las vacunas, es diferente con cada cepa y número de bacilos viables. Con las cepas Pasteur y Copenhague se ha observado que tienen generalmente más reactogenicidad que la cepa Tokio o Brasileña (Moreau) o de Glaxo.

La linfadenitis es otra reacción adversa leve que usualmente sana espontáneamente y es mejor no dar tratamiento a la lesión si no esta adherida a la piel. Sin embargo, si existe un ganglio linfático adherido o fistulizado, puede drenarse y aplicarse localmente tratamiento antituberculoso.

III. 3.1.2. ETAV graves

La osteitis puede ocurrir como una complicación de la aplicación de la vacuna BCG. La osteitis/osteomielitis por BCG es otra de las complicaciones raras y graves de la vacunación; se ha reportado en particular en Escandinavia y Europa oriental, de manera característica asociada con los cambios en la cepa de la vacuna BCG.

La meningitis tuberculosa es una complicación muy rara debida a la vacuna BCG. La infección generalizada por BCG también se ha notificado, siendo a veces mortal. La BCGosis es otra complicación rara de la vacunación con BCG y tradicionalmente se ha observado en niños con deficiencias inmunológicas severas.

La infección generalizada después de la aplicación de la vacuna BCG se estima en una incidencia de 2.19 por cada millón de personas vacunadas. La infección grave y generalizada por BCG que puede ocurrir en individuos inmunocomprometidos debe ser tratada con los medicamentos contra la tuberculosis, isoniazida y rifampicina.

III. 3.1.3. BCG en niños infectados por el VIH

Ha habido especial interés sobre las implicaciones del VIH en la vacunación con BCG, después de los reportes de casos de BCGosis en los individuos con SIDA.

Para prevenir cualquier riesgo de infección generalizada con BCG en estos pacientes, la OMS recomienda administrarla inmediatamente después del nacimiento en países donde la tuberculosis es un problema importante de salud pública, excepto en el caso de niños con síntomas clínicos de SIDA.

III. 3.2. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna DPT

III. 3.2.1. Vacunas disponibles

Las vacunas disponibles contra difteria, tos ferina y tétanos para uso en los lactantes y los niños menores de cinco años contienen los siguientes principios activos:

- Toxoide tetánico y toxoide diftérico.
- Vacuna contra la tos ferina de alguno de los dos tipos:
 - La vacuna de células enteras de la bacteria inactivada *Bordetella pertussis*.
 - La vacuna acelular que contiene entre una y cinco proteínas purificadas de la bacteria *Bordetella pertussis*.
- Agentes de conservación (tiomersal o fenoxietanol), y los adyuvantes como el hidróxido de aluminio o el fosfato de aluminio.

III. 3.1.3. BCG en niños infectados por el VIH

Ha habido especial interés sobre las implicaciones del VIH en la vacunación con BCG, después de los reportes de casos de BCGosis en los individuos con SIDA.

Para prevenir cualquier riesgo de infección generalizada con BCG en estos pacientes, la OMS recomienda administrarla inmediatamente después del nacimiento en países donde la tuberculosis es un problema importante de salud pública, excepto en el caso de niños con síntomas clínicos de SIDA.

III. 3.2. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna DPT

III. 3.2.1. Vacunas disponibles

Las vacunas disponibles contra difteria, tos ferina y tétanos para uso en los lactantes y los niños menores de cinco años contienen los siguientes principios activos:

- Toxoide tetánico y toxoide diftérico.
- Vacuna contra la tos ferina de alguno de los dos tipos:
 - La vacuna de células enteras de la bacteria inactivada *Bordetella pertussis*.
 - La vacuna acelular que contiene entre una y cinco proteínas purificadas de la bacteria *Bordetella pertussis*.
- Agentes de conservación (tiomersal o fenoxietanol), y los adyuvantes como el hidróxido de aluminio o el fosfato de aluminio.

Las vacunas contra la difteria, tos ferina y tétanos (DPT) se combinan para que puedan administrarse a los niños en una sola inyección. Para los adultos, las vacunas usadas son en general sólo una combinación de los toxoides contra la difteria y el tétanos, con concentraciones muy bajas del toxoide diftérico (Td).

III. 3.2.2. ETAV de los componentes de la vacuna DPT

III. 3.2.2.1. Toxoide diftérico

El toxoide diftérico es una preparación inactivada de la toxina del bacilo de la difteria. Generalmente está disponible como una preparación adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio y combinada con otros toxoides o vacunas. La cantidad de toxoide con que se formula la vacuna se mide en unidades de floculación (Lf), y la potencia inmunizante se da en Unidades Internacionales (UI) por dosis:

Las recomendaciones de la OMS estipulan una potencia de no menor de 30 UI por dosis en los menores de cinco años de edad o no menos de 2.0 UI en la titulación de antitoxina diftérica en suero de cobayo.

III. 3.2.2.1.1. ETAV leves

Hace cincuenta años, los esfuerzos para mantener la protección contra la difteria en niños y adultos se asociaron con eventos locales y sistémicos indeseables. En general, estos fueron hipersensibilidad retardada tipo IV a las proteínas del bacilo

da la difteria. Purificando el toxoide, adsorbiéndolo en hidróxido de aluminio y reduciendo su concentración se redujo considerablemente la frecuencia de tales reacciones.

Las reacciones al toxoide diftérico adsorbido son más frecuentes entre las personas que han recibido ya varios refuerzos. Su frecuencia varía con la concentración del toxoide y el nivel de los anticuerpos para toxina diftérica presentes en la sangre, antes de la vacunación.

Los eventos leves incluyen:

- Reacciones locales, de leves a moderadas. Entre 11 y 38% de los vacunados presentan rubor, dolor e induración en el sitio de la inyección.
- Reacciones sistémicas. Menos de 1% presentan fiebre transitoria, malestar general, dolores musculares y estornudos.

III. 3.2.2.1.2. ETAV graves

Se han reportado urticaria o prurito generalizado y, raramente, eventos de choque anafiláctico. Datos sobre ETAV con el toxoide diftérico solo, son escasos ya que este se combina, para adultos, generalmente con el toxoide tetánico, y con vacuna antitosferina, para los niños menores de cinco años de edad.

III. 3.2.2.2. Toxoide tetánico

El toxoide tetánico es una preparación de toxina tetánica inactivada. Está disponible adsorbido con fosfato o hidróxido de aluminio, solo o en combinación con otros toxoides o vacunas. La potencia del toxoide tetánico, se expresa en UI, y varía ampliamente según la preparación y el fabricante; pero la OMS estipula no menos de 40 UI por dosis o no menos de 2.0 UI en la titulación de antitoxina diftérica en suero de cobayo.

La frecuencia y gravedad de la reacción local por la vacunación con el toxoide tetánico se incrementa con el número de dosis administradas y con la edad. El riesgo de ETAV local y absceso estéril se incrementa cuando una inyección de la vacuna adsorbida pone en contacto el adyuvante con el tejido celular subcutáneo. El toxoide tetánico tiene especial importancia en el programa de eliminación del tétanos neonatal, porque en los países en desarrollo se exige la vacunación de las mujeres embarazadas.

III. 3.2.2.2.1. ETAV leves

Los ETAV locales leves, como dolor y eritema, son los más frecuentes y se observan entre 25 y 85% de los vacunados. En algunos casos se puede formar un nódulo en el sitio de la inyección que permanece durante varias semanas. El absceso estéril se observa entre 6 y 10 casos por millón de dosis administradas. Los ETAV sistémicos ocurren con inyecciones de refuerzos en 0.5 a 10% de los

vacunados; tales eventos incluyen fiebre, malestar general, temblores, dolores y cefalea.

III. 3.2.2.2. ETAV graves

Reacciones alérgicas

Las reacciones generalizadas, como urticaria y anafilaxia, son raras (1 a 6 casos por millón de dosis administradas). Una reacción de hipersensibilidad de complejos inmunes y reacciones locales graves pueden ocurrir en personas que tienen títulos altos de anticuerpos contra el tétanos antes de la vacunación.

Neuritis braquial

Está definida como una disfunción limitada del plexo nervioso de las extremidades superiores, sin que se afecte otra estructura del Sistema Nervioso Central ó Periférico. Se ha informado que después de la administración del toxoide tetánico (riesgo relativo de 5 a 10; 0.5 a 1 casos por 100,000 dosis administradas). Se asocia generalmente con la administración de las dosis múltiples.

Síndrome de Guillain Barré

Aparece dentro de las seis semanas posteriores a la vacunación y se ha asociado con el componente del tétanos, sin embargo es poco frecuente.

III. 3.2.2.3. Toxoide tetánico diftérico (Td)

La vacuna combinada contra difteria y tétanos (Td), con contenido reducido de difteria, se administra a los mayores de cinco años de edad. La intensidad y frecuencia de ETAV locales y sistémicos aumentan con la edad, con el número de dosis administradas y con la concentración de los toxoides. Por lo tanto, reduciendo el contenido de la difteria el número y la gravedad de las reacciones se reducen. Los datos disponibles indican que tanto el componente de difteria como el toxoide tetánico contribuyen a los ETAV.

III. 3.2.2.3.1. ETAV leves

La vacuna Td causa ETAV locales, como dolor, induración y eritema entre 10 y 75% de los vacunados. En algunos casos se desarrolla un nódulo en el sitio de la inyección que dura varias semanas. Un absceso estéril puede darse entre 6 a 10 casos por millón de dosis administradas. La fiebre y otras reacciones sistémicas, como los dolores musculares y la cefalea, ocurren en 10% de los vacunados.

III. 3.2.2.3.2. ETAV graves

Las observaciones en las reacciones alérgicas, neuritis braquial y Síndrome de Guillain Barré, comentados en la sección anterior de tétanos se aplican también a la vacuna Td.

III. 3.2.2.4. Vacunas antipertussis

Actualmente están disponibles dos clases de vacunas antipertussis: vacunas de células completas y las vacunas acelulares. Las vacunas de células completas son suspensiones de los organismos muertos de *B. pertussis*, formuladas con no más de 15 UI/dosis y con una potencia de no menos 4.0 UI/dosis. Las vacunas acelulares se hacen de los antígenos purificados de *B. Pertussis*.

Todas las vacunas actuales contienen toxoide de tos ferina y la mayoría contienen la aglutinina filamentosa. Otros antígenos en las vacunas pueden incluir pertactina, y fimbrias.

III. 3.2.2.4.1. Vacunas DPT que contienen el componente pertussis de células completas

III. 3.2.2.4.1.1. ETAV leves

El componente de células completas de *B. pertussis* es en gran parte, pero no exclusivamente, el responsable de las reacciones que ocurren después de la administración de DPT.

Los ETAV locales leves, como dolor, edema y eritema, ocurren entre 40 y 80% de los vacunados. En casos raros, un nódulo puede formarse en el sitio de la inyección y puede durar varias semanas. Un absceso estéril puede presentarse entre 6 y 10 casos por millón de dosis administradas.

Los ETAV sistémicos leves son: temperatura mayor de 38°C e irritación (40 a 75%), somnolencia (33 a 62%), pérdida de apetito (20 a 35%) y vómitos (6 a 13%).

Los ETAV locales son más intensos cuando la inyección intramuscular de las vacunas absorbidas en hidróxido de aluminio se aplican en el tejido subcutáneo.

III. 3.2.2.4.1.2. ETAV graves

Los ETAV graves específicos descritos son:

- Llanto persistente, inconsolable durante más de tres horas (principalmente por dolor, 1%),
- Temperatura mayor de 40.5°C (0.3%).
- Gritos extraños (0.1%).
- Convulsiones (generalmente relacionadas con fiebre, un caso por cada 12,500 dosis administradas).

Las reacciones anafilácticas son raras (dos casos en 100,000 dosis administradas). Las convulsiones son más frecuentes cuando hay antecedentes personales (con un riesgo relativo de 6.4) o familiares (con un riesgo relativo de 2.4) de convulsiones. Existe un mayor riesgo relativo para las convulsiones los días 0 a 3 después de la vacunación con DTP. Expertos rechazaron la asociación causal discutida entre la vacuna DTP y el autismo, los espasmos infantiles, el síndrome de Reye y el síndrome de muerte súbita del recién nacido.

Tabla 3.

Porcentaje de eventos leves a moderados presentados en un lapso de 24 horas después de la aplicación de vacuna DPT

Eventos	Vacuna DPT de celular completas
Rubor de 1 a 19 mm	56.3%
Rubor > 20 mm	16.4%
Edema local 1 a 19 mm	38.5%
Edema local < 20 mm	22.4%
Dolor	40.2%
Temperatura de 37.8°C-38.3°C	44.5%
Temperatura de 38.4°C y más	15.9%
Irritación	41.5%
Somnolencia	62.9%
Hiporexia	35.0%
Vómitos	13.7%

Fuente: CONAVA, 2002.

III. 3.3. ETAV posteriores a la aplicación de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

III. 3.3.1. Vacunas disponibles

Se han desarrollado y autorizado varias vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), todas estas vacunas utilizan el mismo hapteno, el polirribosilribitol fosfato (PRP). Sin embargo, las vacunas difieren en el portador proteico usado, el tamaño del polisacárido, el tipo de conjugación y la inmunogenicidad. Cuatro diferentes tipos de portadores se han usado: el toxoide

diftérico (PRP-D), toxoide tetánico (PRP-T), una sustancia no tóxica variante de la toxina de difteria (HBOC) y una proteína de membrana externa de serogrupo B de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). En algunas preparaciones el tiomersal se usa como un agente conservador.

III. 3.3.2. ETAV leves

Los ETAV locales leves posteriores a la administración de las vacunas contra el Hib son comunes. En las 24 horas siguientes a la vacunación se puede presentar dolor y sensibilidad en el sitio de inyección. Son generalmente leves y transitorios. En la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente dentro de dos a tres días, y la atención médica a veces no es necesaria. Los eventos sistémicos leves, incluyendo la fiebre, raramente ocurren (2% de los vacunados) después de la administración de las vacunas contra el Hib.

III. 3.3.3. ETAV graves

Los ETAV graves después de la vacunación contra el Hib son poco comunes, haciendo de ella una de las vacunas más inocuas actualmente disponibles. Las vacunas contra el Hib pueden utilizarse con seguridad en los individuos infectados por el VIH.

Anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia, mielitis transversa

No hay pruebas suficientes para aceptar o rechazar una relación causal entre las vacunas contra el Hib y anafilaxia, el Síndrome de Guillain-Barre, la trombocitopenia y la mielitis transversa.

La vacunación en las personas infectadas con el VIH fue bien tolerada, salvo dolor leve en el sitio de la inyección, informado por algunos individuos.

III. 3.3.4. Vacunas combinadas con Hib

III. 3.3.4.1. DPT-Hib

Las tasas de ETAV locales y sistémicos no variaron según el sitio de la inyección, brazo contra muslo, o a la administración sola o combinada de DPT. La administración en el mismo día de otras vacunas, como la vacuna SRP o la vacuna DPT+VOP, no dió lugar a un aumento en las tasas de fiebre o irritabilidad.

III. 3.4. ETAV posteriores a la aplicación de vacuna contra la hepatitis B

III. 3.4.1. Vacunas disponibles

Las vacunas contra la hepatitis B (HB) están compuestas de preparaciones sumamente purificadas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Esta es una glucoproteína que forma parte de la envoltura exterior del virus de la hepatitis B; se observa en forma de esferas y formas tubulares de 22 nm en el

suero de las personas con infección aguda y crónica. Las vacunas pueden prepararse de antígenos de superficie (Ags) de HB del plasma de personas con infección crónica (vacuna derivada del plasma) o bien, por técnicas de ADN recombinante, al insertar en un plásmido el gen vírico que codifica para el antígeno de superficie y expresarlo en levaduras o en células. Posteriormente, se purifica este antígeno y se le agrega el adyuvante y, en algunos casos, el conservador (vacuna de ADN recombinante). La concentración de Ags de HB varía de 2.5 a 20 µg por dosis, según el fabricante y la edad de la población destinataria. Más de 500 millones de personas han sido vacunadas en el mundo desde que comenzaron los programas de vacunación universal. Se considera una vacuna muy eficaz y sumamente segura.

III. 3.4.2. ETAV leves

En general, hay eventos leves, como dolor local, mialgias y fiebre transitoria, principalmente en las primeras 24 horas después de la vacunación. Los niños tienen menos ETAV que los adultos (<10 contra 30%, respectivamente).

Resumen de los eventos leves que ocurren y su frecuencia aproximada:

- Temperatura mayor de 37.7°C 1–6%
- Dolor 3–29%
- Eritema 3%
- Edema 3%
- Cefalea 3%

III. 3.4.3. ETAV graves

Reacciones anafilácticas

La incidencia calculada de anafilaxia entre las personas vacunadas es de una por 600,000 dosis administradas. Ningún ETAV grave o reacción anafiláctica grave se ha reportado. La administración de la vacuna contra la hepatitis B está contraindicada en las personas con historia de anafilaxia grave a una dosis anterior.

Hay al menos tres eventos polémicos asociados con vacunas contra hepatitis B: la relación de la vacuna contra la hepatitis B y la diabetes, las enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple) y el síndrome de fatiga crónica. El establecimiento de una relación causal entre estos eventos y la vacuna contra la hepatitis B es difícil; estos sucesos son raros, pueden ocurrir aún sin la vacunación contra hepatitis B y tener su incidencia máxima en los grupos de mayor edad que no recibieron esta vacuna durante la infancia. La Food and Drugs Administration (FDA) realizó una revisión de los informes de casos de ETAV de los años 1991 a 1994, y concluyó que no había ningún evento inesperado en los recién nacidos a quienes se les aplicó la vacuna contra la hepatitis B. En ese periodo se utilizaron más de 12 millones de dosis de vacuna en este grupo de edad.

III. 3.5. ETAV posteriores a la aplicación de las vacunas SRP y SR

III. 3.5.1. Vacunas disponibles

En la actualidad se producen en el mundo numerosas vacunas antisarampionosas atenuadas, la mayoría derivadas de la cepa Edmonston. Cuatro vacunas que no contienen las cepas derivadas de Edmonston están también en uso, incluyendo las Leningrado-16, la Shanghai-191, la LEVA-70 y la TD97. En la mayoría de los casos, el virus se cultiva en células de embriones de pollos. Sin embargo, unas pocas vacunas se atenúan en células diploides humanas. La mayoría de las vacunas contienen dosis pequeñas de antibióticos, por ejemplo, 25 mg de neomicina por dosis. El sorbitol y la gelatina se usan como estabilizadores.

La mayoría de las vacunas contra la rubéola usadas en todo el mundo contienen la cepa del virus RA 27/3. Las únicas excepciones son las vacunas fabricadas en Japón, que usan diferentes cepas de virus: Matsuba, DCRB 19, Takahashi y TO-336, todas producidas en las células renales del conejo, y la Matsuba producida también en fibroblastos de embriones de codornices. La cepa RA 27/3 se utiliza con mayor frecuencia, debido a la inmunogenicidad uniforme, a la inducción de la resistencia a la reinfección y a la baja tasa de efectos colaterales. El virus vivo produce viremia y excreción faringea, pero son de baja magnitud y no transmisibles.

Más de diez cepas de vacuna contra la parotiditis (Jeryl Lynn, Urabe Am9, Hoshino, Rubini, Leningrado-3, L-Zagreb, Miyahara, Torii, NK M-46, S-12 y RIT 4385), se han aplicado en todo el mundo. La cepa Jeryl Lynn se emplea en muchos países. La mayoría de las vacunas contienen 25 mg de neomicina por dosis. Varios fabricantes en Japón y Europa producen una vacuna viva contra la parotiditis que contiene la cepa Urabe Am9. Sin embargo, las inquietudes por la meningitis aséptica asociada con la vacuna impulsaron a varios países para dejar de usar la vacuna con la cepa Urabe Am9. Las otras vacunas tienen una distribución más limitada. En la mayoría de los casos los virus se cultivan en embriones de pollos (al igual que para vacunas que contienen las cepas Jeryl Lynn y Urabe Am9).

III. 3.5.2. Vacunas combinadas

En muchos países los niños reciben una combinación de vacunas que contiene el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SRP) o los antígenos de sarampión y rubéola (SR). La combinación de vacunas produce una respuesta inmunológica igual a la de las vacunas de antígeno único.

III. 3.5.2.1. ETAV leves

En relación al componente contra sarampión pueden presentarse ETAV locales después de la administración de la vacuna sobretodo en las 24 horas que siguen a la inmunización, puede haber dolor y sensibilidad en el sitio de inyección,

resolviéndose espontáneamente en dos o tres días, y generalmente no requieren atención médica. Los ETAV sistémicos leves se caracterizan por fiebre moderada (38°C a 38.5°C), que ocurre en hasta 5% de los vacunados, durante 1 a 2 días. En menos de 2% de los vacunados la fiebre puede aparecer en los días 8 a 9 después de la vacunación. También puede causar una erupción cutánea en aproximadamente 2% de los vacunados. La erupción cutánea aparece entre 7 a 10 días después de la vacunación y dura 48 horas y, por lo general, aparece tres días después de la fiebre.

Los ETAV leves ocurren con menor frecuencia después de la segunda dosis de la vacuna contra sarampión y tienden a ocurrir sólo en los no protegidos por la primera dosis.

Los ETAV sistémicos leves se caracterizan por desarrollar cuadros clínicos leves, como fiebre, exantema, linfadenopatía, dolor de garganta y cefalea.

La fiebre es el ETAV más común reportado después de la vacunación con SRP; aproximadamente 5 a 15% de los niños desarrollan una fiebre de 39°C dentro de los 5 a 12 días después de la vacunación. En la mayoría de los casos estas reacciones son coincidentes; en menos de 2% de los vacunados se registro fiebre en los días 8 y 9 después de la vacunación. El componente contra sarampión también causa una erupción cutánea que puede ocurrir en aproximadamente 2% de los vacunados. La erupción cutánea generalmente ocurre 7 a 10 días después

de la vacunación y dura dos días. En raras ocasiones se han reportado linfadenopatía transitoria y parotiditis después de la administración de la vacuna SRP.

En cuanto al componente contra la parotiditis los eventos locales después de la inmunización son comunes en las primeras 24 horas y se caracterizan por dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Los efectos colaterales más comunes incluyen parotiditis y fiebre baja. La parotiditis ocurre con mayor frecuencia entre 10 y 14 días después de la vacunación.

En general, las tasas para los ETAV leves parecen variar poco con respecto a las cepas; por ejemplo, edema parotídeo o submaxilar ocurre en 1.6% de los niños que han recibido la vacuna de Jeryl Lynn, y en 1 a 2% de los que recibieron la vacuna Urabe Am9. Sin embargo, en Canadá, datos de vigilancia posteriores a la comercialización han mostrado una tasa mucho mayor de parotiditis con la cepa Urabe Am9 que con la Jeryl Lynn.

El componente contra la parotiditis también se asocia con erupción cutánea, prurito y púrpura, pero estos eventos son poco comunes. La orquitis, la artritis, la sordera neurosensorial y la miositis aguda también pueden ocurrir después de la vacunación contra la parotiditis, sin embargo, estos ETAV son raros. Existe mayor riesgo de orquitis para la cepa Urabe Am9, frente a la Jeryl Lynn.

Para el componente contra la rubéola los eventos locales también son comunes posterior a la administración de la vacuna y se resuelven espontáneamente.

III. 3.2.2.2. ETAV graves

Componente contra Sarampión

Reacciones alérgicas

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria en el sitio de la inyección, ocurren rara vez con SRP y SR, en dosis subsecuentes. Las reacciones anafilácticas son sumamente raras. Los cálculos estimados de anafilaxia varían de uno en 20,000 a uno por millón de dosis aplicadas. Estudios recientes sugieren que las reacciones anafilácticas a la vacuna antisarampionosa no son causadas por el residuo de las proteínas del huevo, sino por otros componentes de la vacuna. Los casos reportados han mostrado que los individuos que experimentan reacciones anafilácticas después de la vacunación con SRP tenían los anticuerpos IgE contra la gelatina, un estabilizador utilizado en la producción de vacunas.

Encefalopatía / encefalitis

La infección natural por el virus silvestre del sarampión causa encefalomielitis postinfecciosa en aproximadamente una por 1,000 de las personas infectadas. Al menos 50% de los afectados quedan con deficiencia del Sistema Nervioso Central. Este síndrome se considera que está mediado inmunológicamente debido a las lesiones desmielinizantes perineurales. No existen evidencias suficientes para aceptar o rechazar una relación causal.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PES)

La vacunación antisarampionosa reduce la aparición de PES, como se demuestra por la inmediata eliminación de estos casos después de la vacunación antisarampionosa generalizada. El uso de una vacuna que contiene el virus del sarampión vivo no aumenta el riesgo para la PES entre individuos con antecedentes de la enfermedad de sarampión.

Crisis convulsivas

En raras ocasiones, el uso de la vacuna antisarampionosa puede causar crisis convulsivas febriles. No se ha establecido una asociación entre la vacuna SRP y los trastornos de crisis convulsivas residuales.

Los niños con antecedentes personales o familiares de crisis convulsivas están en mayor riesgo para epilepsia idiopática, sin embargo, las crisis convulsivas febriles después de la vacunación no aumentan la probabilidad de esa epilepsia ni de otros trastornos neurológicos en los niños vacunados. Los niños con antecedentes de convulsiones pueden estar en mayor riesgo para las convulsiones febriles después de la vacunación con SRP, pero el riesgo parece ser mínimo.

Trombocitopenia

En raras ocasiones, las vacunas que contienen antígenos de sarampión, parotiditis y rubéola pueden causar trombocitopenia. El riesgo de trombocitopenia después de la vacunación con SRP es de 1 en 30 000 a 1 en 40 000 niños vacunados^{44,50}

El curso clínico de estos casos es generalmente transitorio y benigno. El riesgo puede aumentar en aquellos con un diagnóstico anterior de púrpura trombocitopénica inmune, especialmente para los que han tenido este cuadro después de una dosis previa de la vacuna. Los datos apoyan una relación causal sólo con SRP, y no con el componente de sarampión por sí solo. En otras palabras, es imposible atribuir estas reacciones a cualquiera de los componentes víricos de la vacuna.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y autismo

No hay ninguna evidencia para indicar una asociación entre la vacuna de SRP y EII o el autismo. Las supuestas asociaciones entre la vacunación contra sarampión, autismo y enfermedad de Crohn se basan en hipótesis débiles y han sido refutadas por una gran cantidad de trabajos científicamente sólidos.

Componente contra parotiditis

Meningitis aséptica

Varias vacunas atenuadas contra la parotiditis se han asociado con meningitis aséptica. El período de incubación posterior a la vacunación es de 2 a 3 semanas, y el curso clínico es similar al de la enfermedad natural. El riesgo de desarrollar esta complicación varía según la cepa de vacuna y el fabricante:

Cepa Jeryl Lynn. Es un ETAV tan raro que cuando ocurre en asociación con la administración de vacunas, probablemente representa un evento coincidente.

Cepa Leningrado-3. Se ha establecido una relación causal entre las vacunas de parotiditis de las cepas Urabe, Leningrado-3 y las cepas Leningrado-Zagreb y meningitis aséptica.

Cepa Leningrado-Zagreb (L-Z). La tasa de incidencia de 1.36 a 4.22 por 100,000 habitantes se observó durante la semana de mayor incidencia, que equivale a una tasa 70 veces mayor a la del período precampaña. Una tasa de 20 por 100,000 dosis se registró en Eslovenia.

Cepa Rubini. La inmunogenicidad es relativamente baja con esta cepa y la meningitis aséptica no se ha reportado como problema general después de su administración.

Cepa Urabe Am9. Después de los reportes de casos de meningitis aséptica, temporalmente asociados con la administración de SRP que contenía cepa Urabe, Canadá retiró la vacuna del mercado. Un estudio en Nottingham, Reino Unido, notificó nueve casos de meningitis aséptica por 100,000 dosis. Como resultado, la vacuna ya no fue adquirida por el Reino Unido.

Componente contra la rubéola

Artralgia, artritis y artropatía

Las vacunas contra la rubéola pueden estar asociadas con síntomas en las articulaciones. Las artralgias transitorias se presentan hasta en 25% de mujeres pospuberales. La artritis representa solamente 10% de estos casos. Sin embargo, tales eventos son muy raros (menos de 1%) en los niños vacunados con SRP. Los síntomas se inician de manera característica una a tres semanas después de la vacunación y pueden durar desde un día hasta tres semanas y desaparecer sin dejar secuelas.

Las investigaciones publicadas recientemente han revelado que no se incrementa el riesgo de artropatías crónicas entre las mujeres que reciben la vacuna contra rubéola.

La cepa de virus atenuados en la vacuna contra la rubéola rara vez puede infectar al feto, pero no hay ninguna evidencia de que la infección fetal por el virus de la vacuna sea perjudicial.

Es recomendable que la embarazada difiera para un mes después del parto la vacunación. Si la vacuna se administra a una mujer embarazada, esto no debe considerarse una indicación para la terminación del embarazo.

Inmunocompetencia alterada

En los individuos inmunocomprometidos, incluyendo a los infectados con el VIH, puede ocurrir una replicación aumentada transitoria del virus vacunal. Los casos reportados se han vinculado con las muertes por sarampión asociadas a la vacuna de algunos individuos severamente inmunocomprometidos, pero no hay datos para parotiditis o rubéola. Las vacunas que contienen los antígenos de sarampión, parotiditis y rubéola plantean 38,50 una amenaza teórica para los individuos severamente inmunocomprometidos.

III. 3.6. ETAV posteriores a la aplicación de vacuna contra poliomielitis Vacuna oral de poliovirus tipo Sabin (VOP)

III. 3.6.1. Vacunas disponibles

Aproximadamente 18 fabricantes en el mundo producen VOP usando la cepa de la vacuna Sabin proporcionada por la OMS. La mayoría de los fabricantes desarrollan los virus en cultivos de células renales de monos y líneas celulares continuas (Vero o células diploides). La VOP contiene las tres cepas de poliovirus conocidos que pueden infectar a los seres humanos. Los títulos para la dosis humana son los siguientes:

- 10^6 DICT₅₀ para el tipo 1
- 10^5 DICT₅₀ para el tipo 2
- $10^{5.78}$ DICT₅₀ para el tipo 3

Cada dosis de VOP contiene cantidades residuales (menos de 25 µg) de antibióticos, como estreptomina y neomicina, además el MgCl₂ se agrega como estabilizador. No se usan coadyuvantes o agentes conservadores.

Actualmente esta en boga el uso de la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) o **vacuna Salk** debido a que el riesgo de provocar poliomielitis postvacunal luego de su aplicación es nulo, pues esta elaborada con virus muertos y su aplicación es parenteral.

El virus se desarrolla en cultivos tisulares de células de riñón de macaco y líneas de células diploides humanas o células vero, se inactiva con formalina.

La vacuna Salk induce únicamente la formación de anticuerpos séricos neutralizantes tipo IgG e IgM y no es efectiva en la inducción de anticuerpos secretores en los tractos respiratorio y gastrointestinal, por lo que el virus salvaje es capaz de replicarse en el intestino y transmitirse a individuos susceptibles. Se requieren al menos cuatro dosis de esta vacuna, con revacunaciones periódicas para mantener una inmunidad adecuada.

Los avances tecnológicos en la década de los 80s permitieron producir una vacuna inactivada de potencia aumentada (IPV-Ep), que sustituyó a la vacuna anterior.

Esta vacuna muestra una mejor antigenicidad con inducción de anticuerpos contra los tres tipos de poliovirus en un 99%, inducción de inmunidad a nivel intestinal en un 25% de los vacunados y persistencia de anticuerpos durante un periodo de al menos cinco años.

En los últimos 40 años algunos países de Europa han utilizado la vacuna de virus inactivados como único tipo o en combinación con la vacuna oral, con erradicación de la poliomielitis. Así mismo, la vacuna de virus inactivados se utiliza como vacuna cuadrivalente en combinación con los toxoides diftérico y tetánico, con seroconversión a todos los antígenos después de la segunda dosis, en prácticamente el 100% de los receptores.

No se han documentado efectos adversos importantes en relación a estas vacunas.

A continuación se describen los eventos adversos posteriores a la aplicación de la vacuna Sabin:

III. 3.6.2. ETAV leves

En general, la VOP es bien tolerada por las personas vacunadas.

III. 3.6.3. ETAV graves

Poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV)

El principal evento asociado con VOP es PPAV. La definición de esta condición es: "una parálisis flácida aguda que puede presentarse del día 4 al día 30 después de haber recibido la vacuna oral de poliomiélitis (VOP), o entre 4 a 75 días después de un contacto con un vacunado con VOP"; además, puede presentarse un déficit neurológico 60 días después. La tasa precisa de PPAV varía con el estudio y la metodología empleados para medirla. La tasa de PPAV es mayor para la primera dosis de VOP que para las dosis posteriores, variando de un caso por 1,4 millones a un caso por 3.4 millones de primeras dosis administradas. Los estudios no han encontrado ninguna diferencia significativa de las tasas de PPAV entre los países en desarrollo y los países industrializados. En los países donde persiste la transmisión del poliovirus silvestre se ha observado, que la PPAV ocurre más frecuentemente en niños sin vacunación previa y sus contactos no vacunados, que en los adultos. Esto es debido a que son muy pocos los adultos susceptibles por la transmisión natural, y a la vacunación en masa de todos los niños durante las campañas de erradicación. La PPAV es más común en los individuos que son inmunocomprometidos. Ningún estudio ha demostrado la transmisión de un caso de PPAV que dé lugar a otro caso.

Síndrome de Guillain–Barré

Los datos actuales no indican un mayor riesgo del SGB después de recibir VOP no apoyan una relación causal entre VOP y el SGB.

Meningitis aséptica / encefalitis

En raras ocasiones, particularmente en los lactantes inmunodeficientes, la meningitis aséptica y la encefalitis se han reportado después de la vacunación con VOP.

Mielitis transversa

No hay datos adecuados para determinar si existe una relación causal entre VOP y MT.

Administración simultánea

La VOP puede administrarse junto con otras vacunas, ya que no existen evidencias de aumento de las tasas de ETAV, ni reducción de la inmunogenicidad. La VOP se administra frecuentemente en simultaneidad con la vacuna DPT y, por consiguiente, los efectos colaterales de la última a menudo pueden atribuirse falsamente a VOP.

Poliomielitis coincidente

En personas que están incubando la infección por poliovirus salvaje las inyecciones intramusculares (por ejemplo DTP) pueden provocar la parálisis en el miembro inyectado.

III. 3.7. ETAV posteriores a la aplicación de vacuna contra la influenza

Actualmente están disponibles dos tipos de vacunas contra la influenza: una desactivada en forma de inyección y otra es una vacuna viva atenuada, esta última se aplica como aerosol en las fosas nasales.

Las vacunas recomendadas por la OMS que se utilizan para prevenir la influenza contienen comúnmente dos subtipos de virus de influenza: subtipo A y B. Los virus que utilizan en la elaboración de la vacuna se cultivan en embrión de pollo y posteriormente son inactivados con formalina o beta propiolactona. Las vacunas pueden estar constituidas por virus completos o fraccionados. Los virus de la influenza cambian a menudo, es por ello que la vacuna se actualiza todos los años.

La protección que da la vacuna se desarrolla aproximadamente 2 semanas después de recibir la vacuna y puede durar hasta un año, algunas personas que se vacunan aun así se pueden contraer la enfermedad, pero por lo general

presentan un cuadro más leve que las que no se inmunizaron. Las vacunas reducen la incidencia de enfermedad clínica con una efectividad del 80 a 90%.

La vacuna puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas, incluso aquella contra el neumococo.

Algunas vacunas de virus atenuados contra la influenza contienen timerosal, como conservador, pero existen estudios que demuestren que el timerosal sea dañino.

III. 3.7.1. Eventos adversos leves

Locales: Entre 25 y 50% de quienes reciben la vacuna informan que en las primeras 48 horas sienten algunas molestias en el sitio de aplicación, pero sólo 5% tiene reacciones locales como dolor e induración en el sitio de aplicación.

Sistémicos: fiebre de hasta 38.5°C, malestar general, cefalea y mialgias.

Contraindicaciones

No administrar a personas con conocida hipersensibilidad, especialmente reacciones anafilácticas al huevo y sus derivados.

Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, actualmente en uso. Deben ser aplicadas en sitios diferentes.

Inmunocomprometidos

No hay inconvenientes su uso en este grupo de pacientes.

III. 4. Vigilancia Epidemiológica

Un punto importante a destacar es que si bien la cuarta fase de los ensayos clínicos (postcomercialización), que se refiere a la vigilancia de los Eventos Adversos a la Vacunación posterior a la liberación del biológico al mercado, forzosamente se hace necesario un instrumento a través del cual se pueda detectar y dar seguimiento a aquellos eventos relacionados a tan importante producto y la única forma es con un Sistema de Vigilancia, por esta razón se le da tanto peso en este estudio a la forma en que operan los sistemas.

Definición de Vigilancia Epidemiológica

Inicialmente se aplicó el término de vigilancia epidemiológica a un conjunto de medidas inherentes a la observación de la evolución de casos infecciosos, confirmados o sospechosos, y de sus contactos. Estaba basada inicialmente en un control individual. Posteriormente, el término comenzó a aplicarse más extensivamente a la observación de ciertas enfermedades en las comunidades (Berdasquera, 2002)

La versión moderna sobre la vigilancia epidemiológica, aplicada al estudio de las enfermedades en las comunidades, se introduce en 1953 por el Instituto de Epidemiología y Microbiología de Praga y por el Centro de Enfermedades Transmisibles del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, aunque los primeros intentos de este tipo de actividad tuvieron sus antecedentes en la llamada política médica creada en Alemania. Varias definiciones se han sucedido con el paso del tiempo como las ofrecidas por Langmuir, Raska y más recientemente Fossaert en 1974 (citado en Berdasquera, 2002.)

En 1975, la OMS lanza una definición con un peso mucho más balanceado en cuanto al lugar que ocupan los factores ambientales dentro de la vigilancia epidemiológica, planteando que es la comparación y la interpretación de información obtenida de programas ambientales y de monitoreo en salud, así como de otras fuentes adecuadas, con el fin de proteger la salud humana a través de la detección de cambios adversos en el estado de salud de las poblaciones, los cuales se pueden deber a factores ambientales peligrosos, todo ello con el fin de proporcionar la información necesaria para una intervención efectiva (citado en Berdasquera, 2002.).

Ya en la década de 1990, se propone una definición más acorde a la vigilancia, unificando los criterios ambientales, epidemiológicos, sociales, de factores de riesgo, de la prestación de los servicios de salud, y dándosele el nombre de vigilancia en salud, que no es más que el seguimiento, la recolección sistemática,

el análisis y la interpretación de datos sobre eventos de salud o condiciones relacionadas para ser utilizados en la planificación, implementación y evaluación de programas, incluyendo como elementos básicos la diseminación de dicha información a todos los que necesitan conocerla, para lograr una acción de prevención y control más efectiva y dinámica en los diferentes niveles de control. Sobre esta base, nuevos y renovadores conceptos se han introducido en la práctica sanitaria mundial y se utiliza la vigilancia como eje trazador para la gestión (citado en Berdasquera, 2002.)

La vigilancia epidemiológica constituye una de las aplicaciones del método epidemiológico y de un conjunto de técnicas y estudios en la práctica médica rutinaria. La vigilancia en general, cualquiera que sea el campo o disciplina que la use, corresponde a un proceso sistemático, ordenado y planificado de observación y medición de ciertas variables definidas, para luego describir, analizar, evaluar e interpretar tales observaciones y mediciones con propósitos definidos. La vigilancia en salud es esencial en los procesos de prevención de enfermedades y promoción de salud, es una herramienta vital en la ubicación de recursos del sistema de salud, así como en la evaluación de la eficiencia de programas y servicios (citado en Berdasquera, 2002.)

III. 4.1. Características básicas de la Vigilancia en Salud

En el 2002 Berdasquera menciona los siguientes puntos como características básicas de la Vigilancia en Salud:

- Intervención sobre problemas salud (daños, riesgos y determinantes).
- Énfasis en problemas que requieran atención continua.
- Operacionalización del campo de riesgos.
- Articulación sobre las acciones de promoción, prevención y curativas.
- Actuación intersectorial.
- Acciones sobre el territorio.
- Intervención en formas de operaciones.

III. 4.2. Propósitos de los Sistemas de Vigilancia

De acuerdo a lo que menciona Colimon, los propósitos de los Sistemas de Vigilancia son los siguientes:

- Mantener actualizado el conocimiento del comportamiento de las enfermedades en cualquier país o región donde se establezca.
- Establecer la susceptibilidad y el riesgo de la población a las enfermedades bajo vigilancia.
- Formular las medidas adecuadas según el nivel compatible.
- Evaluar la bondad de las medidas de control planteadas.

III. 4.3. Tipos de Vigilancia

Vigilancia pasiva: Es aquella en la que el especialista no ejecuta personalmente la acción para obtener la información, esta se obtiene directamente de los registros ya establecidos. Las fuentes más comunes donde se encuentran estos datos son los anuarios estadísticos, los anuarios de estadísticas vitales, las historias clínicas, las hojas diarias de consulta externa, los cuerpos de guardia de hospitales y policlínicos, los registros de Enfermedades de Declaración Obligatoria, los Sistemas de Información Directa, los certificados de defunción y los certificados de necropsias de Anatomía Patológica y Medicina Legal (Berdasquera, 2002)

Vigilancia activa: Es cuando el especialista ejecuta personalmente la búsqueda de la información específica objeto de la vigilancia, independientemente de que el enfermo o la persona acuda al servicio y se anote o registre el dato rutinariamente. Las fuentes de información de la vigilancia activa la constituyen las encuestas de morbilidad, investigaciones epidemiológicas de brotes epidémicos, controles de foco, los tamizajes, las encuestas socioeconómicas, entomológicas y etnográficas (Berdasquera, 2002)

Vigilancia especializada: Es la que se realiza a un problema de salud en particular, debido a compromisos internacionales o prioridades nacionales, campañas de erradicación, enfermedades transmisibles de notificación individual,

etc. Este tipo de vigilancia puede utilizar elementos de la vigilancia activa y de la vigilancia pasiva, y se caracteriza por su rápida detección, inmediata acción y prevención específica (Berdasquera, 2002)

III. 5. Sistemas de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación en distintos países

III. 5.1. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de Estados Unidos de Norteamérica

En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y la Food and Drug Administration (FDA) han puesto en marcha desde 1990 un Sistema de Reporte de Eventos Adversos a la Vacunación (VAERS), estas instituciones reciben el reporte de las sospechas de eventos adversos a la vacunación, de cualquier biológico con licencia en los Estados Unidos (CDC, 2003)

El VAERS es un sistema de vigilancia que utiliza la recolección pasiva de datos, ya que los reportes que recibe son voluntarios y enviados por aquellos que los experimentan o por personal de salud entre otros. Desafortunadamente los sistemas con vigilancia pasiva tienen muchas limitaciones, entre ellas esta el subregistro, el reporte de asociaciones temporales o diagnósticos no confirmados y la dificultad para determinar el denominador de los datos, así como la dificultad

para comparar grupos. Por todo lo anterior es casi imposible determinar asociaciones causales entre las vacunas y los eventos adversos.

La seguridad de las vacunas esta relacionada con el monitoreo de los eventos adversos y regularmente requiere confirmación a través de un estudio epidemiológico o de otro tipo (por laboratorio). Dichos reportes son enviados vía fax o correo. Actualmente se encuentra disponible vía electrónica un Sistema de Reporte que consiste en una base de datos. Los datos recabados pueden ser revisados por personal identificado y por el público accedando a una página de internet (<http://www.vaers.org/>).

Los objetivos del Sistema de Eventos Adversos Asociados a la Vacunación (VAERS) son: 1) detectar eventos adversos a la vacunación nuevos y poco frecuentes; 2) identificar un aumento en el número esperado de eventos adversos; 3) determinar los factores de riesgo del paciente para ciertos eventos adversos; 4) identificar los lotes de vacuna relacionados con el incremento de eventos adversos reportados; y 5) determinar la seguridad de nuevas vacunas con licencia (CDC, 2003)

Dentro de los resultados que se encontraron en un reporte del VAERS con información del periodo 1991-2001, publicado en el año 2003, se observó lo siguiente: se presentaron eventos adversos a la vacunación en 11.4 de cada 100,000 dosis aplicadas, los grupos de edad más afectados fueron: el grupo de

18-64 años con un porcentaje de 32.6%, el grupo de 1-6 años con 26.7% y el de menores de un año con 18.1%, el género que más reporto eventos adversos fue el femenino entre los adultos y en los niños no se observó diferencia. El evento que con mayor frecuencia se presentó fue la fiebre (25.8%), hipersensibilidad en el sitio de la punción (15.8%), exantema (11.0%), edema en el sitio de la punción (10.8%) y vasodilatación (10.8). En el 14.2% de todos los reportes se presentaron eventos adversos graves (defunciones, enfermedades peligrosas, hospitalización, prolongación de la hospitalización o discapacidad permanente). (CDC, 2003)

Como Sistema de Vigilancia Nacional de Salud Pública el VAERS es un punto clave para garantizar la seguridad de las vacunas. Los datos del VAERS son utilizados por el CDC y la FDA para responder a las necesidades del público observando la seguridad de la vacuna, ambas organizaciones han publicado y presentado los estudios de seguridad de las vacunas basados en los datos del VAERS. Los datos del VAERS también son utilizados por el Comité Consultivo en Prácticas de Inmunización y por el Comité Consultivo de Vacunas y Biológicos Asociados para evaluar posibles eventos adversos posteriores a la vacunación y desarrollar recomendaciones para tomar precauciones e identificar contraindicaciones de las vacunas. Los reportes del VAERS y los estudios basados en los reportes del VAERS durante el periodo de 1991-2001 han demostrado que las vacunas generalmente son seguras y que los eventos adversos ocurren pero raramente (CDC, 2003)

La ANR requiere que cada fabricante de biológicos con licencia reporte los eventos adversos al VAERS: si son graves, no tan graves, esperados y no esperados y todos los eventos serios e inesperados que ocurran fuera de los Estados Unidos o que sean reportados en las revistas científicas y médicas como un caso reportado o como el resultado de ensayos clínicos formales. Los datos colectados por el VAERS incluyen información referente al paciente, a la vacuna, a la administración y al evento adverso reportado. A todos los casos de eventos adversos clasificados como graves deberán darles seguimiento a través de una petición de información adicional (ej. Registros médicos y reportes de autopsias) para lograr una descripción completa del caso. Toda la información debe ser almacenada en una base de datos computarizada, para subsecuentes referencias y análisis. Todos los que reportan deben recibir por escrito un reconocimiento de la recepción de sus reportes con una petición sobre la información faltante. En suma, las cartas para obtener información sobre la recuperación de las personas con eventos adversos graves deben ser por correo a los que reportaron en los primeros 60 días y un año después de la vacunación (CDC, 2003)

III. 5.2. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de Canadá

En Canadá el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Asociados a la Vacunación (VAAESS, por sus siglas en inglés) se desarrolló para mantener la

confianza del público en las vacunas y en los Programas de Inmunizaciones, sus objetivos son: 1) identificar enfermedades poco frecuentes que pudieran ser causadas por las vacunas; 2) desarrollar estimaciones o tasas de ocurrencia de enfermedades graves posterior a las inmunizaciones por tipo de vacuna; 3) monitorear el aumento de las tasas de eventos adversos para vacunas individuales, como por lotes de vacunas; 4) proveer información oportuna, que pueda estar disponible a usuarios de las vacunas, a los trabajadores de la salud para que puedan valorar los riesgos y beneficios de las inmunizaciones y 5) identificar áreas que pudieran requerir investigación epidemiológica subsecuente (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

En el sistema canadiense la piedra angular de la vigilancia es el reporte voluntario, en el que principalmente el personal de salud del sector público (enfermeras y médicos) reportan los casos al área local, al estado y finalmente a las autoridades en salud de nivel federal, aquellos eventos que sospechan están temporalmente asociados con las inmunizaciones.

Las autoridades y en menor cantidad los productores de los biológicos, ocasionalmente otras instancias que reciben información, envían todos los reportes para ser agregados a nivel Nacional al registro de la División de Inmunizaciones de Enfermedades Infecciosas en el Laboratorio del Centro para el Control de Enfermedades en el Ministerio de Salud de Canadá (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

La forma de reporte de eventos adversos asociados a la vacunación incluye los eventos adversos citados en la literatura.

Otros eventos inusuales o severos se han solicitado y reportado, si el trabajador de la salud sospecha que pueden estar relacionados con la administración de la vacuna.

Los reportes son computarizados en una base de datos con información tanto epidemiológica como médica. Para calcular las tasas de eventos adversos, la División de Inmunizaciones obtuvo datos específicos de la vacuna a través de los fabricantes encontrando el número de dosis de biológicos distribuidos en todo el país. Esta distribución de los datos de la vacuna, se utilizan para hacer una aproximación del número actual de dosis de vacuna aplicada. Aunque debido a la variabilidad de la forma de hacer los reportes, las diferencias en varias tasas de eventos adversos, requieren cierta precaución al momento de interpretarlas. Pues aunque los datos del denominador tienen sus límites en cuanto credibilidad, son muy útiles para generar información para ser investigada. Otras estimaciones de los datos del denominador se obtendrán de las coberturas de vacunación (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

A excepción de un estado de Canadá que tiene que hacer su reporte de eventos adversos asociados a la vacunación de forma obligatoria, los demás estados lo

hacen de manera voluntaria, sin embargo no se ha encontrado evidencia de tasas más elevadas de reportes de eventos adversos a los biológicos por esta regla. Esto puede explicarse en parte a que las inmunizaciones en esta provincia se llevan a cabo por los médicos, quienes tienen una baja tasa de reporte en comparación a las enfermeras en salud pública de otras provincias (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

Además del sistema de reporte pasivo descrito con anterioridad, Canadá también tiene un Sistema de Vigilancia Activo para Eventos Adversos Serios Asociados a la Vacunación, conocido como IMPACT (Programa Activo de Monitoreo de Inmunizaciones) Vacunación Fallida y Enfermedades Infecciosas Específicas. El Sistema es operado a través de un convenio con la Sociedad Pediátrica Canadiense que incluye una red de 11 Centros Pediátricos en todo Canadá, constituido por alrededor de 2,000 camas pediátricas con aproximadamente 85,000 admisiones anualmente. Esto representa más del 80% de todas las admisiones en el país. En cada centro una enfermera monitorea y un clínico lleva a cabo la búsqueda activa basada en una revisión diaria de los registros de admisión, son asistidos por una red que incluye personal del departamento de admisión, enfermeras para el control de infecciones, neurólogos y otros médicos.

El Programa IMPACT se estableció para mejorar la Vigilancia de los Eventos Adversos Asociados a la Vacunación para corregir el retraso de los reportes y la falta de sensibilidad asociada con el sistema espontáneo, particularmente con las

reacciones más serias en los niños (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

Recientemente se estableció un Comité Consultivo multidisciplinario externo para asistir en la evaluación de los casos relacionados con eventos serios, para ayudar a identificar signos en caso de una investigación más profunda. El Laboratorio Central para el Control de Enfermedades, también contribuye con el Programa de Monitoreo de Fármacos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y actualmente es un Centro de Referencia del Programa de Vacunas. El programa de la OMS incluye casos reportados de alrededor de 47 países y esta únicamente para analizar los datos de reacciones adversas en todo el mundo (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

El Programa produce de forma regular resúmenes para sus usuarios estatales y para los fabricantes de vacunas.

A pesar de las limitaciones usuales de todos los sistemas de reporte espontáneo, el Sistema de Vigilancia de Postcomercialización de Vacunas de Canadá tiene una de las más altas tasas de reporte en todo el mundo (http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html)

III. 5.3. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de Cuba.

En este país se cuenta con un sistema de atención primaria de salud muy bien estructurado, en el que el Médico de Familia juega un papel importante. Es él, junto con la Enfermera, el máximo responsable de la ejecución del Sistema de Vigilancia de los Eventos Adversos a la Vacunación en su territorio, debiendo cumplir 3 funciones básicas (Berdasquera, 2000):

- Enfoque educativo explicando a las familias los beneficios que se derivan de cada vacuna, así como de los posibles riesgos que se pueden presentar, además de vigilar a los receptores hasta 30 días después de la vacunación.

- Cumplimiento de las normas técnicas de vacunación, exigiendo a las enfermeras el más estricto cumplimiento para disminuir los eventos adversos producidos por errores programáticos.

- Control de foco, que incluye la detección de los eventos adversos ya sea por vigilancia activa o pasiva, el registro y notificación, llenando el Modelo de Encuesta Epidemiológica de Eventos Adversos conjuntamente con el Subdirector de Higiene y Epidemiología del área y su envío al área de salud dentro de las 24 horas siguientes, definir el ingreso o no del caso de acuerdo con la intensidad del evento

y la suspensión o no de la vacuna que causó la reacción de acuerdo con el Jefe del Programa de Inmunización a nivel provincial.

El sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación de Cuba permite detectar, registrar, notificar y obtener información de las reacciones vacunales, así como su frecuencia de aparición y gravedad (Berdasquera, 2000)

III. 5.4. Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de México.

Como parte de la estrategia del Sistema de Salud de nuestro país para controlar, eliminar y/o erradicar las enfermedades evitables por vacunación, el Gobierno Federal, por conducto de la Secretaría de Salud y del Consejo Nacional de Vacunación, ha considerado diferentes aspectos con relación a la aplicación de las vacunas así como para el monitoreo y manejo de los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV) con base en lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

En nuestro país el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación se denomina Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV) con aplicación en todas las unidades médicas del Sistema

Nacional de Salud de México y con el objetivo de dar respuesta oportuna e integral a los ETAV (CONAVA, 2002)

Las instituciones y servicios de salud públicos y privados deberán notificar la presencia de Eventos Adversos Temporalmente Asociados a la Vacunación, considerados como moderados o graves. Así mismo establecerán el diagnóstico y el tratamiento inmediato, además de efectuar las acciones de control cuando éstas se requieran.

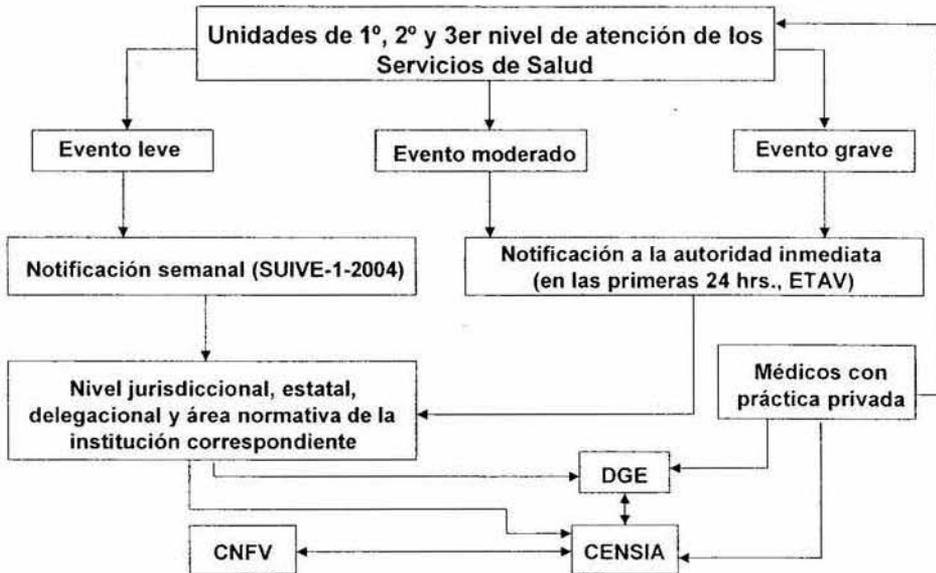
La notificación de eventos adversos, se efectuará inicialmente por la vía más expedita (teléfono, fax o correo electrónico) a las autoridades sanitarias inmediatas superiores, al momento en que se tenga conocimiento de su presencia (CONAVA, 2002)

Toda notificación se dirigirá a la Dirección General de Epidemiología de la SSA, de conformidad con las indicaciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana **NOM-017-SSA2-1994** para la Vigilancia Epidemiológica.

A continuación muestra el flujograma para la notificación de ETAV en México:

Gráfico 2

FUENTES DE INFORMACIÓN Y NOTIFICACIÓN



Fuente: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA), 2005

La Norma Oficial Mexicana **NOM-023-SSA2-1994**, para el control, eliminación y erradicación de las enfermedades evitables por vacunación, considera todas las vacunas que actualmente se aplican en el país dentro del Programa de Vacunación Universal, y también aquellas que es posible ingresen como elementos de apoyo en beneficio de la población residente en la República Mexicana.

La NOM-023-SSA2-1994 tiene como propósito asegurar la protección de toda la población susceptible, así como la de los grupos de riesgo en el país, contra las enfermedades evitables por vacunación.

Como es ya bien sabido, el objetivo de la vacunación es proteger a la población de las enfermedades inmunoprevenibles. No se debe perder de vista que estas enfermedades afectan principalmente a los niños y pueden ser muy graves. Aunque las vacunas de uso actual son seguras, no están exentas de riesgo, por lo que algunas personas experimentan, después de la vacunación, eventos que pueden variar de leves o moderados a graves.

Se debe identificar correctamente aquellos eventos causados por las vacunas, de aquellos que son resultado de algún error en la administración de éstas; y que en la mayoría de los casos, no existe ninguna relación con ellas.

Para continuar con la aceptación de las vacunas y mejorar la calidad de los Servicios de Salud, es necesario llevar a cabo una vigilancia estrecha para conocer los eventos graves relacionados a la aplicación de biológicos .

Parte de la Vigilancia de los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación en nuestro país es llevada a cabo por el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA), cuyo objetivo es reforzar el Componente de Vacunación Universal (CVU) para conseguir la inmunidad en los niños, utilizando

vacunas de calidad, sometidas a rigurosos controles de seguridad antes de distribuirse a las unidades médicas (CONAVA, 2002)

Cuando se presentan las enfermedades inmunoprevenibles tienen un fuerte impacto económico y traen como consecuencia consultas médicas, hospitalizaciones y muertes prematuras. Por lo tanto, se deben mantener coberturas altas de vacunación para reducir la transmisión (CONAVA, 2002)

El monitoreo de los ETAV se ha realizado hasta ahora de forma pasiva y actualmente se busca impulsar un monitoreo activo, que permita obtener mayor información y, en consecuencia, un mejor análisis y control de éstos.

Durante las Semanas Nacionales de Salud (SNS) podría haber un incremento real o evidente en el número de los eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV), debido a un mayor número de dosis aplicadas, pero las tasas esperadas se mantienen. Hay que considerar que durante todo el año se administran vacunas mediante el programa permanente, y ante la detección de un caso de alguna las enfermedades prevenibles por vacunación se hacen barridos vacunales. En estas circunstancias es de gran importancia la vigilancia estricta de estos casos, por lo que deben controlarse mediante un monitoreo permanente de los ETAV.

Puede ocurrir un incremento evidente en los ETAV durante las SNS debido a que:

- Un gran número de dosis de vacunas se administra en un periodo corto, y por ello un mayor número de eventos pueden ser detectados.
- Los ETAV se hacen más evidentes, tanto para el personal de salud como para la comunidad durante las SNS y se les da una mayor publicidad por los medios de comunicación, en particular cuando las vacunas son inyectables.
- Durante las SNS los rumores tienen una mayor oportunidad para propagarse y esto tiene un efecto negativo sobre el componente de la vacunación universal (CVU) posterior o durante la campaña.

III. 5.4.1. Funcionamiento del Sistema de Monitoreo de ETAV

A la fecha, el Sistema de Vigilancia de los ETAV ha operado en forma pasiva; por ello, es necesario impulsar su funcionamiento hacia un sistema de vigilancia activo, que permita mejorar el seguimiento de los eventos.

La vigilancia debe ser sencilla, flexible y rápida. La planificación incluye las siguientes acciones:

- Decidir quién tendría la responsabilidad general y ser el portavoz.
- Unificar qué reportar, cómo y a quién investigar, y quién participará en una investigación si fuera necesario.
- El personal responsable debe estar capacitado sobre cuáles eventos se esperan y cómo se deben manejar.
- Desarrollar en los estados canales rápidos de información (teléfono, fax o correo electrónico), para poder comunicarse con los responsables nacionales del monitoreo de ETAV.
- Analizar los datos rápidamente (esto no necesariamente significa un análisis complejo) y tomar las medidas apropiadas sin dilación.
- Desarrollar un esquema de pasos a seguir por el personal local y de toda la estructura operativa del Sistema Nacional de Salud.
- Proporcionar retroalimentación a la comunidad, no importando cuales hayan sido los hallazgos.
- Considerar la posibilidad de crear un Comité de Análisis de los ETAV a nivel estatal, para investigar los casos reportados que lo requieran. A nivel

nacional, ya existe en México un Comité de Expertos para el monitoreo de ETAV.

- Conocer el número de dosis y el lote de todas las vacunas y dónde se distribuyen.

Para garantizar el adecuado funcionamiento del Sistema de Monitoreo de ETAV, debe hacerse hincapié en la comunicación y en base a ella:

- Educar y concientizar a los padres o tutores del niño acerca de la vacuna que se le va a aplicar, y sobre los eventos esperados, así como respecto a la protección que se le puede brindar.
- Asegurar la coordinación interinstitucional para el manejo de la situación, involucrando a instituciones tales como: Secretaría de Salud (SSA), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF), Instituto Nacional Indigenista (INI), Secretaría de Marina (SEMAR) y Secretaría de Defensa Nacional (SEDENA).

El Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación ha elaborado sus indicadores para ser evaluado, además de la retroalimentación inmediata de casos y de los informes descriptivos de los ETAV que ellos reciben en su investigación, los trabajadores de la salud del nivel operativo deben proporcionar los resultados del monitoreo y de la evaluación tan pronto se concluyan. Si se revelan deficiencias a cierto nivel, los trabajadores de la salud de ese nivel deberán participar en la planificación de las acciones correctivas. Después de que la vigilancia del ETAV se haya tornado plenamente operativa, los responsables del área de los ETAV del nivel nacional deben presentar informes anuales sobre éstos para su difusión a todas las entidades federativas y las instituciones de salud. Tales informes pueden incluir los siguientes indicadores:

- Número de informes de ETAV recibidos trimestral o anualmente.
- Número de ETAV por clasificación clínica.
- Número de ETAV por tipo de vacuna.
- La clasificación de los casos de ETAV por la causa o asociación epidemiológica: error técnico, causal, coincidente, o desconocido.
- Tasa de ETAV graves.

IV. Planteamiento del problema

Actualmente las vacunas utilizadas en los Programas de Vacunación son seguras y efectivas, pero no del todo inocuas, pues en algunos casos se han registrado eventos adversos que pueden ocurrir posterior a su aplicación. No hay que olvidar que además de las vacunas *per se*, el proceso de inmunización es una fuente potencial para inducir eventos adversos.

Debido a que las enfermedades prevenibles por vacunación son menos aparentes, precisamente por la efectividad que han tenido los Programas de Inmunización, la población pone mayor atención a los eventos adversos relacionados a las vacunas, lo anterior es importante por que las campañas masivas de inmunización serán relacionadas con el aumento de reacciones adversas, así como de eventos coincidentales y errores técnicos relacionados con la vacunación.

El Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación debe ser efectivo para monitorear la seguridad de las vacunas y de esta forma mantener la credibilidad de la población en el Programa de Inmunizaciones.

Por lo anterior se genera la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la situación actual del Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación de México?

V. Justificación

Generalmente las vacunas son administradas a personas sanas que tienen ciertas expectativas positivas en cuanto a la seguridad de estas, sin embargo los biológicos no están exentos de producir eventos adversos, aunque se presenten con muy baja frecuencia. Desafortunadamente algunos eventos adversos asociados a la vacunación son imposibles de detectar en los ensayos clínicos prelicencia debido a su baja ocurrencia y debido a otras razones propias de las limitaciones de los estudios. Por tal motivo, la vigilancia de los eventos adversos posterior a poner en el mercado la vacuna es esencial y es la manera en que las autoridades de salud responden a las necesidades de la población de contar con vacunas seguras.

La piedra angular del monitoreo de la seguridad de las vacunas es la revisión y el análisis de la notificación de eventos adversos, para lo cual se debe contar con un Sistema de Vigilancia capaz de captar de forma oportuna y veraz información, para que los tomadores de decisiones lleven a cabo las acciones necesarias previniendo algún problema de salud en la población.

Actualmente México cuenta con un Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, sin embargo es conveniente conocer a fondo como opera para poder emitir las recomendaciones que permitan optimizar su funcionamiento.

VI. Objetivos

VI. 1. Objetivo general

Describir la situación actual del Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación de México.

VI. 2. Objetivos específicos

- ◆ Identificar el grupo de edad y el sexo con mayor porcentaje de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.
- ◆ Identificar los meses del año en que se notifican más ETAV.
- ◆ Identificar el Estado con la tasa más alta de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.
- ◆ Determinar el tipo de ETAV de acuerdo a su clasificación clínica y epidemiológica.
- ◆ Identificar la sintomatología más frecuente por biológico.

- ◆ Elaborar recomendaciones que permitan optimizar el funcionamiento del Sistema de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

VII. Hipótesis

Por definición, los estudios descriptivos conciernen y son diseñados para explicar la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales u otras. De ellos se derivan frecuentemente eventuales hipótesis de trabajo susceptibles de ser verificadas en una fase posterior.

Las hipótesis de trabajo son generadas por el investigador y no son generadas por los datos disponibles. En este sentido, un estudio descriptivo suele carecer de la validez necesaria para confirmar o rechazar una hipótesis por razones de su estructura y diseño. Por estas razones, algunos autores (Rothman & Greenland) proponen el uso del término de estudios generadores de hipótesis (*hypothesis-generating studies*), como una forma de representar la lógica circular del pensamiento epidemiológico en términos del ciclo investigativo que caracteriza a esta disciplina.

Por lo anterior, en este estudio (descriptivo), dado sus características no se establecerá una hipótesis.

VIII. Metodología

VIII. 1. Diseño del Estudio

Se realizó un estudio descriptivo.

VIII. 2. Límite temporo-espacial

Para este estudio se utilizó la información recabada por el Sistema de Vigilancia Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación en el año 2004.

VIII. 3. Criterios de Selección

Para el presente estudio se utilizaron las definiciones operacionales de ETAV descritas en el Manual de Procedimientos Técnicos de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, elaborado por el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA)

VIII. 3.1. Criterio de inclusión

- Caso de ETAV notificado al Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

VIII. 3.2. Criterio de exclusión

- Casos en quienes se haya demostrado que la sintomatología presentada fue ocasionada por una causa diferente a la vacunación.

VIII. 3.3. Criterio de eliminación

- Casos en cuyo estudio clínico-epidemiológico la información sea ilegible.

VIII. 4. Universo de estudio

En el estudio se incluyó la información generada durante el año 2004 a través del Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación que las 25 Entidades Federativas de las 32 que integran los Estados Unidos Mexicanos, notificaron, obteniéndose un total de 185 registros.

Las otras 7 entidades restantes se excluyeron debido a que no reportaron Eventos Adversos a la Vacunación en ese año.

VIII. 5. Variables

Las variables utilizadas para la realización de este estudio son las siguientes:

1. Edad
2. Sexo
3. Entidad Federativa
4. Institución notificante
5. Evento Adverso a la Vacunación
6. Signos y Síntomas: Fiebre, reacción local, adenopatías, absceso, linfadenitis, BCGítis, parálisis, exantema, crisis convulsivas, llanto, anafilaxia, encefalitis, artritis, artralgias, ataque al estado general, postración y descompensación metabólica.
7. Vacunas: BCG, Sabin, pentavalente, SRP, DPT, SR, TD, HB, antiinfluenza, antineumocócica y hexavalente.
8. Clasificación de ETAV
9. Fecha de inicio del ETAV y notificación al CENSIA.

VIII. 5.1. Operacionalización de las variables

Nombre de la variable: Edad.

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido desde el momento en que nació.

Definición operacional: Edad cronológica al momento de presentar el ETAV.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Categoría: Años cumplidos al momento de la realización del estudio clínico-epidemiológico.

Nombre de la variable: Sexo.

Definición conceptual: Condición orgánica que permite distinguir al hombre de la mujer.

Definición operacional: Características fenotípicas que permiten distinguir a un hombre de una mujer.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: Femenino o masculino.

Nombre de la variable: Entidad Federativa.

Definición conceptual: Estados que conforman un país.

Definición operacional: Cada uno de los estados que conforman los Estados Unidos Mexicanos.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: Nombre de la Entidad Federativa de los Estados Unidos Mexicanos.

Nombre de la variable: Institución notificante.

Definición conceptual: Establecimiento público en el cual se proporciona un servicio médico.

Definición operacional: Aquella institución que reportó al CENSIA, a la COFEPRIS o a la DGE un Evento Adverso a la Vacunación.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Categoría: Sí notificó, No notificó.

Nombre de la variable: Evento Adverso a la Vacunación.

Definición conceptual: Un Evento Adverso a la Vacunación son las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días siguientes a la administración de una o más vacunas, y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.

Definición operacional: Sucesos que influyen de manera negativa, afectando la salud del individuo que ha recibido una vacuna. Estos eventos pueden no ser debidos a la vacuna, pero pueden ser atribuidos a la misma. Pueden presentarse en un período de tiempo posterior a la vacunación, por lo que se asocian temporalmente, haciéndose necesaria una investigación que demuestre si en realidad el evento observado fue causado o no por la vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: 1) Presentó

2) No presentó

Nombre de la variable: Fiebre

Definición conceptual: Elevación de la temperatura corporal por arriba de 37.5°C

Definición operacional: De acuerdo a lo que el estudio clínico-epidemiológico o la persona que notifica refiriera.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Reacción local

Definición conceptual: Proceso inflamatorio que puede ocurrir en el sitio donde se aplicó un biológico.

Definición operacional: Dolor, rubor, calor y/o aumento de volumen en el sitio de aplicación de la vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Adenopatias.

Definición conceptual: Aumento del tamaño de un ganglio linfático.

Definición operacional: Crecimiento de un ganglio posterior a la aplicación de algún biológico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Si

2) No

Nombre de la variable: Absceso.

Definición conceptual: Acumulación localizada de pus en cualquier parte del cuerpo, causada por una infección.

Definición operacional: Proceso infeccioso localizado, en el sitio de aplicación de una vacuna, posterior al a aplicación de la misma.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Linfadenitis.

Definición conceptual: Infección de los ganglios linfáticos.

Definición operacional: Infección de ganglios linfáticos asociada a la aplicación de una vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: BCGitis.

Definición conceptual: Infección diseminada del agente infeccioso *Mycobacterium tuberculosis*.

Definición operacional: Tuberculosis diseminada asociada a la aplicación de la vacuna BCG.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí
2) No

Nombre de la variable: Parálisis.

Definición conceptual: Debilidad muscular en extremidades, afectando en ocasiones a los músculos de la respiración y/o a las estructuras anatómicas dependientes del tronco del encéfalo.

Definición operacional: Pérdida de la fuerza muscular de las extremidades relacionada con la aplicación de algún biológico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí
2) No

Nombre de la variable: Exantema.

Definición conceptual: Erupción cutánea de la piel o de las mucosas.

Definición operacional: Presencia de exantema posterior a la aplicación de una inmunización.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Crisis convulsivas.

Definición conceptual: Contracciones musculares cíclicas, que pueden presentarse en forma de convulsiones parciales o generales.

Definición operacional: Se refiere al caso en el que el estudio clínico-epidemiológico de ETAV se especifique que el paciente haya presentado crisis convulsivas posterior a la aplicación de algún biológico.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Llanto.

Definición conceptual: Efusión de lágrimas acompañada generalmente de lamentos y sollozos.

Definición operacional: Que se refiera llanto constante o a gritos luego de la aplicación de una vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Anafilaxia.

Definición conceptual: Reacción alérgica potencialmente mortal.

Definición operacional: Que en el estudio clínico-epidemiológico se refiera el hecho de haber presentado una reacción anafiláctica posterior a la aplicación de una vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Encefalitis.

Definición conceptual: Inflamación del cerebro generalmente secundaria a infecciones.

Definición operacional: Antecedente de haber presentado encefalitis relacionada con alguna inmunización.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Artritis.

Definición conceptual: Afección de las articulaciones que se refiere a la inflamación de éstas que provoca dolor, inflamación y rigidez.

Definición operacional: Presencia de artritis asociada la vacunación.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Artralgias.

Definición conceptual: Dolor en las articulaciones.

Definición operacional: Que se refiera el antecedente de las articulaciones secundario a la vacunación.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Ataque al estado general.

Definición conceptual: Malestar general caracterizado por astenia y/o adinamia, hiporexia, etc.

Definición operacional: Antecedente de malestar general asociado a la aplicación de alguna vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Postración

Definición conceptual: Debilidad extrema.

Definición operacional: Antecedente de postración luego de la vacunación.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Descompensación metabólica.

Definición conceptual: Desequilibrio de la actividad metabólica normal del organismo.

Definición operacional: Que se refiera en el expediente del paciente el antecedente de haber presentado descompensación metabólica posterior a la aplicación de una inmunización.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna BCG.

Definición conceptual: Vacuna de bacilos vivos atenuados de *Mycobacterium bovis*, elaborada con cultivo desecado de bacilos de Calmette-Guérin.

Definición operacional: Antecedente de aplicación de vacuna antituberculosa.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna Sabin.

Definición conceptual: Vacuna oral de poliovirus atenuados preparada con los tres virus atenuados de la poliomiélitis (1, 2 y 3)

Definición operacional: Antecedente de aplicación de la vacuna contra la poliomiélitis.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna pentavalente

Definición conceptual: Preparación que contiene bacterias muertas de *Bordetella pertussis*, además de los toxoides tetánico y diftérico, antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB). En frasco ampola separado se presenta la vacuna Hib de polisacárido capsular (poli-ribosilribitol-fosfato o PRP) de *Haemophilus influenzae* del tipo b conjugado a una proteína acarreadora.

Definición operacional: Que se refiera la aplicación de la vacuna pentavalente.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna SRP.

Definición conceptual: Vacuna de virus atenuados, conocida como triple viral, y protege contra sarampión, rubéola y parotiditis.

Definición operacional: Que el paciente con ETAV refiera el antecedente de vacunación con SRP.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Categoría: 1) Sí
2) No

Nombre de la variable: Vacuna DPT.

Definición conceptual: Vacuna compuesta de bacterias muertas de *Bordetella pertussis*; además de los toxoides tetánico y diftérico.

Definición operacional: Que se refiera por el paciente o en el estudio clínico-epidemiológico la aplicación de la vacuna DPT.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí
2) No

Nombre de la variable: Vacuna SR.

Definición conceptual: Producto biológico elaborado con virus vivos atenuados de sarampión y rubéola.

Definición operacional: Antecedente de aplicación de la vacuna SR.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí
2) No

Nombre de la variable: Vacuna Td.

Definición conceptual: Vacuna elaborada con una cepa toxigénica de *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*.

Definición operacional: Antecedente de aplicación de vacuna Td.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna HB

Definición conceptual: Vacuna que se obtiene mediante el cultivo en células de levadura del gen correspondiente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, en su elaboración no se utilizan sustancias de origen humano.

Definición operacional: Que se refiera por el paciente haber sido inmunizado con la vacuna contra la hepatitis B.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna antiinfluenza.

Definición conceptual: Vacuna que contiene comúnmente dos subtipos de virus de influenza: A y B, constituida por virus completos o fraccionados.

Definición operacional: Antecedente de ETAV posterior a la aplicación de vacuna antiinfluenza.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna antineumocócica.

Definición conceptual: Biológico que contiene polisacáridos neumocócicos purificados de *Streptococcus pneumoniae*, 25mcg de cada polisacárido de 23 serotipos diferentes.

Definición operacional: Aplicación de vacuna antineumocócica.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Vacuna hexavalente.

Definición conceptual: Vacuna que combina seis en una sola: antidifteria, antitosferina acelular, antitetánica, antihepatitis b, antipoliomielítica inactivada tipo Salk y anti *Haemophilus influenzae* tipo b.

Definición operacional: Antecedente de aplicación de la vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Categoría: 1) Sí

2) No

Nombre de la variable: Expediente completo.

Definición conceptual: Formato interinstitucional de notificación inmediata de ETAV (ETAV-1) y formato interinstitucional de estudio y seguimiento de los ETAV (ETAV-2).

Definición operacional: Que la notificación de los ETAV se haga en los formatos correspondientes, además estar llenados en su totalidad.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: 1) Sí

2) No

3) Sin información.

Nombre de la variable: Clasificación de ETAV.

Definición conceptual: De acuerdo a su expresión clínica:

- a) Leves: manifestaciones clínicas locales o sistémicas que se tratan ambulatoriamente.
- b) Moderado: manifestaciones clínicas que requieren hospitalización pero no ponen en riesgo la vida o cuyas secuelas no afectan la capacidad funcional.
- c) Grave, manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente o cuyas secuelas afectan la capacidad funcional u ocasionan la muerte.

Por asociación epidemiológica:

- d) Causales: Evento ocasionado por la administración de una vacuna y que requiere ser demostrado por hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.
- e) Coincidentes: Incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna.
- f) Por errores técnicos: Incidentes médicos que fueron causados por errores en el transporte, almacenamiento, manejo o administración de la vacuna.
- g) Desconocido: Cuando no se conoce la causa.

Definición operacional: De acuerdo a su expresión clínica:

- a) Leves: manifestaciones clínicas locales o sistémicas cuyo manejo no requiera llevarse a cabo en un hospital.
- b) Moderado: manifestaciones clínicas que requieren hospitalización pero no ponen en riesgo la vida y que no dejen secuelas.
- c) Grave: manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente, que dejen secuelas y/o ocasionan la muerte.

Por asociación epidemiológica:

- d) Causales: Evento ocasionado por la administración de una vacuna y que requiere ser demostrado por hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.
- e) Coincidentes: Incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna.

- f) Por errores técnicos: Incidentes causados por errores en el transporte, almacenamiento, manejo o administración de la vacuna.
- d) Desconocido: Cuando no se sabe la causa.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Categoría: Número de eventos ocurridos por estado, grupo de edad, sexo, de acuerdo a la clasificación clínica y epidemiológica.

Nombre de la variable: Periodo entre la fecha de inicio del ETAV y la notificación al CENSIA.

Definición conceptual: Periodo que transcurre entre que el paciente comenzó con la sintomatología (fecha de inicio del ETAV) y la notificación al CENSIA del ETAV.

Definición operacional: Periodo que se establece entre el inicio de la sintomatología de la reacción al biológico y la fecha en que se notificó al CENSIA el evento.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Categoría: Meses que transcurrieron entre el inicio de la sintomatología y la notificación.

VIII. 6. Fuentes de información

Como fuente de datos para la realización de este estudio se utilizó:

1. Base de datos de los Eventos Adversos Asociados a la Vacunación notificados por diferentes Entidades Federativas de la República Mexicana durante el año 2004, siendo facilitada por el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia (CENSIA)

2. Estudios clínico-epidemiológicos para la notificación de casos de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación proporcionados por el CENSIA. (ver anexo 1 y 2)

3. Base de datos de dosis de vacunas aplicadas del Sistema de Información en Salud (SIS), obtenida a través del Departamento de Informática del CENSIA.

4. Se recurrió a la base de datos del Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED) para el cálculo de tasa de mortalidad y letalidad, sin embargo, de las 4 muertes que fueron notificadas en el año 2004, de acuerdo con la codificación de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, en su décima edición (CIE-10) correspondiente a eventos adversos de otras vacunas o sustancias biológicas no especificadas (Y59.9), éstas se rectificaron como factores no especificados (X59.9) siendo descartadas como ETAV.

VIII. 7. Plan de Análisis:

VIII. 7.1. Obtención de la información

La información sobre casos de ETAV y las dosis de vacuna aplicada fueron proporcionadas por el CENSIA.

VIII. 8. Análisis descriptivo

Se utilizó el programa de cómputo Excel para Office 2000, para la captura de la información, la realización de gráficos y cuadros. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico Epi Info V 6.04.

Se calcularon frecuencias simples, porcentajes y tasas a través de los casos de ETAV detectados por el sistema de monitoreo.

Finalmente se elaboraron cuadros y gráficos.

IX. Consideraciones Éticas

Debido a que el presente estudio es de tipo observacional y descriptivo no se puso en riesgo ni la vida ni la integridad de los pacientes, por lo tanto no se considera que haya habido implicaciones éticas en esta investigación.

El Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación utiliza un censo nominal que guarda la confidencialidad de los pacientes, de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana **NOM-017-SSA2-1994** para la Vigilancia Epidemiológica.

X. Resultados

De las 82,649,952 dosis de biológico aplicadas en el 2004 en nuestro país, se reportaron 185 ETAV, no registrándose ninguna defunción asociada a Eventos Adversos a la Vacunación.

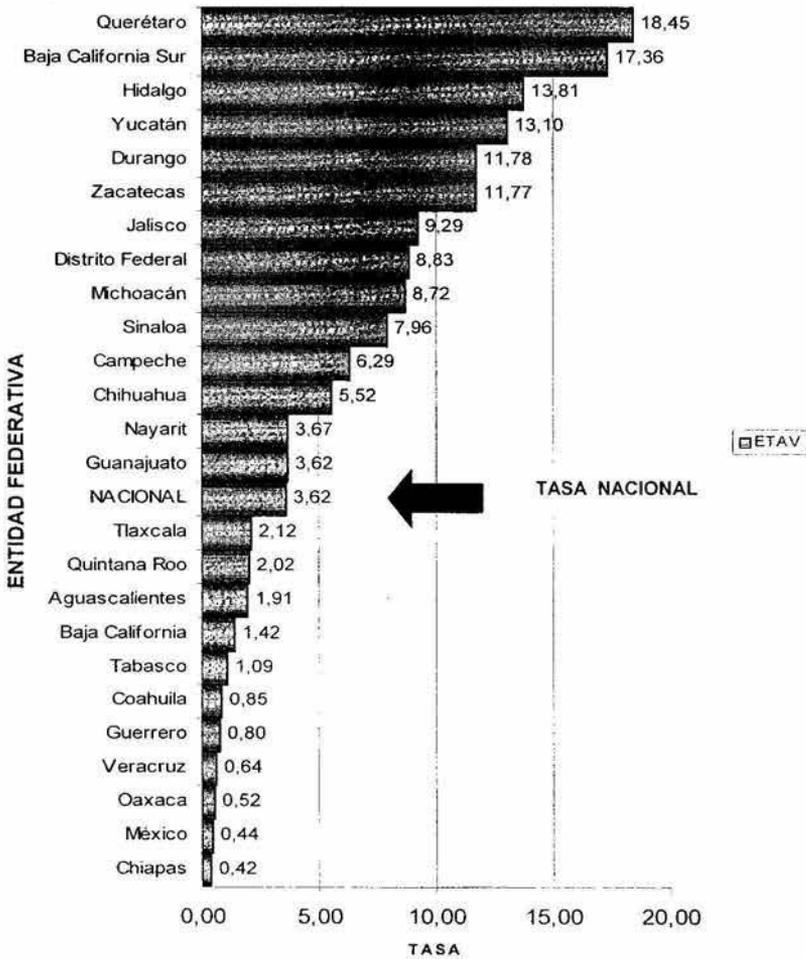
Por otro lado, en relación con los resultados obtenidos durante el estudio y con las características propias de nuestra población se identificó una tasa de 3.62 ETAV por 1,000,000 de dosis aplicadas, en comparación con el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación (VAERS) de E.U.A., en donde se reportó una tasa de 11.4 eventos adversos a la vacunación por 100,000 dosis aplicadas en un periodo de 10 años, lo que equivale a 11.4 eventos adversos por millón de dosis aplicadas en un año, encontrando una razón de 3:1 eventos adversos a la vacunación en Estados Unidos de Norteamérica con respecto a México

De las 32 Entidades Federativas que integran los Estados Unidos Mexicanos durante el periodo de estudio, sólo 25 notificaron ETAV, encontrando a Querétaro como el estado con la tasa más alta en nuestro país, 18.45 por millón de dosis aplicadas, seguido de Baja California Sur con 17.36 casos por millón de dosis aplicadas e Hidalgo con 13.81 ETAV por cada millón de dosis aplicadas. En el polo opuesto encontramos al estado de Chiapas con la menor tasa de Eventos Adversos a la Vacunación, 0.42 por millón de dosis aplicadas, el Estado de México con 0.44 ETAV por cada millón de dosis aplicadas y Oaxaca con una tasa

de 0.52 Eventos Adversos a la Vacunación por millón de dosis aplicadas (ver gráfico 3)

Gráfico 3.

TASA DE ETAV OCURRIDOS EN MEXICO DURANTE EL AÑO 2004.

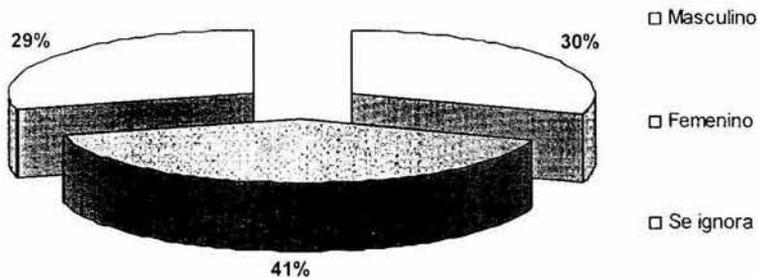


* Tasa por 1,000,000 de dosis aplicadas
Fuente: SSA/DGE/CENSA

Dentro de los hallazgos encontrados durante el análisis realizado sobre la información de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación se encontró que la mayor parte de los registros que se tenían eran pertenecientes al sexo femenino representando el 41% de ellos, el 30% correspondió al sexo masculino y en el 29% restante se ignoraba el sexo de los pacientes. Se encontró una razón de 1.3:1 ETAV en el sexo femenino con respecto al sexo masculino, lo que a simple vista nos hace pensar que no existe predominio de los ETAV por sexo. (gráfico 4)

Gráfico 4.

**DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV DE
ACUERDO AL SEXO MAS AFECTADO. MÉXICO, 2004**



FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

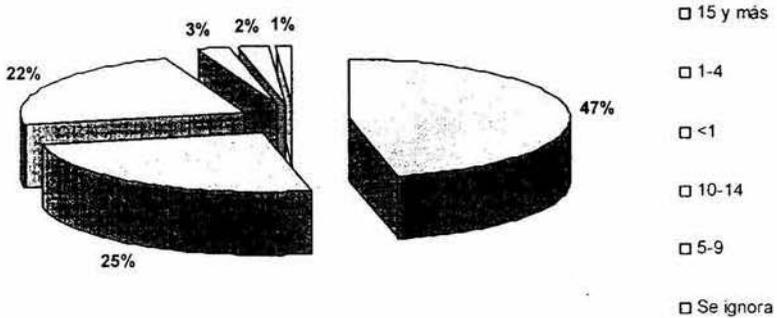
Para el análisis del grupo de edad más afectado por los ETAV se decidió conformar 6 rangos (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15 y más años e ignorados).

Al comparar los grupos de edad, de acuerdo al porcentaje de ETAV observado entre el VAERS y el Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, se pudo apreciar que en el primero, el grupo más afectado fue el de 18-64 años representando el 32% de los casos, algo similar a lo ocurrido en México, en donde dicho grupo fue el de 15 años y más con el 47%. En el año 2004 nuestro país se vio afectado por un brote de sarampión, lo que condicionó la mayor aplicación de SR y cuyo grupo blanco fueron las personas de 13-39 años de edad, pues se detectó que este grupo estaba desprotegido por no contar con un refuerzo de SR, teniendo como consecuencia el aumento ETAV por este biológico y por lo que podría sobre estimarse este hecho; el segundo grupo más afectado en E.U.A. fue el grupo de 1-6 años en el 27% de los casos, muy parecido a lo encontrado en nuestro estudio, en donde el segundo lugar lo ocupó el grupo de 1-4 años con el 25%; los menores de un año ocuparon el tercer sitio en ambos países, en E.U.A. el 18% y en México el 22%.

En México en el 5% restante se ubicaron los grupos de edad de 10-14 y 5-9 con el 3 y 2% respectivamente, este bajo porcentaje de ETAV pudo deberse a que los grupos extremos de edad son los blanco para la aplicación de varias vacunas. Sólo en el 1% de los casos se desconocía la edad de los pacientes. (gráfico 5)

Gráfico 5.

**DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR GRUPO DE EDAD.
MÉXICO, 2004**



FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Debido a que solo se contaba con información de las dosis aplicadas en el grupo de menores de un año y de 1-4, solo en estos grupos se calcularon tasas, encontrando lo siguiente: a nivel nacional se observó una tasa mayor en el grupo de menores de un año, 12.02 ETAV por millón de dosis aplicadas, en el caso del grupo de 1-4 la tasa fue de 5.18 eventos por cada millón de dosis aplicadas. Conviene mencionar que los menores de un año son el grupo al que mayor dosis

de biológico se aplica en comparación al de 1-4 años de edad y probablemente a esto se deba que el primero presente una mayor tasa de ETAV. (ver tabla 4)

Querétaro en los <1 año presentó una tasa de 159.17 casos de ETAV por millón de dosis aplicadas, lo anterior puede hacer pensar que existe un serio problema en esta Entidad, pero también puede significar que es una Entidad que continuamente esta notificando eventos, por lo que se debe tener cuidado al interpretar los resultados; la mayoría de los ETAV reportados por esta Entidad se presentaron en este grupo de edad y fueron debidos a la BCG, específicamente a eventos leves. Campeche y Yucatán presentaron también tasas elevadas, de 80.40 y 72.47 por millón de dosis aplicadas respectivamente, en el caso de Yucatán la mayoría de lo eventos fueron errores técnicos. Las tres Entidades Federativas con la tasa más baja fueron Oaxaca, Jalisco y el Estado de México con 7.78, 7.12 y 1.45 ETAV por millón de dosis aplicadas, respectivamente. Coahuila, Chiapas, Chihuahua, Guerrero, Quintana Roo, Tabasco, Tlaxcala y Zacatecas, no notificaron ETAV en este grupo de edad, esto no hace pensar en el subregistro. (ver tabla 4)

En el grupo de 1-4, la tasa de Eventos Adversos a la Vacunación más alta fue la de Sinaloa con 33.94 casos por millón de dosis aplicadas y la mayoría se debió a la vacuna DPT. Durango y Querétaro presentaron una tasa de 24.38 y 24.23 eventos por millón de dosis aplicadas; Guanajuato, Guerrero y el Estado de

México presentaron las tasas más bajas por millón de dosis aplicadas en el grupo de 1-4 años: 5.18, 1.73 y 1 respectivamente. (ver tabla 4)

Tabla 4.
Tasa de ETAV en menores de 5 años. México, 2004

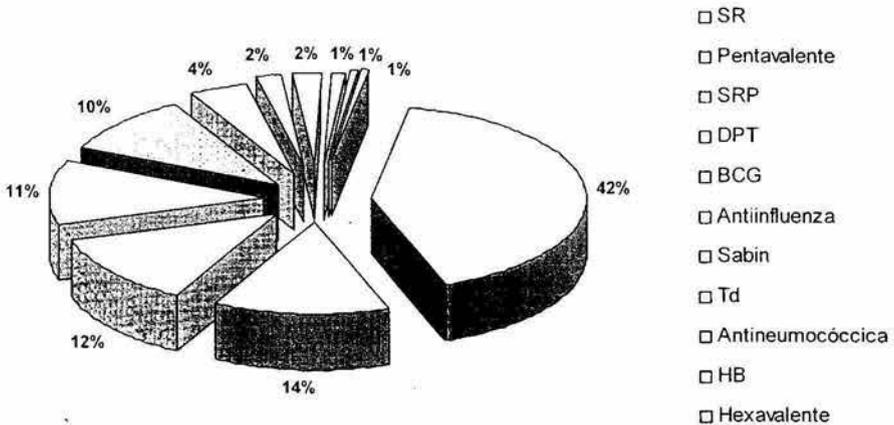
Entidad Federativa	Tasa < 1	Tasa 1-4
Qro	159,17	24,23
Camp	80,40	0,00
Yuc	72,47	7,15
BCS	62,87	0,00
Dgo	38,64	24,38
Ags	28,89	0,00
BC	23,89	0,00
Nay	19,68	9,58
DF	17,17	9,04
Hgo	16,85	0,00
Gto	14,17	5,18
Mich	13,90	10,60
Ver	10,43	0,00
Sin	9,34	33,94
Oax	7,78	0,00
Jal	7,12	11,04
Méx	1,45	1,00
Coah	0,00	0,00
Chis	0,00	0,00
Chih	0,00	14,20
Gro	0,00	1,73
Qroo	0,00	0,00
Tab	0,00	0,00
Tlax	0,00	0,00
Zac	0,00	7,72
Total	12,02	5,18

* Tasa por 1,000,000 de dosis aplicadas
FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de
Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

El gráfico 6 muestra que casi la mitad de los ETAV (42%) fueron consecuencia de la aplicación de la vacuna SR, seguida de la vacuna pentavalente con el 14% y en tercer lugar la vacuna triple viral o SRP causando el 12% de los ETAV notificados. De acuerdo con datos de la OPS las vacunas que tienen el más elevado porcentaje de eventos leves, son la pentavalente y la DPT, que presentan más del 50% de los ETAV, sin embargo en este estudio, la SR tuvo el porcentaje más elevado debido a la contingencia (brote sarampión) presentada en el 2004 en nuestro país (ya comentada anteriormente). Por el contrario los porcentajes más bajos se debieron a la vacuna antineumocócica con el 2% de los reportes y con el 1% las vacunas hexavalente y antihepatitis B.

Gráfico 6.

**DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR TIPO DE BIOLÓGICO.
MEXICO, 2004**



FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Al realizar un análisis más minucioso y calcular tasas, se encontró lo siguiente: los biológicos con las tasas más elevadas de ETAV fueron: BCG con una tasa de 7.99 eventos adversos a la vacuna por millón de dosis aplicadas, luego tenemos a la DPT con 4.49 eventos por millón de dosis aplicadas y la SR con 4.26 casos por cada millón de dosis aplicadas. Por otro lado los biológicos con tasas más bajas fue en primer lugar Sabin con 0.14 eventos por millón de dosis aplicadas, seguida de la vacuna Antihepatitis B con 1.99 ETAV por millón de dosis aplicadas y la Pentavalente con 3.66 casos por cada millón de dosis aplicadas. (tabla 5)

Con lo anterior podemos sugerir que aún cuando se aplican millones de dosis de biológico, la tasa de eventos adversos a las vacunas es muy baja, esto nos habla de que en general las vacunas son muy seguras.

Tabla 5.
Tasa de Eventos Asociados a la Vacunación
de acuerdo a cada biológico. México, 2004.

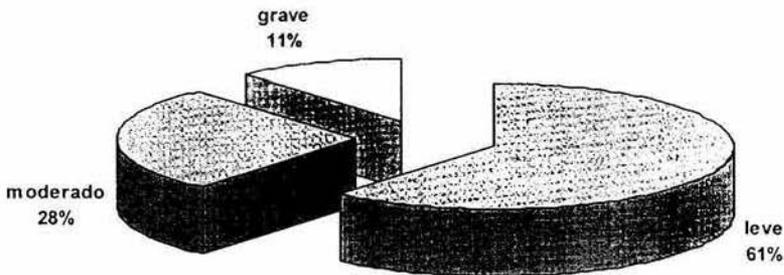
Biológico	Dosis de biológicos aplicados	ETAV	Tasa
<i>BCG</i>	2.378.523	19	7,99
<i>DPT</i>	4.676.454	21	4,49
<i>SR</i>	18.081.774	77	4,26
<i>SRP</i>	5.820.690	23	3,95
<i>Pentavalente</i>	6.831.124	25	3,66
<i>Antihepatitis B</i>	501.618	1	1,99
<i>Sabin</i>	28.861.757	4	0,14
Total	82.649.952	170	2,06

* Tasa por 1,000,000 de dosis aplicadas
FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

De acuerdo a la clasificación clínica, en el gráfico 7 podemos observar que más de la mitad (61%) de los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, fueron clasificados en la categoría de leves (de acuerdo a lo encontrado en la literatura, OPS), en segundo lugar se identificaron los moderados con el 28% y de los graves sólo se reportaron 11%.

Gráfico 7.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV DE ACUERDO A SU CLASIFICACIÓN CLÍNICA. MÉXICO, 2004

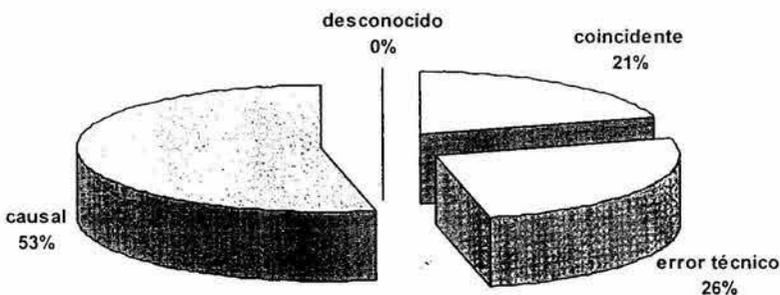


FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Como lo muestra el gráfico 8, de acuerdo a la clasificación epidemiológica, de los Eventos Adversos a la Vacunación de nuestro país el 53% de éstos fueron causales, el 26% se debió a errores técnicos y el 21% se relacionó con eventos coincidentes, cabe mencionar que ningún evento se clasificó como desconocido. Con lo anterior vale la pena resaltar que una gran proporción de los ETAV presentados se pudo prevenir, este es el caso de los errores técnicos secundarios a la aplicación de los biológicos, pues si se logran aplicar estrategias tendientes a abatir los errores en la aplicación del biológico, lograremos disminuir los porcentajes de esta categoría y favoreceremos la confianza de la población en las vacunas.

Gráfico 8.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV DE ACUERDO A SU CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA. MÉXICO, 2004



FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Del total de los errores técnicos se identificó que el 50% (15 casos) se debieron a la aplicación de SR a mujeres embarazadas o que se embarazaron antes de los 3 meses recomendados posterior a la aplicación de la vacuna, en el 33% (10 casos) se aplicó una dosis mayor de biológico y en el 16.7% (5 casos) se aplicó una vacuna diferente a la requerida. (ver tabla 6)

La gran proporción de errores técnicos relacionados con la aplicación de vacuna SR a embarazadas o que se embarazaron posterior a la vacunación, tiene dos posibilidades: que el personal de salud que aplica el biológico no pregunte los antecedentes de la paciente o que la paciente no siga las instrucciones, en el segundo caso no sería imputable al personal de salud.

Tabla 6.

Errores técnicos más frecuentes por biológico aplicado. México, 2004.

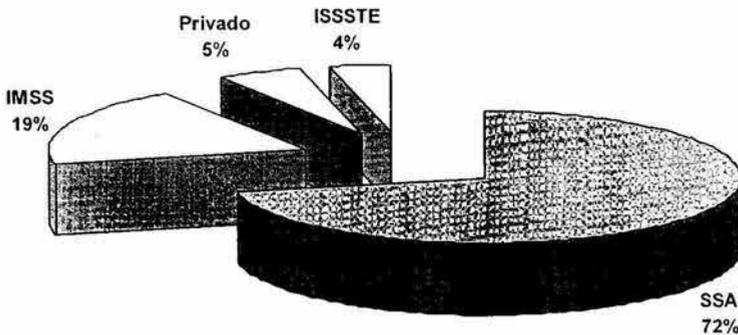
Vacuna	Megadosis	Seguimiento embarazo por aplicación de biológico	Aplicación de otro biológico
BCG	1	0	1
Sabin	0	0	0
Pentavalente	0	0	0
SRP	0	0	3
DPT	0	0	0
SR	8	15	1
Td	0	0	0
HB	0	0	0
Antiinfluenza	1	0	0
Antineumocóccico	0	0	0
Hexavalente	0	0	0
Total	10	15	5

FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

En el gráfico 9 podemos observar que casi la tercera parte de los eventos fueron notificados a través de la Secretaría de Salud (SSA) con el 72%, seguida por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con el 19%, a pesar de que esta última institución aplica gran cantidad de biológico, notificó un porcentaje bajo de ETAV. El restante 9% fue notificado por médicos privados y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) contribuyendo con el 5% y 4% respectivamente.

Gráfico 9.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR INSTITUCIÓN NOTIFICANTE. MÉXICO, 2004



FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

A pesar de que no se contaba con datos que nos permitieran comparar los ETAV de acuerdo a su clasificación clínica, se observó que el síntoma más frecuente en nuestro estudio fue la fiebre, la cual se presentó en el 44% de los casos, mientras que en E.U.A. únicamente en el 26%; el segundo ETAV más frecuente en México fue el exantema en el 24% de los casos, mientras que en E.U.A. fue la hipersensibilidad en el sitio de la punción en el 16% de los eventos, en tercer lugar en nuestro país se colocó la reacción local en el 21% de las notificaciones, mientras que en E.U.A. fue el exantema en el 11% de los casos, podemos observar que a pesar de reportar porcentajes diferentes en ambos países, el síntoma más frecuente fue la fiebre.

Cabe mencionar que el exantema no es un ETAV que se presente comúnmente según los reportes de la literatura, sin embargo, que en nuestro país se haya presentado como el signo de mayor ocurrencia puede explicarse al brote de sarampión del 2004, pues se vacunó de forma masiva con SR y por ello pareciera haber un aumento de este ETAV.

Los eventos menos frecuentes fueron: el absceso, la encefalitis y la anafilaxia con el 4.86%, 4.32% y el 2.70% respectivamente. (tabla 7)

Tabla 7.

Distribución porcentual de los eventos más frecuentes secundarios a la vacunación. México, 2004.

Signo o síntoma	Frecuencia	%
Fiebre	76	41,08
Exantema	44	23,78
Reacción local	39	21,08
Adenopatías	30	16,22
Convulsiones	19	10,27
Llanto	11	5,95
Absceso	8	4,32
Anafilaxia	9	4,86
Encefalitis	5	2,70

FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Al hacer el análisis de acuerdo al laboratorio de procedencia de las vacunas, en el gráfico 10 podemos observar que la mitad de los ETAV reportados fueron de biológicos provenientes del laboratorio Serum Institute of India de los cuales el 70% eran SR y SRP (56% y 14% respectivamente), el resto fue de vacuna antituberculosa (16%) y pentavalente (14%).

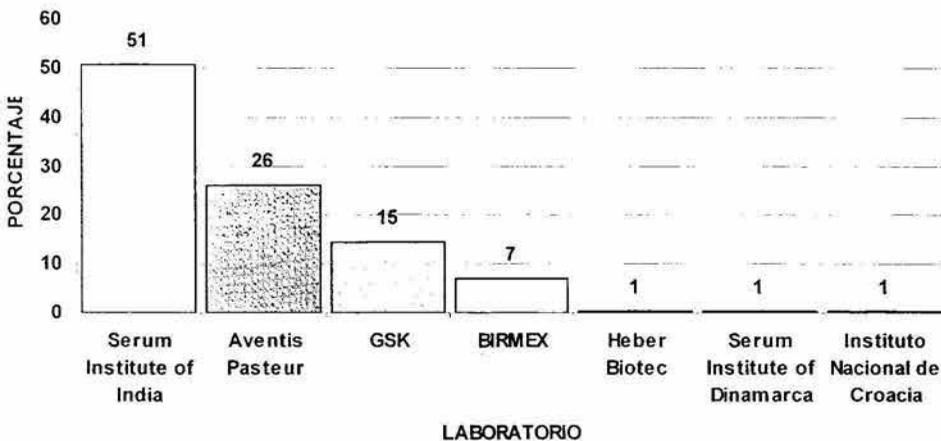
Aventis Pasteur fue el segundo laboratorio que se relacionó con mayor número de Eventos Adversos a la Vacunación con un 26% de los casos, en donde la gran mayoría de los ETAV fueron secundarios a la vacuna SR (57%).

En el caso de GSK se reportaron 15% de ETAV relacionados con biológicos manufacturados por dicho laboratorio, en cuyo caso el 93% de los eventos corresponden a la vacuna pentavalente.

En el 10% restante contribuyen 4 laboratorios: BIRMEX 7%, Heber Biotec: 1%, Serum Institute of Dinamarca 1% y el Instituto Nacional de Croacia 1%, en donde no se encontró predominio de algún biológico. (gráfico 10)

Gráfico 10.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV Y LABORATORIO QUE ELABORÓ LAS VACUNAS. MÉXICO, 2004



FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

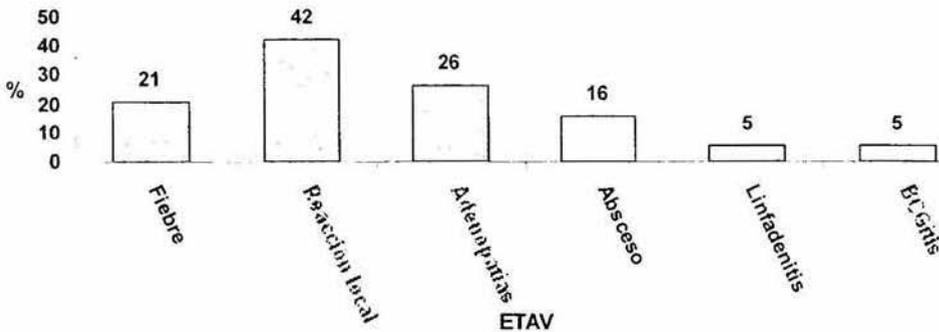
A continuación se presentan los signos y síntomas más frecuentes por cada biológico de acuerdo a lo observado en la información obtenida por el Sistema de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación:

BCG

En el caso de la vacuna BCG el ETAV más frecuente fue la reacción local en 42% de los casos, según la OPS este signo tiene una ocurrencia elevada pero no menciona cifras exactas; luego le siguen las adenopatías en 26% y en 21% la fiebre; los síntomas menos frecuentes fueron absceso en el sitio de la vacunación en 16%; la linfadenitis y BCGitis en 5% cada uno. (ver gráfico 11)

Gráfico 11.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR APLICACIÓN BCG.
MÉXICO, 2004



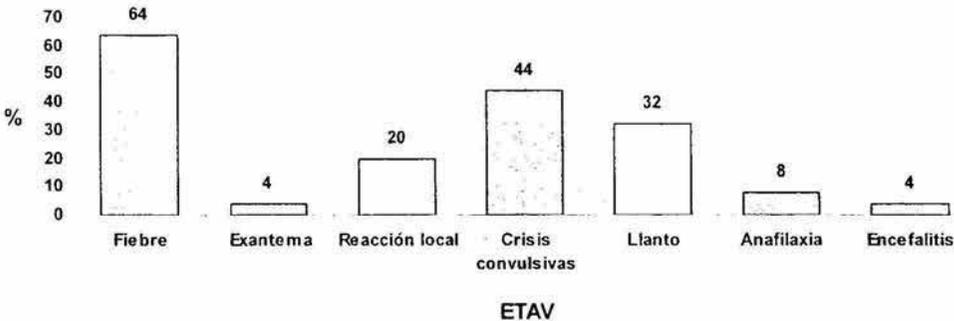
FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Pentavalente

El gráfico 12 muestra que el signo más frecuente posterior a la aplicación de la vacuna pentavalente fue la fiebre en 64% de los casos, seguido de crisis convulsivas en 44% y el 32% de los pacientes presentaron llanto, 5% reacción local después de la aplicación de la vacuna, encefalitis y exantema se presentaron en un 4% en cada caso. De acuerdo a lo referido por la OPS, la fiebre puede presentarse en más del 50% de los casos, esto coincide con lo encontrado en este estudio.

Gráfico 12.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR APLICACIÓN DE LA PENTAVALENTE. MÉXICO, 2004



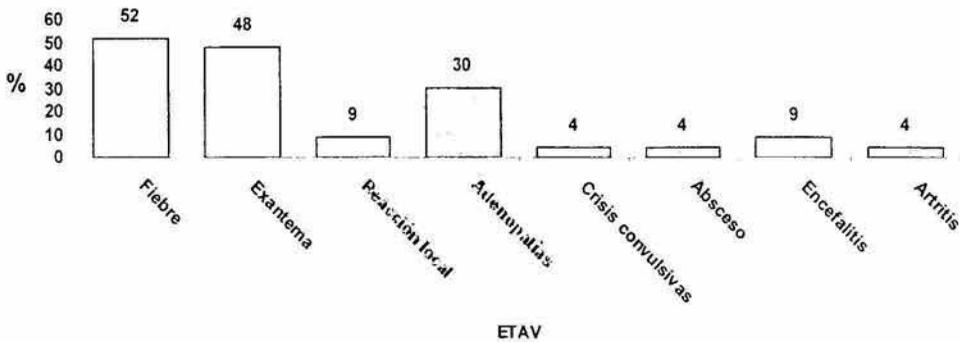
FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

DPT

En relación a la vacuna DPT, el gráfico 13 muestra que el ETAV más frecuente fue la fiebre en un 52% de los casos, la reacción local en 48% de los eventos, llanto y crisis convulsivas en el 14%. Se presentó anafilaxia y encefalitis en 10% de los casos reportados, así como absceso en el sitio de la aplicación del biológico en 5%. La OPS ha observado que tanto la reacción local y la fiebre se presentan en más del 50% de las personas vacunadas con este biológico.

Gráfico 13.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR APLICACIÓN DE SRP. MÉXICO, 2004



FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

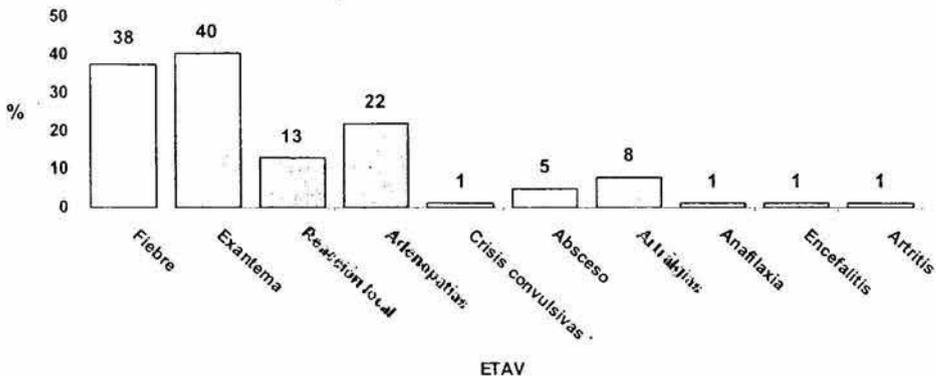
SR

En lo que respecta a la aplicación del biológico SR se encontró que el ETAV con mayor ocurrencia fue el exantema en 40% de los casos, 38% de los pacientes presentaron fiebre y 22% adenopatías. Los eventos menos frecuentes fueron: encefalitis, artralgias, anafilaxia y absceso en sitio de la vacunación en 1% de los eventos reportados en cada caso. (gráfico 4)

Según la OPS los datos que con mayor frecuencia se presentan posterior a la vacunación con SR son: la fiebre, la reacción local e irritabilidad, que pueden presentarse en el 5-10% de los casos.

Gráfico 14.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR LA APLICACIÓN DE SR. MÉXICO, 2004



FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

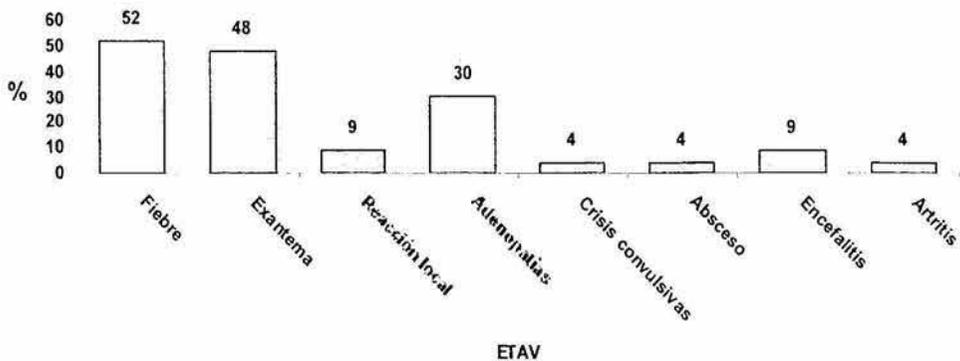
SRP

En el gráfico 15 se muestran los Eventos Adversos a la Vacunación que con mayor frecuencia se presentaron en el año 2004 posterior a la aplicación de la vacuna SRP, encontrando como signos más frecuentes la fiebre, el exantema y adenopatías en 52, 48 y 30% de los casos notificados respectivamente. Por otro lado se encontró que se presentaron en un 4% artritis, crisis convulsivas y absceso en el sitio de la aplicación del biológico.

Según los estudios realizados por la OPS los signos y síntomas de mayor ocurrencia en relación a la aplicación de SRP son los mismos y con los mismos porcentajes que los presentados con la aplicación de la SR, los cuales se comentaron anteriormente.

Gráfico 15.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ETAV POR APLICACIÓN DE SRP. MÉXICO, 2004



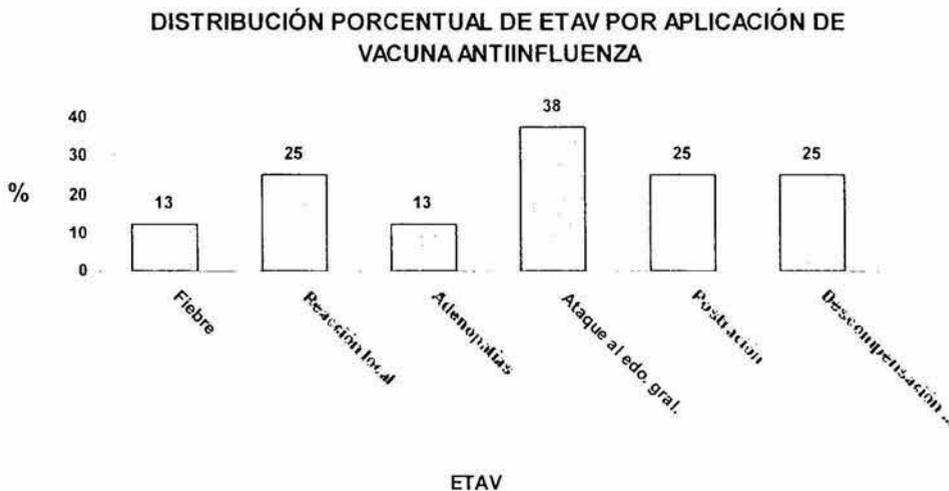
FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Antiinfluenza

En relación con la vacuna contra la influenza se reportó que el 28% de los casos presentaron ataque al estado general, 18% reacción local, 18% fiebre, 18% también refirieron tener adenopatías, además de presentarse en un 9% postración y descompensación metabólica. (gráfico 16)

Tapia en el año 2004 refiere que entre 25 y 50% de quienes reciben la vacuna informan que en las primeras 48 horas sienten algunas molestias en el sitio de aplicación y sólo 5% tiene reacciones locales como dolor e induración en el sitio de aplicación.

Gráfico 16



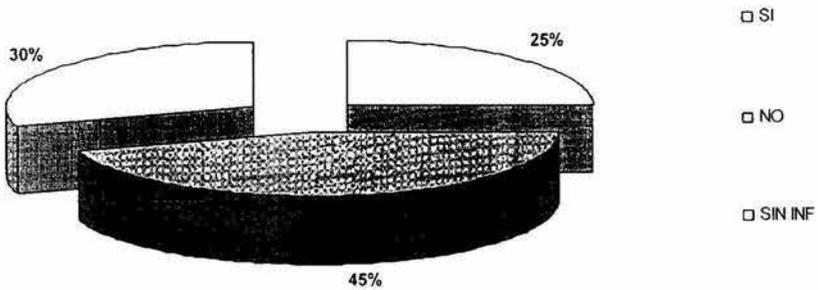
FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

Por otro lado el gráfico 17 muestra el porcentaje de estudios clínico-epidemiológicos completos enviados al CENSIA de los cuales 51% estaban incompletos pues no tenían los formatos correspondientes o faltaban datos, sólo el 19% estaban debidamente llenados y en los formatos correspondientes, del 30% restante no se obtuvieron los estudios clínico-epidemiológicos.

Se pudo observar que en gran parte de los expedientes, el apartado donde se asienta la clasificación de los ETAV no estaba llenado, por lo que se sospecha que no se llena porque el personal de salud desconoce la clasificación.

Gráfico 17.

PROPORCIÓN DE EXPEDIENTES COMPLETOS DE PACIENTES CON ETAV. MEXICO, 2004

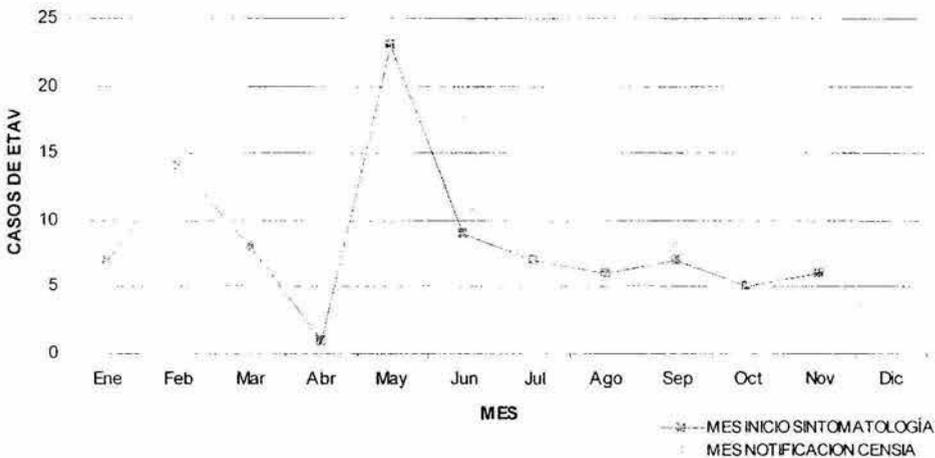


FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

En el gráfico 18 se establecen los meses del año en los que se notificó al CENSA el mayor porcentaje de ETAV, además de comparar el mes de notificación con el mes en que inició la sintomatología, encontrando dos picos uno en el mes de mayo relacionado con la aparición de síntomas sugestivos de ETAV (que coincide con la Semana Nacional de Salud de ese mes), el segundo pico se observó en el mes de junio en relación con el mes de notificación al CENSA. Además se pudo identificar que del inicio de la sintomatología a la notificación al CENSA existe un mes de diferencia.

Gráfico 18.

DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE ETAV DE ACUERDO A MES DE INICIO DE SINTOMATOLOGÍA Y MES DE NOTIFICACIÓN AL CENSA. MÉXICO, 2004



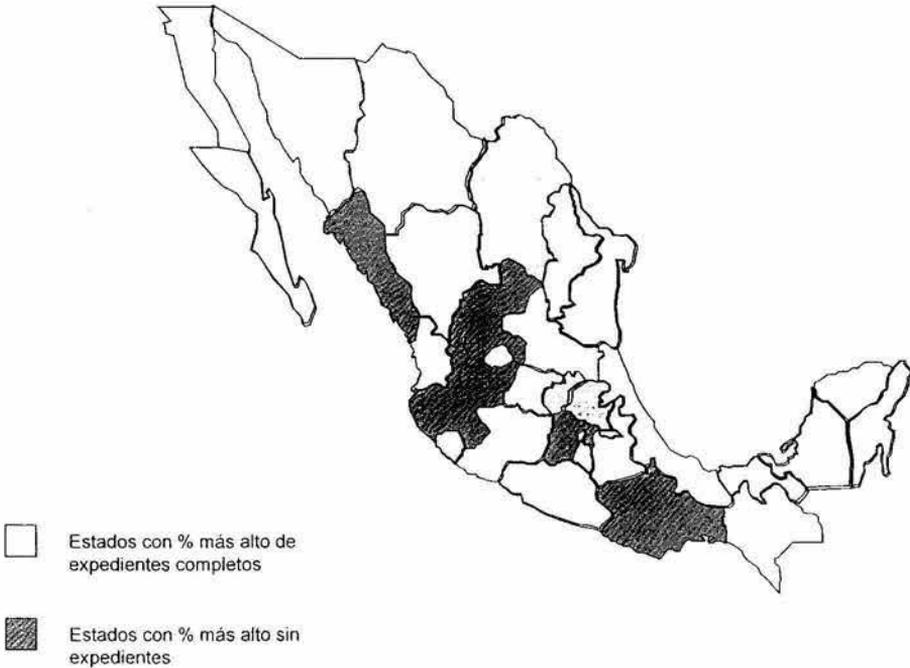
FUENTE: SSA/DGE/CENSA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

En relación al envío de la información completa se encontró lo siguiente: los 5 estados que de las notificaciones que se hicieron al CENSIA tuvieron el porcentaje más elevado de expedientes completos, en el caso de Aguascalientes y Coahuila obtuvieron el 100% de expedientes completos, pero solo notificaron un ETAV. Vale la pena destacar entidades como Hidalgo que obtuvo el 86% de expedientes completos, Baja California obtuvo el 50% y el resto de los estados obtuvieron porcentajes menores a 50.

En el lado opuesto, el estado de Zacatecas del 100% de expedientes enviados (8 expedientes) el 100% estaba incompleto, Oaxaca se encuentra en la misma posición pero solo notificó un ETAV, Jalisco reportó el 93% de los eventos sin expedientes, al igual que el Estado de México y Sinaloa con el 67 y 62% respectivamente. (ver gráfico 19)

Gráfico 19.

Estados con los porcentajes más elevados de expedientes completos contra los que no tienen expedientes. México, 2004



FUENTE: SSA/DGE/CENSIA/Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.

XI. Discusión

Al analizar los resultados obtenidos en el estudio realizado en población mexicana, llamó la atención la baja tasa de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación que reportó nuestro país en comparación con el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación (VAERS) de Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A.), aún cuando la distribución de la población es diferente, esto nos hace pensar que existe un subregistro y falta de difusión importantes, probablemente se deba a que aún prevalece un desconocimiento por parte del personal de salud, en cuanto a la notificación de los ETAV; como se clasifican, en que tiempo deben ser notificados y en que formatos.

Asimismo se encontraron similitudes entre el Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación de nuestro país y el que utiliza E.U.A., ambos recolectan los datos a través de un método pasivo, en el caso de México, los estados son quienes directamente notifican al nivel central (CENSIA, COFEPRIS, DGE), a diferencia de Sistemas como el de Canadá o Cuba, en donde la obtención de la información es tanto pasiva como activa (búsqueda intencionada de casos) y cuyo beneficio es contrarrestar el subregistro, lo que permite proveer de información veraz y oportuna tanto a los tomadores de decisiones como a la población, pues de esta forma es más fácil establecer asociaciones causales entre los biológicos y los ETAV.

De acuerdo con la distribución porcentual de los grupos de edad se encontró que el más afectado fue el grupo de 15 años y más, lo anterior pudo deberse a la ocurrencia de un brote de sarampión en ese año, lo que trajo como consecuencia la aplicación de vacuna SR al grupo de edad de 13-39; debido a que no se contaba con información suficiente para calcular una tasa en este grupo de edad, solo se calcularon porcentajes. En relación con las tasas obtenidas en los menores de un año por Entidad Federativa, es de hacer notar que el estado de Querétaro tiene un problema importante, ya que la tasa fue de 159.17 casos por millón de dosis aplicadas, lo que nos hace pensar que al utilizar porcentajes se puede sobre o subestimar los problemas.

Otro punto a destacar es en relación a la distribución porcentual de los Eventos Adversos a las Vacunas de acuerdo a su clasificación clínica y epidemiológica, siendo en la primera en donde se presentó el mayor porcentaje de los reportes, 61% de los eventos fueron leves, en este punto cabe hacer una reflexión sobre que tanto existe un subregistro con conocimiento previo, pues el personal de salud emite recomendaciones a la persona que es inmunizada sobre algunos eventos que se espera ocurran, como evolución normal de la respuesta inmune desencadenada por el propio biológico, esto podría dejar escapar algunos reportes y perder información valiosa para analizar. El 11% de los ETAV fueron graves, siendo éste porcentaje una proporción menor comparada con la reportada en E.U.A. por el VAERS donde se presentaron en el 14% de los casos.

Con respecto a la clasificación epidemiológica, casi una cuarta parte de los ETAV se pudieron evitar, ya que fueron secundarios a errores técnicos, esto nos abre la posibilidad de disminuir el número de reportes de Eventos Adversos Asociados a la Vacunación, lo que traerá como consecuencia una mayor confianza de la población en las vacunas.

En relación con la temporalidad de este análisis pudimos identificar los picos máximos en los meses de febrero y mayo, los cuales coincidieron con las Semanas Nacionales de Vacunación; además, el pico de mayo debe tomarse con cautela ya que en dicho mes se presentó una fase de vacunación intensa secundaria al brote de sarampión mencionado anteriormente, lo que pensamos pudo haber generado aumento de los ETAV. Asimismo, cuando se analizó la distribución temporal de ETAV de acuerdo con el mes de inicio de sintomatología y mes de notificación al CENSIA, se esperaba encontrar coincidencias en los valores de ambas series, pues esto nos hablaría de que en cuanto se detectó el caso, se notificó a nivel central, sin embargo, se observó que la serie de datos sobre la notificación se desplazó un mes en relación con la fecha de detección del caso, lo que nos hace pensar que existe un retraso importante en la notificación de los ETAV pues estos deben ser reportados en un plazo no mayor a 24 horas según lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, para la Vigilancia Epidemiológica.

Al realizar un análisis más fino se identificó que por cada millón dosis aplicadas de BCG, se notifican 7.9 eventos, lo cual nos indica que es más frecuente que se presente una reacción por dicho biológico que por cualquier otro.

De acuerdo a un estudio realizado por la OPS sobre la proporción de ETAV leves, identificamos diferencias, ya que en nuestro estudio la fiebre representó el 38% y 52% para SR y SRP respectivamente, en comparación al 5% reportado por la OPS. Vale la pena mencionar que en relación al resto de biológicos no se encontraron diferencias importantes en cuanto a la frecuencia de los ETAV.

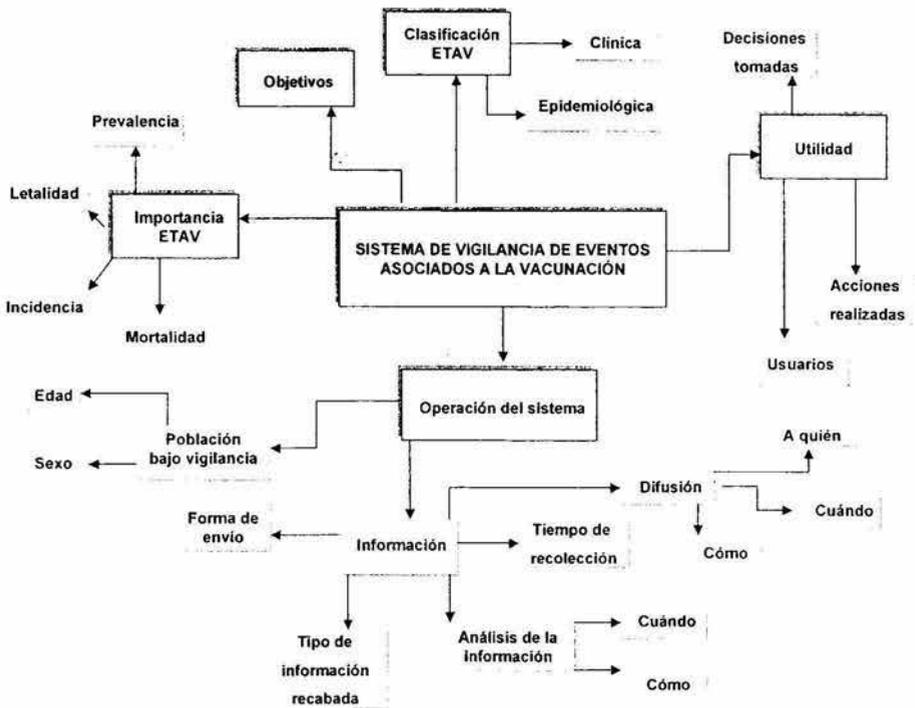
Otro punto a destacar fue la gran proporción de expedientes incompletos que se encontraron, identificando que en los formatos no se asienta la clasificación clínica y epidemiológica del ETAV, parte clave del estudio clínico-epidemiológico, lo que nos llevó a pensar que existe deficiencia en el personal de salud para identificar el tipo de ETAV del que se trata.

Finalmente, con los resultados obtenidos en nuestro estudio, es evidente que aún se debe hacer mucho para fortalecer el Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, para poder contar con información de calidad y oportuna que permita la adecuada toma de decisiones para lo que se requiere reforzar la comunicación entre el nivel central y los estados. Para apoyar dicho fortalecimiento se propone el siguiente mapa cuya utilidad será identificar los

focos rojos que orienten las acciones que se tienen que corregir o modificar en el sistema vigente en nuestro país:

Gráfico 20.

Mapa para identificación de focos rojos en el Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.



Fuente: Basado en Guidelines for Evaluating Surveillance Systems, CDC.

En el gráfico anterior, es importante resaltar 5 pilares que deben ser revisados periódicamente para la detección problemas en el sistema:

1. Operación del sistema: En este punto es muy importante tener en constante observación a la población bajo vigilancia, para detectar si es que se esta presentado un aumento de casos y determinar si es un fenómeno normal o se trata de un problema.
2. Información: De este rubro depende la calidad de información que se obtenga, pues tiene que ver con la forma de recolección de los datos, con el tipo de información que se recaba, tiempo y forma de recolección, si se esta analizando adecuadamente, con que periodicidad y si se difunde al público, por lo tanto este pilar es la base para obtener resultados fidedignos.
3. Importancia del ETAV: De acuerdo con el cálculo de la incidencia, prevalencia, mortalidad y letalidad se podrá establecer el panorama de los ETAV en el país y se podrá evaluar su impacto a través del tiempo.
4. Objetivos del Sistema: Debe evaluarse con cierta frecuencia si se están cumpliendo los objetivos y si son congruentes con las necesidades de la población y las limitantes del Sector Salud.
5. Utilidad: Finalmente debe evaluarse si en base al funcionamiento e información obtenida a través del Sistema se han tomado decisiones, si se

han llevado acciones a partir de la información generada y si los usuarios están satisfechos.

XII. Conclusiones

- Debido a que nuestro Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación obtiene la información de forma pasiva, existen ciertas limitantes que impiden tener el registro de todos los casos ocurridos, si se tuviera la información se facilitaría el tener un perfil más completo de la situación de los ETAV en nuestro país.
- A pesar de la gran cantidad (82,649,952) de dosis de vacunas aplicadas durante el 2004, en México no se registró ninguna defunción secundaria a la aplicación de biológico, lo que nos indica que las vacunas son seguras .
- Se identificó que en la tercera parte de los registros se ignoraba el sexo del paciente.
- El personal de salud desconoce la clasificación tanto clínica como epidemiológica de los ETAV.

- El grupo de edad con la tasa de ETAV más elevada fue el de menores de un año, lo anterior se puede deber a que en dicho grupo se aplica la mayor cantidad de biológico.
- El hecho de que en nuestro país se haya presentado un brote de sarampión en el 2004 trajo consigo la aplicación masiva de vacuna SR al grupo de 13-39 años de edad, provocando que aparentemente existiera un aumento de ETAV secundarios a este biológico, sin embargo la tasa de estos se mantuvo en proporción al biológico aplicado.
- Más de la mitad de los eventos fueron secundarios a productos elaborados por el laboratorio Serum Institute of India, sin olvidar que la mayoría de biológico que aportó fue SR y SRP.
- Más de la mitad de los ETAV ocurridos se encontraron en la clasificación clínica de leves y se observaron como síntomas y signos más frecuente a la fiebre, el exantema y la reacción local.
- Existe aún problema para integrar los expedientes completos, en los formatos correspondientes y llenados adecuadamente, pues de los 185 estudios clínico-epidemiológicos, menos de la mitad cumplía con las características antes mencionadas, y en una cuarta parte no se encontró la

información para determinar las variables que nos competen, es muy importante incidir en este rubro pues si tenemos información completa, los resultados que obtengamos serán más confiables.

- Existe retraso en la notificación de los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.
- Es de esperarse que el sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación tenga un subregistro de casos puesto que opera con una notificación de tipo pasiva.
- Es evidente el beneficio de las vacunas, pues el no usarlas provocaría que las enfermedades prevenibles por vacunación se diseminaran a diferentes puntos a nivel mundial y a una velocidad vertiginosa, favoreciendo un elevado número de enfermos, complicaciones y muertes en todo el mundo.
- Se sugiere utilizar el mapa (gráfico 20) mencionado anteriormente en la discusión con el fin de detectar focos rojos y mejorar el funcionamiento del sistema.

XIII. Limitantes y Recomendaciones

Limitantes

Dentro de las limitantes identificadas durante la realización de este estudio, se encontró que el personal de salud desconoce la clasificación tanto clínica como epidemiológica de los ETAV, lo que repercute en la calidad de la información obtenida por el Sistema.

Debido a que no se consiguió la información completa sobre las dosis de vacunas aplicadas por grupo de edad y sexo, no se realizó un análisis de tasas por sexo y sobre los grupos de edad planteados al inicio del estudio.

Se encontró una gran proporción de expedientes incompletos, lo que pudo influir en los resultados.

Recomendaciones

- Introducir durante Semanas Nacionales de Salud la búsqueda intencionada de ETAV en una primer fase.
- Difundir información sobre ETAV y hacerla accesible tanto a los trabajadores de la salud como a la población.

- Parte del seguimiento de los ETAV es la documentación del caso, para lograrlo debemos tener el expediente y/o estudios clínico-epidemiológicos completos y bien llenados.
- Realizar evaluaciones frecuentes al Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, con el fin de detectar focos rojos que permitan mejorar su funcionamiento.
- Conformar una base de datos con las variables necesarias, que este disponible en la red, para que tanto el personal de salud como el público puedan hacer notificaciones inmediatas y sirva para llevar a cabo la vigilancia postcomercialización de los biológicos, esto basado en los sistemas de E.U.A. y Canadá.
- Se sugiere realizar un análisis basado principalmente en el cálculo de tasas como en el caso de los Sistemas de Vigilancia de Eventos Adversos a la Vacunación de E.U.A. y Canadá, para que de este modo se obtenga un panorama más amplio y certero que no sobre o subestime los problemas, finalmente esto traerá como consecuencia que se tomen decisiones apropiadamente y dará la pauta a nuevos estudios.

- Debe hacerse hincapié en la capacitación al personal de salud en dos aspectos: aplicación de biológico e identificación de los ETAV, el primero tendrá como finalidad disminuir los ETAV secundarios a errores técnicos; el segundo obtener expedientes llenados adecuadamente y disminuir el subregistro.
- Tener disponible la información de las dosis de biológico aplicadas tanto en el Programa Permanente como en las Semanas Nacionales para el cálculo de tasas, con la finalidad de poder realizar un análisis completo de los datos.
- Implementar la búsqueda activa de casos durante los ingresos hospitalarios en las instituciones públicas y privadas, como en el caso de Canadá.
- Fortalecer la comunicación entre el nivel central y los estados que permita la notificación oportuna de los eventos.

XIV. Referencias Bibliográficas

1. Pan American Health Organization, ***Immunization Safety, How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization?***, Washington, DC, United States, 2002.
2. Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA), Programa de Acción: Infancia, ***Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación***, Manual de Procedimientos Técnicos, Primera edición, México, D.F., 2002.
3. Centers for Disease Control and Prevention, ***Surveillance for Safety After Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System, (VAERS)***, Morbidity and Mortality Weekly Report, Surveillance Summaries — United States, 1991–2001, January 24, 2003; 52:(SS-1).
4. Elizabeth D. Barnett, MD, ***Monitoring Vaccine Safety***, disponible en el sitio URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/464381> 15
5. S. Rosenthal, R. Chen, ***The Reporting Sensitivities of Two Passive Surveillance for Vaccine Adverse Events***, American Journal of Public Health, december 1995, vol. 85, no.12.

6. **Vaccine Associated Adverse Events Surveillance System (VAAESS)**
Surveillance Of Adverse Events Temporally Associated With Vaccine Administration In Canada, http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_e.html
7. World Health Organization, Global Programme for Vaccines and Immunization, Expanded Programme on Immunization, **Surveillance of adverse events following immunization**, Field guide for managers of immunization programmes, Geneva 1997.
8. Berdasquera D., C. Suárez y L. Jiménez, **Vigilancia de Eventos Adversos a Vacunas. Un Problema de Salud en la Comunidad**, Revista Cubana, Medicina General Integral, 2000;16(4):379-83.
9. Centers for Disease Control and Prevention, **Scientific Studies of Vaccines**, NPI Reference Guide on Vaccines and Vaccine Safety.
10. Klaucke, et. al, **Guidelines for Evaluating Surveillance Systems**, Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC, 1988; 37(S-5);1-18.
11. Berdasquera D., **La Vigilancia en salud. Elementos básicos que debe conocer el Médico de Familia**, Revista Cubana, Medicina General Integral, 2002; 18(1):76-81.

12. Colimon KM. ***Fundamentos de Epidemiología***. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A.; 1990.
13. Fajardo ML. y Martínez JF., ***Evaluación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del SIDA en la Provincia de Huelva***, Boletín Epidemiológico Semanal, España, 1997; 5:24;233-240.
14. OPS, ***Evaluación para el planeamiento de programas de educación para la salud***, OPS, 1990.
15. Grenier D., et al., ***Canadian Paediatric Surveillance Program evaluation: An excellent report card***, Paediatrics and Child Health, 2004;9:6.
16. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, ***Para la Vigilancia Epidemiológica***.
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, ***Instalación y operación de la Farmacovigilancia***.

18. Glaxo-Smith-Kline, *Guía de Práctica de Vacunaciones*, capítulo II, Principios Generales, disponible en el sitio URL:
<http://www.vacunas.net/guia2002/capitulo2.htm#1>
19. Tapia C. R., *El Manual de Salud Pública*, Intersistemas, Tomo I, México, 2004.
20. Medline Plus, información en salud, disponible en el sitio URL:
<http://medlineplus.gov/spanish/>

XV. Anexos

Anexo 1. Formato interinstitucional de notificación inmediata de ETAV

ESTUDIO DE EVENTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A VACUNACIÓN (ETAV)													
FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE NOTIFICACIÓN INMEDIATA													
FOLIO ETAV:											ETAV-1		
FECHA DE IDENTIFICACIÓN													
Fecha de notificación: Local	__/__/__	Jurisdic./Zona	__/__/__	Entidad/Deleg	__/__/__	Región (MSS)	__/__/__	Nacional	__/__/__				
Nombre del paciente		Apellido paterno			Apellido materno			Nombre (s)					
Edad	____/____	Fecha de nacimiento:		__/__/__	Género:		<input type="checkbox"/> 1. Masc. 2. Fem.						
Domicilio		Calle			Número			Colonia ó barrio					
Localidad		Municipio / Delegación			Estado			Jurisdicción					
Nombre de la Madre ó responsable del niño		Apellido paterno			Apellido materno			Nombre (s)					
NOTIFICACIÓN													
Institución notificante: <input type="checkbox"/> 1. SSA 2. IMSS-OB 3. ISSSTE 4. Otras 5. IMSS-OP 6. DF 7. PEMEX 8. SEDENA 9. SEMAR 10. PRIVADA													
Notificante		Nombre			Lugar de trabajo			Teléfono					
Institución vacunadora		Nombre			Lugar de trabajo			Teléfono					
Vacunador		Nombre			Lugar de trabajo			Teléfono					
VACUNAS INVOLUCRADAS													
Anotar en los cuadros correspondientes las dosis aplicadas (1. SI, 2. NO y 9. Lo desconoce), la fecha de aplicación de la (s) última de la (s) vacuna (s) relacionada (s) con el ETAV, (Anexar fotocopia de la Cartilla Nacional de Vacunación). Vía de aplicación (1. I.M., 2. I.V., 3. Subcutánea, 4. Intradérmica, 5. Oral).													
	Dosis y fecha de aplicación					Refuerzos		fecha última	Hora de aplicación	Laboratorio productor	Num. de lote	Fecha de caducidad	Vía de aplicación
	Preliminar	1a	2a	3a	Adicionales	1a	2a						
BCG													
Sabin													
DPT + HB + Hib													
Triples viral (SRP)													
DPT													
HB													
Td													
SR													
Otras (especificar)													
Disyente para vacunas kofizadas													
Disyente para vacunas kofizadas													
OBSERVACIONES:													
Señale los signos y síntomas presentados: 1. SI, 2. NO, 99. Se ignora. (No dejar espacios en blanco).													
Fiebre	<input type="checkbox"/>	Exantema	<input type="checkbox"/>	Orsis Convulsivas	<input type="checkbox"/>	Urticaria	<input type="checkbox"/>	Adenopatias	<input type="checkbox"/>	Meningitis	<input type="checkbox"/>		
Trombocitopenia	<input type="checkbox"/>	Parásis flácida	<input type="checkbox"/>	Anafilaxia	<input type="checkbox"/>	Púrpura	<input type="checkbox"/>	Reacción local	<input type="checkbox"/>				

Anexo 2. Formato Interinstitucional de Estudio y Seguimiento de los ETAV

ETAV-2

ESTUDIO DE EVENTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A VACUNACIÓN (ETAV)			
FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO		FOLIO ETAV: _____	
Nombre del paciente: _____			
Edad	Escolaridad:	Apellido paterno	Apellido materno / Nombre (s)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1. Analfabeta 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria o Técnica 5. Bachillerato 6. Licenciatura 7. Otra _____			
Nombre de la madre o tutor: _____			
Edad	Escolaridad:	Apellido paterno	Apellido materno / Nombre (s)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(Ver código de arriba)			
Atendido por médico de	<input type="text"/>	1. SSA 2. MSS-OB 3. ISSSTE 4. Otras 5. MSS-OP 6. DF 7. PEMEX 9. SECMAR 10. Privada ¿Cuál? _____	
Evolución al momento de la notificación	<input type="text"/>	1. Recuperado sin secuela 2. Recuperado con secuelas 3. Defunción 4. Hospitalizado 99. Se ignora	
Duración del evento	<input type="text"/>	1. (<1h) 2. (1-12 h) 3. (13-24 h) 4. (25-48 h) 5. En curso 99. Se ignora	
Clasificación inicial	<input type="text"/>	1. Leve 2. Moderado 3. Grave 99. Se ignora	
CUADRO CLÍNICO / DIAGNÓSTICOS			
Inicio de primer signo o síntoma _____ : _____			
Intervalo entre la vacunación y el primer signo o síntoma _____			
		Día	Mes
		Año	Hr. / Mn.
		Min.	Hr. / Días
Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Sí, 2= No y 99= Se ignora			
SIGNOS Y SÍNTOMAS		DIAGNÓSTICOS	
<input type="checkbox"/> Fiebre: Tempe _____ C° Fecha _____ / _____ / _____ Duración _____ Tiempo entre la aplicación de la vacuna e inicio de fiebre Minutos _____ Horas _____ Días _____		<input type="checkbox"/> Sistema Neurológico Encefalitis Crisis convulsivas Meningitis Neuritis braquial Episodio hipotónico con hiporrespuesta > 48h después de la inmunización Hipertensión intracraneana Parálisis de Bell Disminución de la audición Neuritis o neuralgia Síndrome de Guillain Barré Parálisis flácida aguda Otro: _____	
<input type="checkbox"/> Llanto persistente: Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
<input type="checkbox"/> Reacción local: Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
<input type="checkbox"/> Dolor, inflamación y calor local <input type="checkbox"/> Induración <input type="checkbox"/> Absceso <input type="checkbox"/> Otra ¿Cuál? _____			
<input type="checkbox"/> Exantema Tipo _____ Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
<input type="checkbox"/> Adenomegalias Cervical <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Inguinal <input type="checkbox"/> Diseminadas <input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Evento alérgico Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
<input type="checkbox"/> Urticaria Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
<input type="checkbox"/> Edema angioneurótico Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
<input type="checkbox"/> Rinitis Fecha de inicio _____ / _____ / _____ Duración Minutos _____ Horas _____ Días _____			
		<input type="checkbox"/> Sistema Hematológico Púrpura trombocitopénica idiopática Púrpura Henoch - Schonlein Discrasias sanguíneas Otro: _____	
		<input type="checkbox"/> Otro Síndrome de Reye Síndrome de Stevens Johnson Pancreatitis Parotiditis Orquitis Eritema nudoso BCGosis Lupus vulgaris Osteomielitis Septicemia Síndrome de muerte súbita	
		Especificar _____	

SEGUIMIENTO (a partir de los signos y síntomas iniciales)
Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Si, 2= No y 99= Se ignora

TIEMPO	Recuperación sin secuelas	Recuperación con secuelas	Defunción	Pérdida de seguimiento (especificar)
7 días / / Día Mes Año	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15 días / / Día Mes Año	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1 mes / / Día Mes Año	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6 meses / / Día Mes Año	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1 año / / Día Mes Año	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CLASIFICACIÓN FINAL DEL ETAV

- Clinica: 1. Leve 2. Moderado 3. Grave
- Epidemiológica: 1. Causales 2. Coincidente 3. Error técnico 4. Desconocido
- Vacuna asociada: 1. BCG 2. Sabin 3. Pentavalente 4. SRP 5. DPT 6. SR 7. HB 8. Hib
9. Td 10. Otra ¿cuál? _____ 11. Ninguna

 Observaciones: _____

 Fecha de terminación del estudio: / /
 Día Mes Año

 Responsable (s) del estudio: _____
 Paterno Materno Nombre (s)

Cargo: _____	Área: _____
No. Telefónico: _____	FAX: _____
REDSSA: _____	Correo electrónico: _____

 Responsable (s) del estudio: _____
 (Jefe inmediato) Paterno Materno Nombre (s)

Cargo: _____	Área: _____
No. Telefónico: _____	FAX: _____
REDSSA: _____	Correo electrónico: _____

 Firma
 (Jefe inmediato)

Firma

ANTECEDENTES

Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Sí, 2= No y 99= Se ignora

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

- Cuadro clínico similar al presentado.
 Convulsiones.
 Alergias Especificar: _____
 Enfermedad crónica o de base en el vacunado.
 ¿Cuál? _____

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

- Historia de cuadro clínico similar al presentado.
 Historia de convulsiones.
 Alergias.
 Especificar: _____

- ¿Tenía alguna enfermedad en el intervalo de 0 - 15 días antes de la vacunación?
 Especificar: _____
 ¿Ha estado recibiendo algún medicamento?
 Especificar: _____
 Tiempo: del ____ / ____ / ____ al ____ / ____ / ____

- En caso de haber recibido dosis previas del biológico en estudio ¿presentó algún problema?
 Especificar: _____

MANEJO

- Diagnóstico (s) del tratante: _____
 Observaciones del tratante: _____
 Requirió hospitalización:
 Dias: 1. (<1) 2. (1-3) 3. (4-6) 4. (>7) 99. Se ignora
 Nombre del hospital: _____
 Tratamiento (genérico): _____
 Fecha de ingreso: ____ / ____ / ____
 Diagnóstico de ingreso: _____
 Fecha de egreso: ____ / ____ / ____
 Diagnóstico de egreso: _____

ESTUDIOS ESPECIALES EN EL PACIENTE

	¿Cuál?	Fecha	Resultados de importancia
Laboratorio:	_____	____/____/____	_____
Gabinete:	_____	____/____/____	_____
Histopatología:	_____	____/____/____	_____
Otro:	_____	____/____/____	_____

VIGILANCIA

Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Sí, 2= No y 99= Se ignora

- ¿Se realizó entrevista?
 ¿A quién? _____
 ¿Por quién?
 1. Investigador CENSIA 2. Investigador DGE
 3. Investigador Estatal 4. Investigador jurisdiccional
 ¿Realizaron actividades de investigación y control?
 Especificar: _____
 Institución participante:
 1. SSA 2. IMSS-O 3. ISSSTE 4. Otras 5. IMSS-S 6. DIF
 7. PEMEX 8. SEDENA 9. SECMAR 10. PRIVADA
 11. SECTORIAL
 ¿Se realizó búsqueda de casos?
 ¿Se realizó encuesta?

- Número de encuestados (Cantidad)
 Número de vacunados (Cantidad)
 Número de no vacunados (Cantidad)
 Número de sintomáticos (Cantidad)
 Número de asintomáticos (Cantidad)
 ¿Se realizó estudio de Red de Frio?
 ¿Accidente relacionado con el biológico?
 Estudios especiales de referencia (hDRE)
 ¿Cuál (es)? _____
 Resultado: _____
 ¿Se realizó estudio de vacunas? (LNSP)
 ¿Cuál (es)? _____
 Resultado: _____

XVI. Índice de cuadros, gráficos y tablas

Cuadro.	Página.
Cuadro 1	
Esquema Nacional de Vacunación. México, 2005	19
Cuadro 2	
Clasificación microbiológica de las vacunas utilizadas en nuestro medio.....	23
Gráfico.	Página.
Gráfico 1	
Fases de ensayos clínicos para las vacunas.....	26
Gráfico 2	
Fuentes de información y notificación.....	90
Gráfico 3	
Tasa de ETAV ocurridos en México durante el años 2004.....	124

Gráfico 4

Distribución porcentual de ETAV de acuerdo al sexo más afectado. México, 2004..... 125

Gráfico 5

Distribución porcentual de ETAV por grupo de edad. México, 2004 127

Gráfico 6

Distribución porcentual de ETAV por tipo de biológico. México, 2004 . . . 129

Gráfico 7

Distribución porcentual de ETAV de acuerdo a su clasificación clínica. México, 2004..... 131

Gráfico 8

Distribución porcentual de ETAV de acuerdo a su clasificación epidemiológica. México, 2004 132

Gráfico 9

Distribución porcentual de ETAV por institución notificante. México, 2004 134

Gráfico 10

Distribución porcentual de ETAV y laboratorio que elaboró las vacunas. México, 2004..... 137

Gráfico 11

Distribución porcentual de ETAV por la aplicación de BCG. México,
2004..... 138

Gráfico 12

Distribución porcentual de ETAV por aplicación de la pentavalente. México,
2004..... 139

Gráfico 13

Distribución porcentual de ETAV por aplicación de SRP. México,
2004..... 140

Gráfico 14

Distribución porcentual de ETAV por la aplicación de SR. México, 2004
..... 141

Gráfico 15

Distribución porcentual de ETAV por aplicación de SRP. México,
2004..... 142

Gráfico 16

Distribución porcentual de ETAV por aplicación de vacuna antiinfluenza.
México, 2004..... 143

Gráfico 17

Proporción de expedientes completos de pacientes con ETAV. México, 2004144

Gráfico 18

Distribución temporal de ETAV de acuerdo a mes de inicio de sintomatología y mes de notificación al CENSIA. México, 2004...145

Gráfico 19

Estados con los porcentajes más elevados de expedientes completos contra los que no tienen expedientes. México, 2004.....147

Gráfico 20

Mapa para identificación de focos rojos en el Sistema de Vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación.....152

Tablas

Página

Tabla 1

Proporción de reacciones adversas leves a vacunas según la OPS33

Tabla 2

Tasa de reacciones adversas graves a vacunas con intervalo de inicio de síntomas y tipo de vacuna por millón de dosis aplicadas.....34

Tabla 3

Porcentaje de eventos leves a moderados presentados en un lapso de 24 horas después de la aplicación de vacuna DPT... 53

Tabla 4

Tasa de ETAV en menores de 5 años. México, 2004... 128

Tabla 5

Tasa de Eventos Asociados a la Vacunación de acuerdo a cada biológico. México, 2004... 130

Tabla 6

Errores técnicos más frecuentes por biológico aplicado. México, 2004 . 133

Tabla 7

Distribución porcentual de los eventos más frecuentes secundarios a la vacunación : México, 2004 182