

Vacunación segura: Módulos de capacitación

Módulo V

Introducción a los conceptos
de causalidad y consideraciones
sobre riesgo/beneficio



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Regional de la
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037
www.paho.org

Se publica también en inglés con el título: *Module V: Introduction to the Concepts of Causality and Risk-Benefit Considerations* (ISBN 92 75 12558 9)
y en francés con el título: *Module V: Introduction aux concepts de causalité et considérations relatives aux risques/avantages* (ISBN 92 75 22558 3)

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

Módulo V: Introducción a los conceptos de causalidad y consideraciones sobre riesgo/beneficio.

Washington, D.C.: OPS, © 2007.

(Vacunación segura: módulos de capacitación, 5)

ISBN 92 75 32558 8

I. Título II. Serie

1. PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN
2. VACUNACIÓN - normas
3. VACUNAS - normas
4. CONTROL DE CALIDAD
5. CAPACITACIÓN

NLM QW 806

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2007

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

CONTENIDO

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| Objetivos generales | 1 |
| Introducción | 1 |
| Unidad 1. Evaluación de la causalidad | 2 |
| Unidad 2. Pruebas de causalidad | 6 |
| Unidad 3. Consideraciones sobre riesgo/beneficio | 10 |
| Ejercicios | 14 |
| Bibliografía | 19 |

OBJETIVOS GENERALES

1. Reconocer los conceptos básicos y las herramientas de evaluación de la causalidad.
2. Considerar los beneficios en función de los riesgos de las vacunas y discutir la percepción del riesgo.

INTRODUCCIÓN

La notificación de uno o más eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) graves suscita gran preocupación pública y también en el personal de salud. Sin embargo, se sabe que muchos eventos adversos pueden ocurrir, coincidentemente, tras la administración de una vacuna, y que serán atribuidos a la vacunación solo por la relación temporal. Así ocurre, sobre todo, con las vacunas que se aplican en los primeros meses de vida, período en que el niño recibe gran cantidad de dosis y en el que es más susceptible a la aparición de enfermedades.

Antes de establecer una asociación causal entre un evento adverso y una vacuna es de fundamental importancia realizar estudios con diseño y metodología adecuados que permitan aceptar o rechazar tal hipótesis, aunque en algunas situaciones la investigación no será concluyente y, por lo tanto, no presentará pruebas suficientes para determinar una relación de causa efecto.

En este contexto, se ha de efectuar un análisis riguroso de los datos disponibles antes de atribuir a la vacuna la aparición de un ESAVI y, en consecuencia, es importante conocer los conceptos utilizados en la evaluación de la causalidad, y las fuentes que deben emplearse para obtener pruebas de causalidad.

La vacunación es una de las intervenciones más inocuas utilizadas en salud; sin embargo, se admite que pueden producir eventos adversos, pues ningún producto biológico o farmacéutico desarrollado hasta ahora es completamente seguro y eficaz. En general, las vacunas disminuyen considerablemente la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles (beneficio), pero pueden causar algunos eventos adversos (riesgo).

Así como es importante conocer la evaluación de la causalidad de eventos adversos tras la vacunación, también lo es reconocer los aspectos conceptuales del riesgo/beneficio del uso de vacunas en los programas de inmunización. Cuando se establecen las políticas de vacunación en un país, es necesario considerar el riesgo/beneficio del empleo de determinada vacuna. El equilibrio entre el riesgo y el beneficio es una de las variables más importantes que las autoridades de salud deben considerar al adoptar una decisión en materia de vacunas.

UNIDAD 1. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Reconocer la importancia de evaluar la relación causal entre una vacuna y un evento adverso.
2. Describir los principios básicos para establecer la relación causal entre un evento adverso y una vacuna.
3. Explicar la respuesta que permitirá establecer una relación causal entre una vacuna y un ESAVI.

El concepto de causalidad es muy importante tanto para la investigación en salud como para la práctica clínica y las políticas de salud pública; sin embargo, no es fácil de definir ni de entender. En el caso de los ESAVI, se puede decir que la evaluación de la causalidad es el análisis de la probabilidad de una asociación causal entre un fármaco (la vacuna) y la aparición de un evento adverso. Si consideramos el ejemplo de la relación entre la vacuna X y el síndrome de Guillain-Barré (SGB), que exista una relación causal entre la administración de la vacuna y la enfermedad puede significar:

- que todas las personas inmunizadas con la vacuna X desarrollarán el síndrome;
- que todos los casos de SGB se deberán a la exposición a la vacuna X;
- que al menos una persona adquirirá el síndrome tras la administración de la vacuna.

La primera interpretación indica que la vacuna es “causa suficiente”, pues todos los que la reciben contraerán la enfermedad. La segunda significa que la vacuna es “necesaria”, dado que la enfermedad solamente aparece en quien la ha recibido. La tercera opción implica que la exposición (vacuna) no es ni necesaria ni suficiente para la aparición del evento adverso (enfermedad).

Actualmente se reconoce que la mayoría de las relaciones entre la exposición y el evento adverso corresponden a la tercera opción, es decir, la mayor parte de las afecciones presentan una gama de factores que favorecen su desarrollo.

Por ejemplo, diversos estudios demuestran que el tabaquismo, la hipertensión arterial, la falta de ejercicio físico y los niveles altos de colesterol son factores de riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, muchas personas con uno o más de esos factores de riesgo no desarrollan la enfermedad, y en algunos casos la sufren quienes no presentan ninguno de ellos.

La relación entre una vacuna y un evento adverso puede considerarse a partir de tres preguntas.

- a) ¿Puede causar? (causalidad potencial): ¿es posible que la vacuna cause el evento adverso por lo menos en algunas personas y en ciertas circunstancias?

- b) ¿Ha causado? (causalidad retroactiva): si ocurrió un evento adverso en una persona que recibió la vacuna, ¿fue debido a la vacuna?
- c) ¿Podrá causar? (causalidad predictiva): ¿se producirá en las próximas personas que reciban la vacuna el mismo evento adverso?

Cada una de estas preguntas posee un significado distinto, y para cada una hay un método diferente de evaluación.

En forma resumida, se evaluará cada una de las preguntas.

a) ¿Puede causar?

En general, esta pregunta se responde realizando estudios epidemiológicos controlados. La causalidad se acepta cuando: a) el resultado demuestra que el riesgo relativo (RR) obtenido en un estudio epidemiológico (o metanálisis epidemiológico) es mayor que 1; (b) es estadísticamente significativo; (c) se ha empleado una metodología apropiada, y (d) es improbable que el resultado se deba a errores sistemáticos. Los siguientes postulados, propuestos por Bradford Hill en 1965 y conocidos como “criterios de Hill”, suelen utilizarse para saber si la asociación (exposición/evento) observada en un estudio epidemiológico es causal.

Fuerza de la asociación entre la exposición y el riesgo: si el riesgo del grupo de personas expuestas al factor (por ejemplo, una vacuna) es mayor que el riesgo de quienes no lo están.

Consistencia de los estudios: si otros estudios en diferentes situaciones han mostrado el mismo resultado.

Especificidad: la multicausalidad no permite apuntar a causas específicas de la aparición de determinado evento.

Temporalidad: la exposición debe ocurrir antes del evento, pero esto no determina que sea la causa.

Gradiente biológico (relación dosis/respuesta): cuanto mayor es la dosis de exposición, mayor es el efecto del evento.

Verosimilitud biológica: si hay un sustento biológico plausible que explique la relación exposición-evento.

Coherencia: si lo que se sabe es coherente con los hallazgos del estudio.

Comprobación experimental: en general, no se puede aplicar a estudios en seres humanos, pues estos experimentos no son éticos.

Analogía: cuando otros estudios con causas similares han demostrado la misma asociación.

La asociación entre el evento adverso y la vacuna debe ser plausible y coherente con el conocimiento corriente sobre la biología de la vacuna y del evento adverso.

b) ¿Ha causado?

Muchas de las asociaciones que se estudian en relación con eventos adversos resultan de la notificación de casos o de series de casos que aparecen después de la administración de una vacuna (horas, días, semanas, meses). Sin embargo, el simple hecho de que B ocurre después de A no significa que A sea causa de B, es decir, inferir causalidad solamente porque hay una secuencia temporal es una falacia. Se deben evaluar numerosos factores para establecer que existe una relación causal entre una vacuna y un evento adverso de notificación de casos individuales. Gran parte de la literatura en este campo proviene de la vigilancia posmercado de los programas que monitorean las reacciones adversas a los fármacos, tales como los de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos. Estos informes pasivos muchas veces presentan problemas de casos falsos positivos o falsos negativos, es decir que muchos de los casos notificados probablemente no se deben al fármaco (o vacuna), mientras que algunos otros pueden no notificarse.

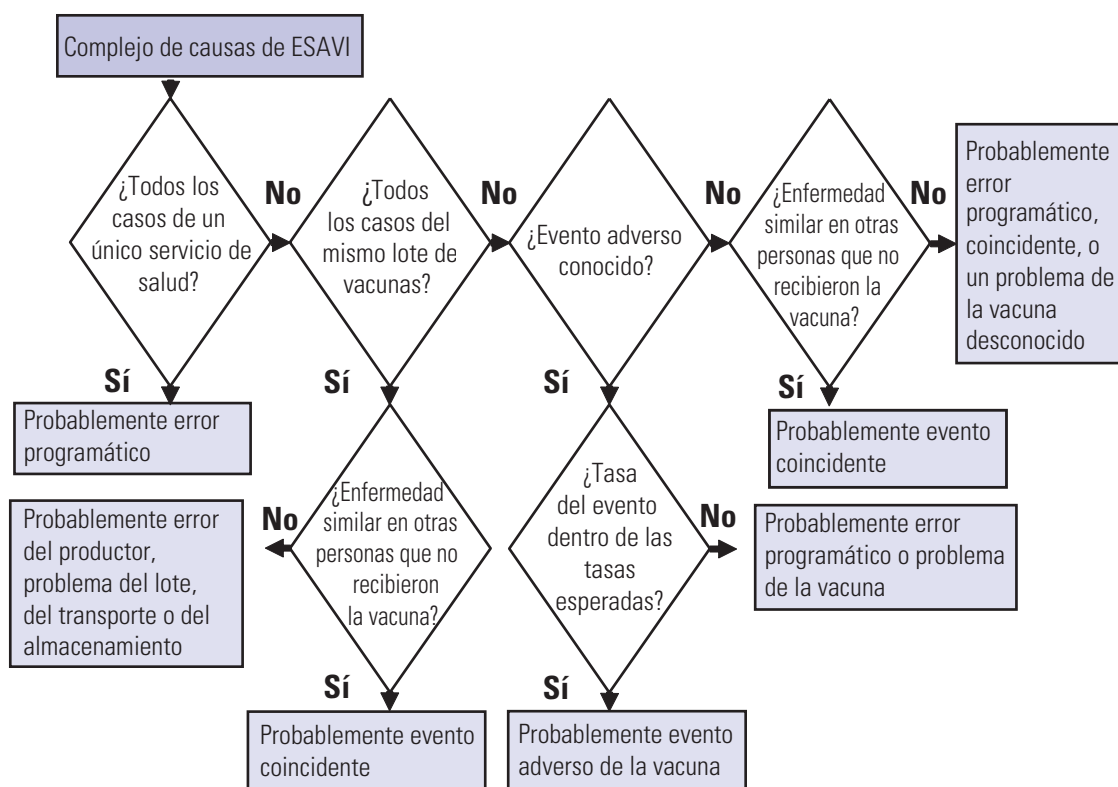
Para responder a la pregunta planteada en este apartado deben tenerse en cuenta algunos criterios en relación con las vacunas. Los siguientes interrogantes ayudarán a valorar la posible causalidad de un evento adverso en relación con una vacuna.

- ¿Cuál es la experiencia previa general con estas vacunas: cuántas personas ya la han recibido, cuántas han tenido eventos similares, etc.?
- ¿Hay algún presunto agente etiológico que cause el mismo tipo de evento?
- ¿Estas personas han recibido la vacuna antes? Si es así, ¿han presentado previamente algún tipo de evento adverso? ¿Tienen historia médica anterior o susceptibilidad genética que aumente el riesgo de desarrollar un evento adverso como consecuencia de la vacunación?
- ¿El tiempo en que ocurrió el evento adverso es el esperado para que se pueda pensar en una causalidad?
- ¿Las características del evento adverso permiten la realización de pruebas de laboratorio que sustenten esta hipótesis?
- ¿El evento desapareció rápidamente o fue irreversible? ¿Hubo necesidad de tratamiento?
- ¿La vacuna fue administrada en otra oportunidad? Si así fuera, ¿el evento también apareció en esa ocasión?

Otra forma de contestar a la pregunta “¿ha causado?” es mediante la construcción de un algoritmo (figura 1). Estos algoritmos no solamente mejoran la reproducibilidad y la validez de la causalidad, sino que también ayudan a que estas evaluaciones sean explicables. Algunos algoritmos incluso pueden tener errores y al final asignarse a una categoría de probabilidad como: definitivo, probable, posible o no probable.

Para responder a la pregunta en cuestión, los expertos en el tema utilizan el análisis de Bayesian, que consiste en el cálculo de la razón de probabilidad (Rothman y Greenland, 1998). Se trata de un cálculo complicado y muchas veces no se puede efectuar debido a las dificultades para obtener los datos.

FIGURA 1. Algoritmo para la identificación de las causas de ESAVI



c) ¿Podrá causar?

Desde una perspectiva individual, este interrogante sobre la causalidad se refiere a la probabilidad de que el receptor de una vacuna presente un evento adverso por causa de esta; para la población, alude a la proporción de personas que sufrirán el evento adverso tras la vacunación. La mejor estimación que puede utilizarse es el riesgo atribuible o la diferencia de riesgo. Esta medida de asociación indica la diferencia entre la tasa de incidencia de la enfermedad —el evento adverso— entre las personas expuestas a determinado factor —la vacuna— y la tasa de incidencia de la enfermedad entre los no expuestos a ese factor. El riesgo atribuible depende de la incidencia del evento adverso y del riesgo relativo. Asimismo, cuando el riesgo relativo es alto, el riesgo atribuible será bajo si el evento es muy raro. La evaluación del interrogante “¿podrá causar?” es esencial para las consideraciones sobre riesgo/beneficio (Unidad 3), porque la diferencia de riesgo expresa la probabilidad de riesgo del evento adverso causado por la vacuna.

Sin embargo, la pregunta “¿podrá causar?” depende de la pregunta “¿puede causar?”. Si las pruebas son insuficientes para definir si “puede causar” entonces también lo serán para concluir si “podrá causar”. Además, cuando las respuestas solamente se fundamentan en las notificaciones y no en los estudios epidemiológicos, no es posible efectuar estimaciones cuantitativas confiables.

La generación de hipótesis o de señales de posibles eventos adversos se basa en la observación de los eventos acaecidos. No obstante, la confirmación de hipótesis debe basarse en pruebas. Las señales prematuras pueden ser demasiado inciertas para justificar conclusiones firmes y acciones reguladoras, por lo que se necesitan estudios adicionales. Se podría confirmar una señal mediante la combinación de experiencias notificadas en varios países; por lo tanto, es importante la colaboración internacional.

UNIDAD 2. PRUEBAS DE CAUSALIDAD

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Reconocer la importancia de la verosimilitud biológica en la evaluación de las pruebas de causalidad.
2. Describir los estudios epidemiológicos y sus medidas de estimación de riesgo.
3. Explicar las categorías de evaluación de la causalidad.

En general, las fuentes que deben examinarse para evaluar las pruebas de causalidad incluyen la verosimilitud biológica (¿se puede explicar biológicamente si esta vacuna específica puede causar este evento específico?), las notificaciones individuales de casos o serie de casos, y los estudios epidemiológicos.

Todas las evaluaciones de asociaciones entre eventos adversos y vacunas deben presentar, en algún grado, una verosimilitud biológica que permita explicar la aparición del evento.

En los estudios epidemiológicos, los investigadores miden uno o más atributos de salud que estén relacionados (exposición, evento o ambos) en una muestra definida de individuos, y hacen inferencias sobre los valores de estos atributos o asociaciones encontrados entre ellos en el universo poblacional del que provino la muestra investigada. Desde un punto de vista operativo, tales estudios se clasifican en no controlados (descriptivos) o controlados (analíticos), y desde la perspectiva de las condiciones del evento, en observacionales o experimentales (ensayos clínicos).

Los estudios observacionales no controlados se basan por lo general en el seguimiento de un grupo de personas vacunadas a las que se vigila durante algún tiempo para detectar la aparición de uno o más eventos adversos. Las tasas de aparición de eventos adversos así estimadas solo pueden interpretarse descriptivamente, pues estos estudios no contemplan grupos de personas no expuestas a la vacuna y por lo tanto no son útiles para aceptar o rechazar una hipótesis de relación causal. Este tipo de estudios abarca también las series de casos. Aunque no permitan estimaciones de riesgo de eventos adversos a las vacunas (porque no se cuenta con grupos de control), suelen aportar más detalles sobre las posibilidades etiológicas, el tiempo transcurrido, la administración de la vacuna y el inicio del evento, y descripciones clínicas y patológicas del evento adverso.

Los estudios observacionales controlados proporcionan una estimación directa de las tasas de eventos adversos aparecidos entre las personas vacunadas. En general, son estudios de cohorte o de casos y controles. En pocas palabras, cabe decir que los estudios controlados pueden representarse con un cuadro en 2 x 2 (de dos columnas por dos filas) como el que se presenta a continuación:

- a = son los expuestos a la vacuna que presentaron ESAVI,
- b = son los expuestos a la vacuna que no presentaron ESAVI,
- c = son los no expuestos a la vacuna que presentaron ESAVI,
- d = son los no expuestos a la vacuna que no presentaron ESAVI.

| | ESAVI | No ESAVI |
|---------------------------|-------|----------|
| Exposición a la vacuna | a | b |
| No exposición a la vacuna | c | d |

En los estudios de cohorte, la estimación obtenida es el riesgo relativo (RR), y en los estudios de casos y controles es el cociente de probabilidad (OR [*odds ratio*]).

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d} \quad OR = \frac{axd}{cxb}$$

Cada uno de estos diseños de estudios tienen mejor aplicabilidad según la situación de exposición, la prevalencia del ESAVI y otros criterios epidemiológicos que deben tenerse en cuenta, y cada uno de ellos tiene sus propias limitaciones.

En la mayoría de las poblaciones, la vacunación (factor de exposición) es universal, de modo que para efectuar estos cálculos es necesario considerar, por ejemplo, la tasa de aparición de un evento adverso dentro de las dos semanas posteriores a la administración de la vacuna, comparada con la tasa de aparición de eventos adversos varias semanas o meses después.

También pueden realizarse estudios ecológicos orientados a comparar poblaciones de regiones o países similares. Dado que estos estudios evalúan la asociación del evento adverso en la población, solo proporcionan pruebas indirectas de asociación entre individuos.

En los estudios antes mencionados, la decisión en cuanto a la exposición a la vacuna corresponde al individuo que la recibe y no al investigador. En cambio, en los ensayos clínicos controlados, es el investigador el que decide qué grupo recibirá la vacuna y cuál será el grupo de control, que usualmente recibe algún placebo. Estos estudios proporcionaron las mayores pruebas científicas de causalidad

en relación con los eventos adversos, y las medidas de asociación estimadas en general son el riesgo relativo y el riesgo atribuible (diferencia de riesgos). Siempre se efectúan antes de que una vacuna se libere para su uso masivo en las poblaciones.

Es importante contar con la asesoría de un epidemiólogo para la definición del diseño y el análisis de los datos.

Al finalizar la investigación, se podrá efectuar la clasificación del ESAVI. La OMS utiliza categorías de causalidad para reacciones adversas a los medicamentos que pueden aplicarse a los ESAVI. Son las siguientes:

1. Definitiva
2. Probable
3. Posible
4. Improbable
5. Condicional/no clasificada
6. No evaluable/inclasificable

Las tres primeras se utilizan cuando la clasificación final de un ESAVI corresponde a una reacción vacunal o error programático que puede variar en niveles de categorías de causalidad (definitiva, probable o posible). Las categorías 4 y 5 se emplean para eventos coincidentes, según el grado de confianza, y la categoría 6 para un ESAVI con documentación insuficiente para efectuar la clasificación.

No obstante, si la Autoridad Regulatoria Nacional sospechara de la calidad de las vacunas, cualquier acción que se adopte deberá llevarse a cabo conjuntamente con el grupo de trabajo responsable de la investigación del ESAVI.

Otra fuente de clasificación de la causalidad es la utilizada por el Comité de Seguridad de Vacunas del Instituto Estadounidense de Medicina. En la revisión de eventos adversos de tos ferina y rubéola este comité propuso las siguientes cinco categorías para evaluar la causalidad.

- *No hay pruebas de relación causal:* para las asociaciones supuestas entre vacunas y eventos adversos no se dispone de estudios epidemiológicos o notificación de casos, por lo cual se los incluye en esta categoría.
- *Las pruebas son insuficientes para aceptar o rechazar una relación causal:* se consideran una o más notificaciones de casos o estudios epidemiológicos, pero no se cuenta con otros elementos decisivos que definan la aceptación o el rechazo. La ausencia o presencia de verosimilitud biológica no resulta suficiente para valorar la relación causal.
- *Las pruebas favorecen el rechazo de una relación causal:* el rechazo de la relación causal solo se funda en la documentación brindada por estudios epidemiológicos. Tales pruebas se juzgan basándose

en un análisis riguroso de estudios epidemiológicos (muestra adecuada, significación estadística en los resultados, etc.) o de metanálisis. Se estima que la falta de verosimilitud biológica respalda la decisión de rechazar la relación causal.

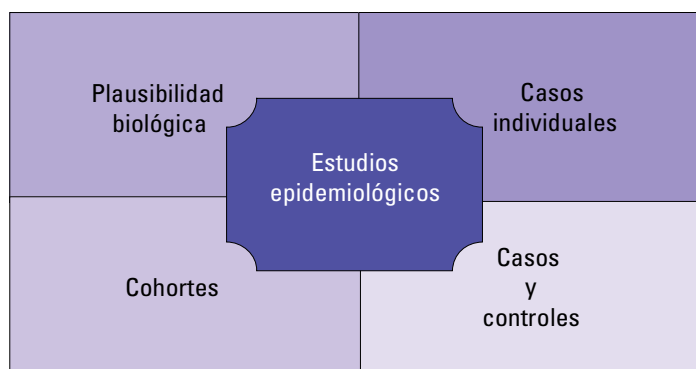
- *Las pruebas favorecen la aceptación de una relación causal:* la ponderación de las pruebas de una o más notificaciones o de estudios epidemiológicos respalda la relación causal. Se considera que la falta de verosimilitud biológica respalda la decisión de aceptar esa relación, pero es por sí misma insuficiente para contrapesar las pruebas de otras fuentes.
- *Las pruebas establecen la relación causal:* los estudios epidemiológicos y las notificaciones de casos aportan pruebas inequívocas de relación causal, y se demuestra la verosimilitud biológica.

Habitualmente, las notificaciones de casos sospechosos de ESAVI están influidas por diferentes tipos de sesgos. Varios hechos pueden dificultar la interpretación de los datos:

- Los datos resultan insuficientes y se requieren estudios adicionales para confirmarlos o rechazarlos.
- La evaluación de la frecuencia exacta de la reacción es limitada.
- Los datos son heterogéneos y requieren un análisis científico riguroso.
- La aceptabilidad social de las vacunas puede verse afectada.
- La detección menos efectiva de los eventos adversos retardados (por ejemplo, la panencefalitis esclerosante subaguda) puede variar en función de la gravedad del ESAVI, del tiempo de comercialización de la vacuna en el mercado, de la excesiva influencia de las propagandas comerciales y del grado de desarrollo del sistema de notificación.

La figura 2 ilustra cómo el investigador debe plantear las posibilidades para evaluar la causalidad de un ESAVI.

FIGURA 2. Evaluación de las pruebas para establecer la causalidad



UNIDAD 3. CONSIDERACIONES SOBRE RIESGO/BENEFICIO

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Discutir los temas referentes al riesgo/beneficio en las políticas de inmunización, considerando las variables más importantes para la toma de decisiones.
2. Identificar los riesgos de las enfermedades prevenibles por vacunación.

Desde hace muchos años se debate sobre la relación riesgo/beneficio de la vacunación. En la Región de las Américas, los programas de inmunización han logrado erradicar la viruela y la poliomielitis (y, desde 2002, la interrupción de la transmisión del virus autóctono del sarampión) así como disminuir las tasas de morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles; sin embargo, es necesario continuar con los programas de vacunación, mantener altas coberturas y aumentar la credibilidad de la población.

La ausencia de muchas enfermedades lleva a que los riesgos de la vacunación tengan más relevancia. Mientras las altas coberturas de vacunación sugieren que la mayor parte de los padres aceptan las vacunas, los posibles riesgos que estas representan tienen gran repercusión en la población. Algunas experiencias han demostrado que la disminución de las coberturas vacunales provoca la reemergencia de ciertas enfermedades ya controladas.

Las políticas de vacunación deben tener en cuenta el equilibrio entre el riesgo y el beneficio antes de poner en práctica la aplicación de una vacuna o suspender su uso. Se define como beneficio un resultado favorable y positivo a favor de un individuo o una población. Se trata de una mejora clínica y también en la calidad de vida y en la economía.

En epidemiología se define como riesgo la probabilidad que tiene un individuo de contraer una enfermedad en determinado período de tiempo. También puede definirse como la probabilidad de aparición de un evento adverso o no deseado (y la gravedad con que puede verse afectada la salud de los individuos en una población determinada por la utilización de una técnica o práctica médicas para la atención de un problema de salud específico en condiciones particulares de uso de dicha técnica o práctica). El riesgo debe ser evaluado en términos de gravedad, duración y probabilidad a través del tiempo. A continuación se enuncian otras definiciones de interés.

- *Riesgo dominante (o primario)*: el que más contribuye al riesgo total.
- *Riesgo gerencial*: el que resulta de decisiones tomadas o acciones emprendidas para reducir las consecuencias o la probabilidad de aparición de un evento adverso.
- *Eficacia*: capacidad de un fármaco de beneficiar a un individuo de una población determinada, afectado por una enfermedad específica, en condiciones ideales de uso.

En materia de vacunación, estos dos conceptos deben analizarse en términos de si el beneficio de mantener una población inmunizada con una vacuna específica es mayor o menor que el riesgo de no administrarle esa vacuna.

El conocimiento del perfil epidemiológico de las enfermedades en las poblaciones permitirá evaluar el riesgo de un individuo o de una población de enfermar, y establecer cuál será el beneficio de mantener a ese individuo o a esa población vacunados contra la enfermedad.

Al establecer las políticas de salud pública deben evaluarse los principios generales del riesgo/beneficio para la toma de decisiones, y deben estar referidos a la población en su conjunto y no al riesgo individual. Además, hay que considerar que el contexto del riesgo/beneficio depende de la naturaleza del problema (incidencia de la enfermedad en la población, por ejemplo), de la situación económica o de otros factores.

Cuando se detecta un ESAVI en la rutina de un programa de vacunación o en una campaña, la toma de decisiones se basará fundamentalmente en la evaluación del riesgo/beneficio. Cualquier decisión que no esté basada en argumentos contundentes puede tener graves consecuencias sobre el programa de vacunación. Uno de los puntos que debe considerarse es el riesgo de la enfermedad frente al de un evento adverso relacionado con una vacuna. Como se mencionó en la Unidad 1, la pregunta “¿podrá causar?” es primordial para valorar el riesgo/beneficio, porque la utilización de la medida de asociación del riesgo atribuible (diferencia del riesgo) va a expresar la probabilidad del riesgo de un evento adverso causado por la vacuna.

Los siguientes factores influyen en la evaluación del riesgo/beneficio.

La población en general

Los factores relacionados con la población presentan una perspectiva diferente de la que ofrecen los profesionales de inmunizaciones, la Autoridad Regulatoria Nacional o los productores de vacunas.

La naturaleza del problema

- La incidencia o prevalencia de la enfermedad (sarampión, tos ferina, etc.).
- ¿Es una situación de crisis? ¿Una amenaza a la vida o al programa?
- ¿Es un error programático y evitable, o inherente?
- ¿Por qué se ha planteado en la población el tema de la vacuna contra la tos ferina (DPT) de células totales?

La indicación del programa y la población (universo específico o blanco)

- Indicación: prevención de la enfermedad o tratamiento de la enfermedad.
- Población específica: niños, adultos, adultos mayores.

El tiempo disponible para la toma de decisiones, los datos y las fuentes

La toma de decisiones resulta más sencilla y rápida cuando el programa de inmunización ha elaborado un plan de crisis previo y ha establecido una alianza con sus pares del Ministerio de Salud (comunicaciones, vigilancia, etc.) y de la sociedad civil (sociedades científicas, líderes comunitarios, universidades, periodistas, etc.).

En la evaluación del riesgo/beneficio se toman en cuenta las enfermedades que previenen las vacunas y los efectos de estas enfermedades (cuadro 1). La difusión de este conocimiento puede resultar muy útil cuando los gerentes de los programas de inmunización tienen que decidir qué actitud adoptar frente a la aparición de un ESAVI o ante una crisis del programa.

CUADRO 1. Las vacunas, las enfermedades que previenen y los efectos de la enfermedad

| Vacuna | Enfermedad | Efectos de la enfermedad |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VPO (antipoliomielítica oral) | Poliomielitis Microorganismo: virus de la poliomielitis | De 4% a 8% de las infecciones se presentan con síntomas leves (fiebre, náuseas, vómitos). De 1% a 2% de las infecciones resultan en meningitis aséptica; <1% resulta en parálisis. La letalidad para los casos de parálisis varía de 2% a 20%. |
| DPT (difteria, tos ferina y tétanos) | Difteria Microorganismo: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | Los efectos están relacionados con la toxina. La letalidad es de 5% a 10% (las tasas de mortalidad son más altas en los jóvenes y en los ancianos). Miocardiopatía y neuritis/neuropatía. Existen también formas cutáneas y nasales de la enfermedad. |
| | Tos ferina Microorganismo: <i>Bordetella pertussis</i> | Enfermedad muy contagiosa (tasas de ataque de >90% en contactos con personas no vacunadas) de las vías respiratorias. Tos paroxística característica, con estridor inspiratorio, por lo que también se llama “tos convulsiva”. También puede causar neumonía, crisis convulsivas y encefalopatía. Muere aproximadamente 1/200 pacientes menores de 6 meses de edad. En todo el mundo, se atribuyen a la tos ferina unas 200 000 a 400 000 defunciones. |
| | Tétanos Microorganismo: <i>Clostridium tetani</i> | La infección causa contracciones musculares dolorosas, que comienzan en los músculos del cuello y la mandíbula (trismo) y luego avanzan a los del tronco. Para el tétanos neonatal, la letalidad es de 10% a 90%. La letalidad del tétanos es específica para cada país y varía de <1% a 90%. |
| DT y Td (toxoides diftérico tetánico pediátrico y adulto) | Véanse las secciones previas sobre difteria y tétanos. | Véanse las secciones previas sobre difteria y tétanos. |
| TT (toxoides tetánico) | Véase la sección previa sobre el tétanos. | Véase la sección previa sobre el tétanos. |

CUADRO 1. (continuación)

| Vacuna | Enfermedad | Efectos de la enfermedad |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPR (sarampión, paperas, rubéola) | Sarampión Microorganismo: virus del sarampión | Enfermedad aguda, sumamente contagiosa, con fiebre, conjuntivitis, coriza, tos y manchas de Koplik. El exantema característico aparece de 3 a 7 días después de comenzar la fiebre. Pueden surgir complicaciones por la infección bacteriana en 10% de los casos. La letalidad en los países desarrollados es de aproximadamente 0,2%, y en los países en desarrollo es de 3% a 5%. Se presenta encefalitis aguda en 1/1000 casos y panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) como complicación tardía (varios años después de la infección) en 1/100 000 casos. |
| | Paperas Microorganismo: virus de la parotiditis | Aproximadamente 1-2 de cada 10 000 casos contraen encefalitis. Cerca de 2/3 de los infectados contraen edema de las glándulas salivales (parótida). Se presenta orquitis (inflamación de los testículos) en uno de cada cinco varones postpúberes. La esterilidad es una complicación poco común. Puede producirse sordera, pero es inusual. |
| | Rubéola Microorganismo: virus de la rubéola | Aproximadamente 50% de los casos son subclínicos. La infección causa un trastorno febril leve con exantema y linfadenopatía. Ocasionalmente, se presentan artritis y artralgias. La encefalitis y la trombocitopenia son complicaciones poco comunes. <i>Síndrome de rubéola congénita:</i> Se presenta en aproximadamente 90% de los lactantes infectados durante el primer trimestre del embarazo. Los niños nacen con malformaciones congénitas —sordera, cataratas, microcefalia, retraso mental, defectos cardíacos, enfermedades óseas, etc.— y las embarazadas corren el riesgo de aborto espontáneo. |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) | Infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> Microorganismo: <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | Antes de la introducción de la vacuna, Hib era la causa bacteriana más común de meningitis. La letalidad de la meningitis es de alrededor de 5%. Aproximadamente de 10% a 15% tienen secuelas neurológicas y se presenta sordera grave en 15% a 20% de los casos. También era la causa principal de epiglotitis antes de la vacuna. La tasa de letalidad de la epiglotitis es de 1%. Provoca asimismo celulitis y neumonía. |
| Hepatitis B | Infecciones por hepatitis B Microorganismo: virus de la hepatitis B | Causa una gama amplia de manifestaciones de enfermedad: hepatitis mortal fulminante, hepatitis clínica con ictericia, enfermedad subaguda con síntomas y seroconversión asintomática no específica. Se presenta una infección de hepatitis B crónica en más de 30% de los niños infectados después del nacimiento y en 5% a 10% de los niños mayores y adolescentes. La enfermedad aguda tiene una letalidad de 1% a 2%. La infección crónica puede conducir a cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular. |

CUADRO 1. (continuación)

| Vacuna | Enfermedad | Efectos de la enfermedad |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fiebre amarilla | Fiebre amarilla Microorganismo: virus de la fiebre amarilla Vector: mosquito | Alrededor de 15% a 25% de las personas infectadas contraen una grave enfermedad con varias fases: aguda, de remisión y tóxica. Una vez que se llega a la fase tóxica, la letalidad es aproximadamente de 50%. Las personas inmunizadas (naturalmente o por vacunación) parecen presentar una enfermedad clínica más leve. La letalidad en las poblaciones no inmunizadas puede exceder de 50%. |
| BCG (bacilo de Calmette-Guérin) | Tuberculosis Microorganismo: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Causa enfermedades pulmonares, meningitis e infección diseminada. La infección generalmente se mantiene latente durante períodos largos y se reactiva en etapas posteriores de la vida. |
| Antineumocócica | Infecciones neumocócicas Microorganismo: <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Desde la introducción de la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, los neumococos pasaron a ser una de las causas bacterianas más comunes de meningitis. La letalidad de la meningitis neumocócica varía de 10% a 30%. Este microorganismo también causa otitis media aguda, neumonía y otras enfermedades invasivas. La mortalidad por enfermedades invasivas es alta en las poblaciones con enfermedades crónicas y con un sistema inmunitario comprometido. |
| Antimeningocócica | Afección meningocócica Microorganismo: <i>Neisseria meningitidis</i> | Desde la introducción de la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, este organismo se ha convertido en una de las causas más comunes de meningitis (junto con los neumococos). La meningococemia es otra afección invasora causada por esta bacteria. Los casos fulminantes pueden presentar púrpura, coagulación intravascular diseminada, choque, coma e incluso la muerte. |

EJERCICIOS

OBJETIVO

Conseguir que los participantes analicen las diferentes alternativas de respuesta ante un ESAVI y el riesgo/beneficio.

TEMA: Unidades 1, 2 y 3

EJERCICIO 1

Durante 2003, cinco niños del país X fallecieron después de recibir la primera dosis de vacuna DPT (en todos los casos durante las primeras 72 horas después de la vacunación). La vacuna implicada correspondía a tres lotes diferentes del mismo fabricante. Las vacunas que se administran en este país se adquieren a través del Fondo Rotatorio de Vacunas (acreditado por el Sistema de Naciones Unidas por medio de la Organización Mundial de la Salud).

La información obtenida reveló lo siguiente:

- los resultados de las pruebas de esterilidad, inocuidad, tiomersal, aluminio y pH realizadas por los laboratorios de referencia estaban dentro de los parámetros esperados;
- la investigación de campo demostró que los niños provenían de servicios de salud diferentes y que no había sospecha de errores programáticos;
- se caracterizó un conglomerado temporal (los casos aparecieron en un período de tres meses);
- los factores epidemiológicos de riesgo descritos en la literatura fueron: madre adolescente, padres con bajo nivel educativo, raza negra o indígena, prematuridad, bajo peso al nacer, situación socioeconómica baja y variación estacional. Es importante resaltar que en la serie histórica de niños fallecidos, esta investigación concluyó que algunas de estas hipótesis de causas y factores de riesgo eran comunes para los cinco niños;
- en los últimos años, el país X tenía una cobertura de vacunación con vacuna DPT entre menores de 1 año superior a 90%, lo que ha significado la administración de aproximadamente 5 millones de dosis anuales. Hasta la fecha de los fallecimientos, más de 500 000 dosis de los lotes involucrados se habían distribuido;
- los estudios de prevalencia de ESAVI realizados en las localidades donde se produjeron las muertes demostraron, en general, hallazgos acordes con las tasas estimadas por la OMS; no obstante, pueden hacerse algunas observaciones acerca de los posibles sesgos encontrados en la metodología de estos estudios, los cuales podrían haber interferido en la interpretación de los resultados;
- el informe de los médicos patólogos concluyó de manera consensuada que en los cinco casos estudiados hay un patrón morfológico e histológico común que demuestra la presencia de una infección de etiología viral (infección respiratoria del tipo neumonía/neumonitis o meningoencefalitis aguda principalmente).

a. Basándose en esta información, analice la relación causal entre la vacuna DPT y la muerte de estos niños, considerando algunos de los criterios de Hill.

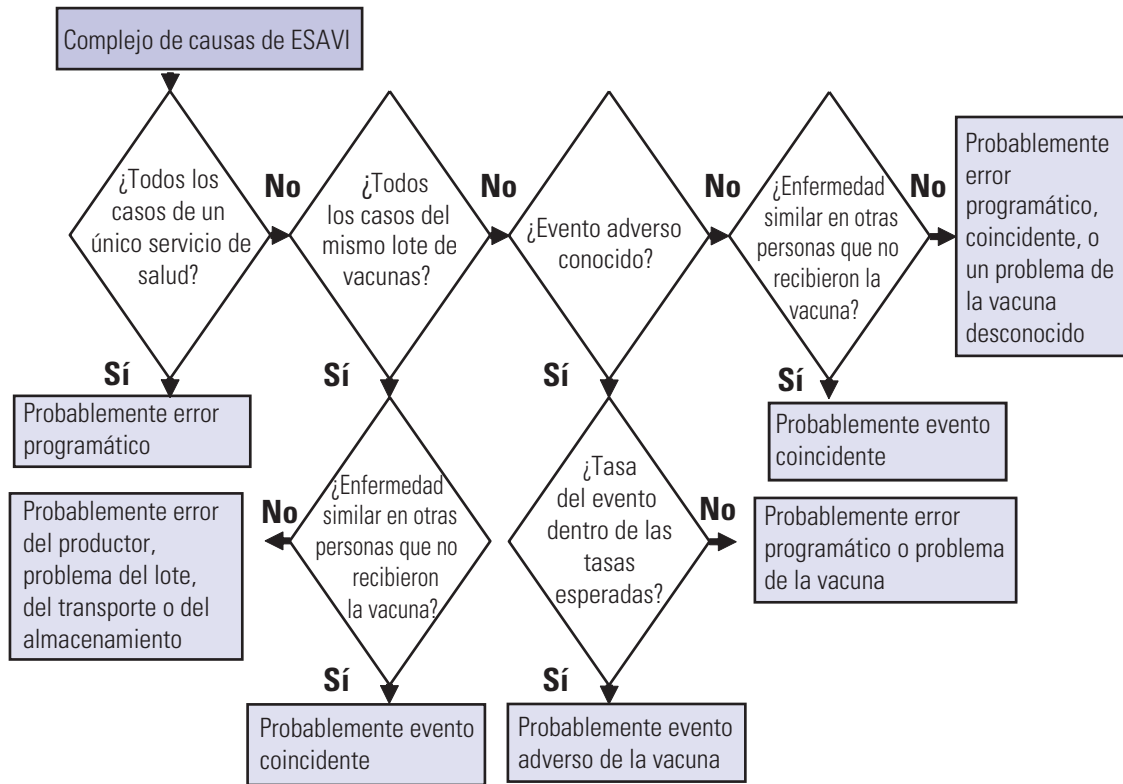
Comentarios

Plausibilidad

Consistencia

Temporalidad

b. Identifique la causalidad de estos ESAVI en el algoritmo (complejo de causas), siguiendo la ruta que le parezca más correcta.



Comentarios

EJERCICIO 2

Durante una campaña masiva contra el sarampión dirigida a 7,5 millones de niños de 9 meses a 14 años de edad, un niño de 7 años desarrolló encefalopatía y convulsiones, y luego falleció.

En este caso se aisló al paciente y se llevaron a cabo las investigaciones clínicas y de laboratorio. Inmediatamente después del fallecimiento se practicó una biopsia cerebral para su cultivo; también se efectuaron una macroscopia y una microscopia electrónica. Se determinó así que el cuadro clínico se debía a una infección por herpes virus.

Responda a la siguiente pregunta:

¿Suspendería usted la campaña? Explique las razones.

Comentarios

TEMA: Unidad 3**EJERCICIO 1**

El Ministro de Salud de su país solicita a la Autoridad Regulatoria Nacional un informe detallado de las diferencias entre riesgo y beneficio comparando las vacunas DPT acelular y DPT de células totales. Hay una gran presión para el reemplazo de la vacuna DPT de células totales por la DPT acelular en el Programa Nacional de Inmunización.

Responda a las siguientes preguntas:

a. ¿Qué haría usted ante este problema?

b. ¿Cómo obtendría usted información relevante sobre este tema?

EJERCICIO 2

Usted es el responsable del programa de inmunización y está participando en una jornada de vacunación. Se ha vacunado a 2 millones de niños. Recibe cuatro notificaciones de anafilaxia asociada a la vacuna contra el sarampión. Dos de los casos fueron mortales y los otros dos se recuperaron por completo. Hay dos lotes de vacunas implicados y ambos son del mismo productor. En su escritorio hay un mensaje en el que se le pide que se comunique con un periodista de la red nacional de televisión lo más pronto posible.

Marque la opción correcta

- a. ¿Qué haría usted ante este problema?
- 1) ¿Suspende la jornada inmediatamente? ()
 - 2) ¿Suspende los lotes implicados? ()
 - 3) ¿Elimina los lotes implicados y los reemplaza? ()
 - 4) ¿Envía un equipo para investigar? ()
 - 5) ¿Llama al periodista? ()
 - 6) ¿Otros? ()

Responda a las siguientes preguntas:

- b. ¿Cómo tomaría esta decisión?

c. ¿Con quién se comunicaría?

Las versiones actualizadas de los módulos se podrán acceder en la página web de la Unidad de Inmunización de la OPS: <http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/vacunas.htm>.

BIBLIOGRAFÍA

- Forrest JM, Burgess MA y McIntyre PB. Factors influencing vaccination uptake. *Communicable Diseases Intelligence* 2000;24(3):51-53.
- Grabenstein JD, Wilson JP. Are vaccines safe? Risk communication applied to vaccination. *Hospital Pharmacy* 1999;34(6):713-729.
- Hennekens C y Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Mayrent SL (ed.). Boston: Little, Brown and Company, 1987.
- Institute of Medicine (Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds.) *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
- Institute of Medicine (Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, eds.) *Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality*. Washington DC: National Academy Press, 1994.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- World Health Organization. *Workshop on establishing/strengthening a national immunization safety surveillance programme*. Cape Town, South Africa, 9 a 14 de diciembre de 2002.