

Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI)

Adverse Events Following Immunization

Álvaro Whittembury^{1,2} María Ticona¹

RESUMEN

La vacunación a nivel poblacional ha probado ser una estrategia costo efectiva empleada en salud pública, y es la única que ha demostrado que puede erradicar una enfermedad. Así, los beneficios de las inmunizaciones exceden largamente sus riesgos. Sin embargo, para brindar a la población el máximo beneficio es necesario reconocer los riesgos que entraña y estudiarlos para su prevención y control. El objetivo del presente artículo es el de revisar el concepto actual de los eventos supuestamente atribuidos a vacunación o inmunización (ESAVI), el proceso de investigación de los mismos y su importancia en el contexto de la vacunación segura, mediante una revisión narrativa de bibliografía seleccionada.

Palabras clave: Vacunación, Inmunización, Eventos adversos, Vacunación segura, Vigilancia en Salud Pública.

ABSTRACT

Immunization at the population level has been proved a cost-effective strategy used in public health, and is the only one that has shown it can eradicate a disease. Thus, the benefits of immunizations far exceed their risks. However, to give people the maximum benefit it is necessary to recognize the risks involved and study for its prevention and control. The objective of this paper is to review the current concept of the adverse events following immunization (AEFI), the process of investigating them and their importance in the context of safe vaccination, through a narrative review of selected literature.

Key words: Vaccination, Immunization, Adverse events, Vaccination Safety, Public Health Surveillance.

INTRODUCCIÓN

La vacunación masiva de grandes cohortes de personas es una de las estrategias más costo efectivas que se utilizan en salud pública, y es la única que ha demostrado que puede erradicar una enfermedad, como fue el caso de la viruela.¹⁻⁶ En este sentido, los beneficios de la vacunación exceden de manera

importante sus riesgos. Sin embargo, para brindar a la población el máximo beneficio es necesario reconocer los riesgos que entraña y estudiarlos para su prevención y control. El objetivo del presente artículo es el de revisar el concepto de los eventos supuestamente atribuidos a vacunación o inmunización ESAVI, el proceso de investigación de los mismos y su importancia en el contexto de la vacunación segura, mediante una revisión narrativa de bibliografía seleccionada.

Concepto de ESAVI

En el contexto de la vigilancia epidemiológica, el término ESAVI o evento supuestamente atribuido a vacunación o inmunización, se utiliza para referirse a cualquier evento clínico que se presenta luego de la vacunación. No debe ser utilizado como un diagnóstico clínico sino como un término operativo que permite iniciar la investigación de un evento clínico para tratar de identificar si el origen del mismo está relacionado causalmente a la vacunación recibida.^{3,7}

Por lo tanto, la presentación de cefalea luego de la vacunación, por definición, es un ESAVI. Lo mismo podríamos decir de la presentación de edema, eritema, dolor o de cuadros clínicos más complejos como un síndrome de Guillain-Barré, muerte súbita infantil, entre otras. Asimismo, por definición, la ocurrencia de un ESAVI asume una relación temporal entre la vacunación y la presentación del cuadro clínico; no obstante, la presentación de un ESAVI no necesariamente implica la presencia de una relación causal entre la vacunación y el evento clínico. Justamente, la investigación de los ESAVI está orientada a determinar si existe tal relación causal.^{3,8}

Si bien, de acuerdo a su intensidad, los ESAVI suelen ser eventos leves o moderados, también pueden ser eventos severos. Se define como eventos severos a aquellos que son causa de hospitalización o fallecimiento de la persona, y son éstos los de notificación obligatoria e inmediata al sistema de vigilancia epidemiológica, por todo personal de salud, ya que son eventos de suma importancia para la salud pública.^{3,7}

¹ Grupo Temático de Enfermedades Inmunoprevenibles, Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud del Perú. Lima-Perú.

² Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú. Correspondencia a Álvaro Whittembury alwhittvla@yahoo.com

Recibido: 04/diciembre/2009 Aprobado: 20/enero/2010

La presentación de un ESAVI puede conllevar a la suspensión de una campaña de vacunación y a la pérdida de la confianza de la población y del propio personal de salud en las vacunas, situación que de mantenerse puede llegar a comprometer los programas de inmunizaciones. El éxito de la estrategia de vacunación, desde el punto de vista de la salud pública, se sustenta en lo que se conoce como inmunidad de rebaño o “herd immunity”.⁹⁻¹² Esto significa, que elevadas coberturas de vacunación en la población permiten eliminar y hasta erradicar enfermedades. El desafío es que estas coberturas deben permanecer elevadas todo el tiempo. La disminución de las coberturas de vacunación en la población por una disminución en la confianza en las vacunas ya sea por la presencia de ESAVI o de grupos antivacunas, puede conllevar a la reintroducción de enfermedades ya eliminadas como ha ocurrido en otros países.¹³⁻¹⁸

Vacunas

Antes de abordar en mayor profundidad el tema de los ESAVI, conviene recordar algunos conceptos relacionados a las vacunas y vacunación segura.

Las vacunas son medicamentos cuyo efecto está orientado principalmente a la prevención de enfermedades (prevención primaria, protección específica). Difieren de los otros medicamentos por su naturaleza biológica lo que las hace intrínsecamente variables, tanto por las materias primas a partir de las cuales se elaboran, así como por los procedimientos biotecnológicos que se emplean en los ensayos clínicos a los cuales son sometidas. Ello hace que su fabricación, control y reglamentación exijan conocimientos y procedimientos especiales y exhaustivos.¹⁹

Las vacunas, de acuerdo al tipo de antígeno que contienen, pueden clasificarse como atenuadas o inactivadas.²⁰ Las vacunas atenuadas contienen microorganismos vivos, principalmente virus, que han perdido su capacidad de producir enfermedad, a través de procesos de laboratorio, usualmente mediante cultivos repetidos. No obstante mantienen su capacidad para reproducirse. Suelen ser vacunas muy efectivas para desarrollar inmunidad ya que usualmente requieren de una sola dosis y la inmunidad que proveen es de larga duración (sarampión, rubéola, parotiditis, influenza, fiebre amarilla, varicela, herpes zoster). Las vacunas inactivadas contienen virus o bacterias muertos, ya sea todo el microorganismo o fracciones de los mismos. Éstos no se pueden replicar, por lo que no pueden causar enfermedad, ni siquiera en personas inmunocomprometidas. Suelen necesitar de varias dosis para provocar una respuesta inmunológica adecuada y suelen proveer de una inmunidad de duración limitada (difteria, pertusis, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo). Con ellas se activa una respuesta inmunológica principalmente humoral. No obstante, nuevas vacunas inactivadas como las vacunas

conjugadas y las recombinantes producen una mejor respuesta inmunológica.

El impacto del uso de las vacunas a través de la vacunación ha permitido la erradicación de la viruela del mundo, la eliminación en la región de las Américas de la poliomielitis y el sarampión,^{21,22} y además en nuestro país la eliminación de la difteria y el control exitoso del tétanos neonatal.²³⁻²⁶

Debido a la naturaleza biológica de las vacunas y a su uso principalmente en personas libres de enfermedad - por su capacidad para prevenir enfermedades-, las vacunas siguen un proceso riguroso de desarrollo e investigación de su seguridad e inmunogenicidad. De esta manera, una vez terminados los estudios preclínicos recién se pueden iniciar los estudios clínicos que constan de cuatro fases:¹⁹

- Fase I, que se refiere a la primera introducción de la vacuna en seres humanos y que está orientada principalmente a la evaluación de la seguridad de la vacuna.
- Fase II, que comprende el inicio de las investigaciones en una población objetivo y que está orientada a evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna.
- Fase III, que corresponde a la etapa de estudios comparados que procura determinar la eficacia del producto.
- Fase IV, o etapa de vigilancia posterior a la comercialización.

Reacciones adversas por la vacunación

No obstante, a pesar de los esfuerzos involucrados en su desarrollo, y como todo medicamento, las vacunas producen algunas reacciones adversas. Éstas en su mayoría son leves o moderadas y rara vez producen reacciones severas¹.

Los tipos de reacciones dependen de cada vacuna, es decir, que diferentes vacunas producen diferentes tipos de reacciones adversas. En este sentido es importante considerar lo siguiente: a) la presentación de los eventos clínicos severos relacionados causalmente a las vacunas es rara, y b) las vacunas se aplican en gran número de dosis, principalmente a niños pequeños, que son quienes tienen, asimismo, mayor riesgo de morir por diferentes causas. Todo esto hace que si bien existe el riesgo de que se presenten eventos severos por la vacunación, la mayor cantidad de eventos reportados no va a estar relacionada causalmente a ésta, sino que la relación es sólo temporal (la vacuna se aplica antes de la presentación del cuadro clínico). En el Perú, entre el 2001 y el 2008, aproximadamente el 20% de los casos notificados (ESAVI severos) se han clasificado como relacionados con la vacunación.²⁷

¹ La frecuencia de presentación de los eventos severos relacionados causalmente a la vacunación se expresa por millón de dosis aplicadas.

Asimismo, debido a que estos eventos son de presentación rara, es muy poco probable que sean detectados por los estudios clínicos, por más exhaustivos que éstos sean, por lo que se requiere de la vigilancia de éstos posteriormente al inicio de la comercialización de las vacunas, para tener una idea más completa de su perfil de seguridad. Estos estudios se conocen como fase IV, o etapa de vigilancia posterior a la comercialización. La orientación de estos estudios también está dirigida a evaluar la efectividad de la vacunación.¹⁹ Las reacciones adversas relacionadas a la vacunación pueden producirse ya sea por alguno de los

componentes propios de las vacunas o por un error en el manejo de las mismas.

Eventos relacionados a los componentes de las vacunas

Como se ha mencionado anteriormente, las vacunas pueden producir reacciones adversas, las cuales pueden ser leves o severas. En la tabla 1 se presenta la frecuencia de eventos leves atribuidos a diferentes vacunas, y en la tabla 2 el tiempo de aparición y tasa de ocurrencia de eventos severos.

Tabla 1. Tasa de eventos leves atribuidos a la vacunación o inmunización.

Vacuna	Reacción local (dolor, tumefacción, enrojecimiento)	Fiebre	Irritabilidad, malestar y síntomas no específicos
Haemophilus influenzae ^a tipo b (Hib)	5% a 30%	2% a 10%	Inusual
Hepatitis B ^a	hasta 30% en adultos hasta 5% en niños	1% a 6%	Poco frecuente
Antisarampionosa / SRP ^a	hasta 10% ^b	hasta 5%	hasta 5%
Antipoliomielítica oral (VPO) ^a	No compatible	menos de 1%	menos de 1% ^c
TT / DT ^a	hasta 10% ^d	hasta 10%	hasta 25%
DTP ^{a,e}	hasta 50%	hasta 50%	hasta 60%
BCG ^{a,f}	Común ^g	-	-
Influenza estacional	10% a 64% ^h 15% a 20% ⁱ	5% a 12% ^j	menos de 1%
Varicela	10% a 24% ^j	10% a 15%	-
Hepatitis A ^k	20% a 56%	menos de 10%	menos de 10%
Rabia ^l	21% a 77%	6% a 55%	5% a 40%
Influenza pandémica A(H1N1) ^m	5% a 64%	1% a 11%	1% a 26%
VPH	25% a 84%	10%	1% a 7%
Antineumocócica vacuna conjugada ⁿ	10% a 20%	15% a 24%	
Rotavirus	No compatible	40% a 43%	9% a 62%

Fuente: compilado por Turpo G, Ticona M, Whittembury A, diciembre 2009 – enero 2010.

^a Modificado de los módulos de capacitación de vacunación segura de la OPS (2007).

^b Exantema leve en el 5% de los vacunados, que aparece 7 a 10 días después de la vacunación y dura 1 a 2 días. Artralgia y artritis transitorias en el 25% y 10%, respectivamente, de las mujeres post-púberes vacunadas; aparecen 1 a 3 semanas después de la vacunación y duran de 1 día a 3 semanas.

^c Diarrea, cefalea y dolores musculares.

^d Es probable que las tasas de reacciones locales aumenten con las dosis de refuerzo del 50 al 85 %. Reacciones locales intensas pueden presentarse en el 1% a 2% de los vacunados, usualmente personas con múltiples dosis, 2 a 8 horas después de la vacunación.

^e Para la vacuna contra la tos ferina de células enteras. Las tasas para la vacuna contra la vacuna acelular son más bajas.

^f La reactividad local varía de una vacuna a otra en función de la cepa y el número de bacilos viables.

^g El episodio consiste en la aparición de un nódulo, ulceración y cicatriz.

^h En adultos con vacuna inactivada.

ⁱ En niños con vacuna inactivada. Vacuna atenuada: en niños también coriza (48%), cefalea (18%), vómitos (3%) sin diferencias estadísticas con placebo; en adultos congestión nasal (28% a 78%), cefalea (16% a 44%) y dolor de garganta (15% a 27%) con diferencia estadísticamente significativa con placebo.

^j Se puede presentar una erupción semejante a la varicela en el lugar de la inyección en el 3%-5% de las personas vacunadas con la primera dosis, y en el 1% con la segunda dosis. Se puede presentar una erupción generalizada en el 4% a 6% con la primera dosis y en el 1% con la segunda dosis.

^k Vacuna inactivada con células completas.

^l Vacuna de cultivo celular.

^m Vacuna inactivada. La información es preliminar ya que solo se cuenta con información de los estudios clínicos. Los estudios epidemiológicos en población vacunada aún están en desarrollo.

ⁿ Los estudios realizados con la vacuna conjugada se han realizado junto con vacuna DPT.

Tabla 2. Tasas de eventos severos atribuidos a la vacunación o inmunización y tiempo de aparición.

Vacuna	Evento	Tiempo que tarda en aparecer	Tasas por 1 000 000 de dosis
BCG ^{a,b}	Linfadenitis supurativa	2 a 6 meses	100 a 1000
	Osteítis por BCG ("becegeítis")	1 a 12 meses	1 a 700
	"Becegeítis" diseminada por la BCG	1 a 12 meses	0.19 a 1.56
HIB ^a	Ninguna conocida	-	-
Hepatitis B ^a	Anafilaxia	0 a 1 hora	1 a 2
	Síndrome de Guillain-Barré (vacuna obtenida en plasma)	0 a 6 semanas	5
Antisarampionosa / SPR-SR ^{a,c}	Convulsiones febriles	7 a 12 días	17 a 50
	Trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas)	15 a 35 días	25 a 33
	Anafilaxia	0 a 1 hora	10
	Parotiditis	-	raro
	Sordera ^d	≤ 2 meses	raro
	Encefalopatía ^d	≤ 2 meses	<1
	Meningitis aséptica ^e	18 a 34 días	0.1
Antipoliomielítica oral (VOP) ^a	Poliomielitis paralítica relacionada con la vacuna (PPRV)	4 a 40 días	0.004 a 0.1 ^f
	Anafilaxia	0 a 1 hora	rara
TT/DT ^a	Neuritis del plexo braquial	2 a 28 días	5 a 10
	Anafilaxia	0 a 1 hora	1 a 6
	Absceso estéril	1 a 6 semanas	1 a 10
DTP ^a	Llanto persistente que dura más de 3 horas	0 a 24 horas	1 000 a 60 000
	Convulsiones ^g	0 a 2 días	570
	Episodio de hipotonía e hipo reactividad	0 a 24 horas	570
	Anafilaxia	0 a 1 hora	20
	Encefalopatía ^h	0 a 3 días	0 a 1
Fiebre amarilla ^a	Enfermedad neurotrópica	3 a 28 días	500 a 4 000 en < de 6m ⁱ
	Reacción alérgica / anafilaxia	0 a 1 hora	4 a 18
	Enfermedad viscerotrópica	1 a 8 días	4 ^j
Rabia (CRL)	Reacción neurológica ^k	4 a 25 días	300 a 800
VPH (Gardasil)	Anafilaxia	0 a 1 hora	Rara
Influenza estacional	Anafilaxia	0 a 1 hora	< 2
	Gillain-Barré ^l	6 sem	1
	Síndrome óculo-respiratorio		90 a 466
Antineumocócica vacuna conjugada	Ninguna conocida		100
Influenza pandémica	Ninguna conocida ^m		

Fuente: compilado por Turpo G, Ticona M, Whittembury A, diciembre 2009 – enero 2010.

^a Modificado de los módulos de capacitación de vacunación segura de la OPS (2007).^b Estas reacciones se presentan principalmente en niños con compromiso de la inmunidad celular.^c No hay reacciones adversas (excepto anafilaxia) cuando hay inmunidad (~90 % de los que reciben una segunda dosis). Las convulsiones febriles son poco probables en niños mayores de seis años. La trombocitopenia es transitoria y benigna; hay reportes que indican que podría ser mayor en personas con antecedente de púrpura trombocitopénica idiopática.^d Hay relación temporal, pero no se ha podido establecer una relación causal.^e Relacionado con el componente de parotiditis; no obstante hay mucha diversidad en la información, se requieren más estudios.^f El riesgo de PPRV es 0.1 casos por millón de dosis para la primera dosis y 0.004 para las demás dosis. En promedio, el riesgo para todas las dosis es de 0.04 por millón de dosis.^g Las convulsiones son febriles, principalmente, y la tasa depende de los antecedentes personales y familiares y la edad, con un riesgo mas bajo en lactantes menores de 4 meses. No dejan secuelas.^h No ha sido confirmada por los estudios realizados.ⁱ El riesgo es mayor en menores de 6 meses, pero se han presentado casos en otros grupos de edad. La tasa promedio es de 8 por millón de dosis, en personas de 60 a 69 es de 16 por millón de dosis y en mayores de 70 es de 23 casos por millón de dosis administradas.^j El riesgo se incrementa con la edad. En personas de 60 a 69 años de edad la tasa es de 10 por millón de dosis y en mayores de 70 años es de 23 por millón de dosis administradas. En el Perú se identificó un conglomerado con una tasa de 79 por millón de dosis.^k Las reacciones neurológicas reportadas para la vacuna de cerebro lactante de ratón afectan mayormente el sistema nervioso periférico y se suelen manifestar como parálisis flácidas agudas, especialmente Sd. de Guillain-Barré. La OMS ha recomendado la discontinuación de su uso y el cambio por vacunas de cultivos celulares.^l Sólo para la vacuna de 1976. Actualmente no se ha encontrado relación causal entre la vacuna de influenza estacional y el Síndrome de Guillain-Barré.^m Hasta el momento no se ha podido identificar eventos adversos serios relacionados a la vacuna pandémica; no obstante es de esperarse que sean semejantes a la vacuna estacional.

Estas reacciones adversas pueden presentarse para cualquiera de sus componentes.²⁸ Las vacunas se componen usualmente de: componente activo (biológico), líquido de suspensión, adyuvantes y preservantes.

El componente activo está conformado por el antígeno que va a generar la respuesta inmune, como bacterias, virus, fracciones proteicas. Dependiendo del medio en el cual se han desarrollado estos antígenos se pueden presentar, por ejemplo, reacciones anafilácticas. Así en el caso de la vacuna contra la influenza, el antígeno se desarrolla en huevos de gallina, por lo que una de las contraindicaciones de la vacuna contra la influenza es justamente la alergia al huevo.²⁹

Como líquido de suspensión se utiliza suero fisiológico, con el cual no hay reportadas reacciones adversas.

Los adyuvantes son sustancias que mejoran la capacidad inmunogénica del antígeno vacunal, lo que permite utilizar menor cantidad de antígeno y menor número de dosis de vacuna. Por ejemplo, en la vacuna contra la hepatitis B se utiliza aluminio como adyuvante; pero si se congela la vacuna el aluminio tiende a precipitarse, lo que tiene dos consecuencias: mayor reacción local y menor respuesta inmunogénica, lo que puede ocasionar falla de la vacunación.^{20,30}

Finalmente, los preservantes se utilizan para evitar la contaminación de la vacuna con organismos potencialmente patógenos. Para esta función se utilizan antibióticos como la neomicina u otras sustancias como el timerosal que ha sido objeto de polémica en los últimos 20 años por su supuesta relación con el autismo.

Tabla 3. Errores operativos del programa y sus consecuencias.

Error operativo	Evento previsto
<i>Inyección no estéril:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reutilización de jeringa o aguja descartable. ▪ Uso de jeringas sin garantía de esterilidad adecuada. ▪ Vacuna o diluyente contaminado. ▪ Uso de vacunas liofilizadas por más del tiempo indicado de uso. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección: absceso localizado en el sitio de inyección, sepsis, síndrome de choque tóxico o muerte. Infección transmitida por la sangre, como hepatitis o VIH.
<i>Error de reconstitución:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconstitución con diluyente incorrecto. ▪ Reemplazo de la vacuna o diluyente con un fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absceso local por agitación indebida. ▪ Efecto adverso de un fármaco; ejemplo, insulina. ▪ Muerte. ▪ Vacuna ineficaz.
<i>Inyección en el lugar equivocado:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG aplicada por vía subcutánea. ▪ DTP / DT / TT demasiado superficial. ▪ Inyección en glúteo. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacción o absceso local. ▪ Reacción o absceso local. ▪ Daño al nervio ciático.
<i>Transporte / almacenamiento incorrecto de vacunas.</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacción local por vacuna congelada. ▪ Vacuna ineficaz.
<i>Caso omiso de las contraindicaciones.</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacción grave previsible.

Fuente: con modificaciones de "Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo VI Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Washington, D.C.: OPS, 2007."

Errores programáticos

Además de las reacciones adversas que se producen por los componentes propios de las vacunas, también pueden producirse reacciones adversas por un manejo inadecuado de las vacunas,^{3,7} ya sea por una falla en el proceso de producción, en el transporte, almacenamiento, aplicación o disposición de los residuos de las mismas. Las reacciones adversas producidas por estas causas pueden ir desde la presentación de una reacción local hasta la presentación de un absceso, sepsis o cuadros clínicos más raros como el síndrome de Nicolau²⁷ (tabla 3). Una adecuada capacitación del personal de salud que se encarga de aplicación de las vacunas podría reducir al mínimo los eventos relacionados a la vacunación producidos por esta causa.

Vacunación segura

Debido a las características del perfil de seguridad de las vacunas y a la amplia difusión de su utilización es que se ha desarrollado el concepto de Vacunación Segura. Esta es una estrategia que contempla la producción de vacunas de muy alta calidad, la distribución, almacenamiento y aplicación adecuadas de las vacunas, y la vigilancia de los ESAVI. Todo ello con el propósito de reducir al mínimo el riesgo de presentación de eventos adversos relacionados causalmente a la vacunación, tanto para quien recibe, como para quien aplica la vacuna y para el medioambiente, y así brindar el máximo beneficio de la vacunación para la población.¹⁹

En nuestro país, la vacunación segura tiene a los siguientes actores fundamentales. Primero, la adquisición de vacunas de calidad se asegura a través del fondo rotatorio de la OPS.³¹ Este fondo consolida todos los pedidos de vacuna de Latinoamérica y hace una licitación con el número total de dosis requeridas para la región. Tiene dos preceptos importantes: sólo pueden participar del proceso de licitación aquellos laboratorios que han pasado las evaluaciones periódicas de calidad y seguridad de la OMS; y tienen que ofrecer el precio más bajo al cual han vendido su producto en cualquier lugar del Mundo. Todo esto asegura la obtención de vacunas de la mejor calidad y al mejor precio, y ha permitido hacer sostenible en nuestra región los programas de vacunación nacionales y con ello los logros que tenemos en materia de inmunizaciones. Además, una vez que las vacunas ingresan al Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) en coordinación con el Instituto Nacional de Salud (INS) hacen el respectivo control de calidad de las mismas.

Segundo, el tema de inyección segura, que se refiere al transporte, almacenamiento, aplicación y disposición de las vacunas utilizadas, es responsabilidad de la Estrategia Nacional Sanitaria de Inmunizaciones y de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, así como de sus pares en el nivel regional y local. Se han hecho esfuerzos importantes en el reemplazo y ampliación de la cadena de frío en el país, así como en la capacitación del personal responsable de los mismos. Es necesario sin embargo fortalecer con mayor énfasis los aspectos de aplicación de vacunas, así como la disposición adecuada de los residuos de la vacunación.

Tercero, la vigilancia de los ESAVI en el Perú, es conducida por la Dirección General de Epidemiología (DGE) del MINSA, que es el órgano que conduce la Red Nacional de Epidemiología (RENACE). La notificación de los ESAVI es obligatoria en todos los establecimientos del sector salud. Actualmente hay más de 7 000 unidades notificantes regulares en la Red.

Vigilancia epidemiológica de los ESAVI en el Perú

Los ESAVI se comenzaron a vigilar en nuestro país en el año 2001, a raíz del fallecimiento de siete infantes luego de su vacunación contra la difteria, pertusis y tétanos (vacuna DPT). Ello conllevó a que se desarrollara una investigación exhaustiva de los casos con la finalidad de identificar la causa de la muerte. Finalmente, todos los casos fueron clasificados como eventos no relacionados a la vacunación.³²

En el año 2002 se publicó el primer documento técnico de vigilancia de los ESAVI³, con las definiciones de caso que se usan hasta la actualidad.

Asimismo, se delineó la clasificación de los mismos de acuerdo a su relación con la vacunación. De esta manera los ESAVI se clasifican en:

1. Eventos no relacionados a la vacunación.
2. Eventos relacionados a la vacunación. Que pueden ser a su vez de dos tipos:
 - a. Eventos relacionados a los componentes propios de las vacunas.
 - b. Eventos relacionados a los aspectos operativos de la vacunación, también conocidos como errores programáticos.
3. Eventos no concluyentes. Son aquellos en los que no se tiene suficiente evidencia ni para afirmar ni descartar que la vacunación sea la causa del evento presentado.

En nuestro país, la clasificación de los casos de ESAVI es realizada por un comité externo al MINSA, el Comité Nacional Asesor para la Clasificación de Casos de ESAVI.ⁱⁱ Este comité está conformado por diferentes especialistas y estudia la evidencia obtenida por la RENACE para clasificar los casos. El Comité puede recomendar ampliar la investigación o participar de la misma si lo considera necesario antes de hacer la clasificación de los casos.

Como puede avizorarse de los párrafos anteriores, la investigación de los casos de ESAVI es un proceso complejo y exhaustivo que requiere de información clínica, programática y epidemiológica que permita clasificar los casos.^{3,28}

Antes que nada, hay que asegurarse que los casos de ESAVI reciban la atención médica que corresponde garantizando el tratamiento y exámenes que se requieran. Deben contar con el apoyo y guía del personal de salud, antes que con el rechazo de los mismos. Si se trata de una urgencia o de una emergencia, la persona debe ser atendida inmediatamente en el establecimiento de salud o derivada a un establecimiento que tenga la capacidad para resolver el problema de salud. El problema de salud más agudo y que puede comprometer la vida de una persona vacunada es la anafilaxia. Estos cuadros pueden ser verdaderas emergencias y requieren un tratamiento inmediato y observación de la persona, por lo que todo equipo de vacunación debe estar preparado para brindar atención inmediata para cualquiera de estos casos y debe tener claro el flujo de derivación de los mismos para una atención especializada.

Desde el punto de vista clínico, la investigación requiere de una revisión en profundidad de la historia clínica del caso, de la entrevista en profundidad del personal que atendió el caso, de los familiares y de ser posible la evaluación clínica de la persona afectada y la obtención de muestras biológicas, especialmente sangre, heces, orina y líquido céfalorraquídeo, dependiendo de la probable etiología del cuadro. Si la persona falleció es

ⁱⁱ Resolución Ministerial RM 947-2007/MINSA.

prioritario poder hacer una autopsia para identificar o corroborar la causa del fallecimiento y obtener muestras de órganos para hacer una evaluación microscópica adecuada. Muchas veces esta es la única forma de identificar la causa del fallecimiento. Lamentablemente, en las zonas más alejadas es muy complicado realizar la autopsia ya que las poblaciones están muy distantes y para cuando llega el personal a realizar la investigación ya se ha realizado el entierro del cadáver. En estos casos se realiza la autopsia verbal, aunque esta información muchas veces no es suficiente para identificar la causa de muerte.

Cada cierto tiempo se recibe notificación del fallecimiento de un niño pequeño, menor de seis meses de edad, luego de aplicación de una vacuna. El niño suele presentar fiebre, irritabilidad. Usualmente queda dormido con la madre y en la mañana la madre se da cuenta del fallecimiento. Cuando se realiza la autopsia muchas veces se encuentra que hay líquido lácteo en la vía respiratoria alta y baja, así como edema cerebral, con el diagnóstico final de asfixia por aspiración de contenido gástrico. Sin la ayuda de la autopsia no se habría podido tener evidencia adecuada de la causa de fallecimiento del niño en estos casos. Asimismo, hay algunas reacciones adversas en las que sin la autopsia no se podría identificar la causa, como en la enfermedad viscerotrófica asociada a la vacunación antiamarílica.

En la parte programática, la investigación de un caso de ESAVI demanda entrevistar al personal de salud responsable de la vacunación buscando identificar con claridad, primero a la persona que realizó la vacunación y evaluar su capacidad para realizar este procedimiento. La aplicación de un inyectable, especialmente aquellos relacionados a la vacunación, deben ser reconocidos como actividades especiales que debe desarrollar personal debidamente capacitado, idealmente profesionales de salud. No obstante, las dificultades de acceso y de oferta de salud que existe en nuestro país, hace que por el momento sea muy difícil, sino contraproducente, que solamente unos pocos profesionales puedan realizar este procedimiento. Sin embargo, sólo hasta que entendamos la importancia y consecuencias que una vacunación inadecuada puede conllevar, sin importar si la persona que vacune sea profesional o no, vamos a continuar exponiendo a la población a un riesgo mayor.

Lamentablemente, todos los años se reportan en nuestro país errores programáticos, como la presentación abscesos luego de la vacunación, especialmente en infantes.²⁷ En los casos más graves, estos abscesos pueden incluso conllevar lesiones con secuelas o hasta el fallecimiento. En estos casos la asepsia y técnicas adecuadas de vacunación son cruciales para evitar estos eventos. Además de la entrevista con el personal de salud responsable, se debe evaluar el vacunatorio o el lugar donde se realizó la vacunación, en cuanto a sus características e implementación, así como poner especial énfasis en la cadena de frío y características de los biológicos almacenados allí. Suele suceder que la

vacunación se produjo en un lugar diferente del vacunatorio. Por ejemplo, en relación a la dosis de recién nacido de hepatitis B, ésta se suele aplicar en la sala de puerperio, en vez del vacunatorio que está adecuadamente equipado para ello.

Desde el punto de vista epidemiológico, interesa conocer si el caso presentado es el único o si hay otros casos relacionados con el día de aplicación, el frasco de vacuna y el vacunador. Es necesario identificar a los demás vacunados e identificar si alguno de ellos ha presentado algún cuadro clínico que haga sospechar de una reacción adversa.

El seguimiento multidisciplinario de los casos de ESAVI es muy importante, tanto para una adecuada clasificación, como para la identificación de complicaciones y secuelas, y facilitar el acceso a la atención y tratamiento de las personas afectadas. Asimismo, un adecuado manejo de la crisis generada es muy importante para reducir el impacto negativo de los ESAVI en la confianza de la población y a su vez en las coberturas de vacunación.³

Tópicos especiales

El estudio de los ESAVI ha permitido identificar nuevas reacciones adversas relacionadas con la vacunación, así como también descartar algunas hipótesis que se han ido generando a lo largo de los años. A continuación se presenta un breve resumen de tres de éstos tópicos.

Vacunación y autismo

Durante fines de la década de los 90 y comienzos de este siglo se generó una fuerte polémica sobre el posible rol del timerosal en la presentación de los desórdenes del espectro del autismo. Es mucha la información que se ha generado frente a los indicios de un incremento en la frecuencia de presentación de estos desórdenes en los últimos años.³³ Estos usualmente se comienzan a manifestar en una etapa temprana de la vida de las personas, que es justo el momento en el cual reciben el mayor número de vacunas, por lo que ha sido muy sencillo encontrar una asociación temporal entre éstas y el inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.^{34,35} De esta forma se trató de identificar qué componente de las vacunas podría estar relacionado con las alteraciones neurológicas halladas en estos niños y se identificó como potencial causante al timerosal, que es un compuesto elaborado en base a etilmercurio y que se utiliza como preservante, ya sea en el proceso de producción de las vacunas o en los viales multidosis para evitar la contaminación de los mismos una vez abiertos. Fue en función de esta sospecha que se decidió suspender el uso de las vacunas que utilizaban el timerosal como preservante, para los programas regulares de vacunación en los Estados Unidos y en Europa.³⁶ No obstante, hasta la fecha, no se ha podido apreciar una disminución del autismo en los lugares

donde se ha suspendido el uso del timerosal, sino que más bien, la incidencia ha continuado en aumento.³⁷⁻³⁹

Son múltiples los estudios desarrollados por la comunidad científica al respecto y en la gran mayoría de éstos y en los mejor realizados, no se ha podido corroborar una relación entre el timerosal y el autismo.^{37,40-47} Asimismo, desde el año 2004, la recomendación del Institute of Medicine es la de continuar la investigación sobre la causalidad del autismo en otras áreas,³⁶ situación que viene siendo abordada.⁴⁸

Por otro lado, también se ha investigado la posible relación entre la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (SPR) y el desarrollo de autismo en niños,⁴⁹ no obstante la evidencia rechaza una asociación causal.^{47,50} Actualmente, Andrew Wakefield, el médico que publicó el artículo en Lancet hace más de una década se encuentra siendo investigado por comportamiento inadecuado durante la investigación.⁵¹ Lamentablemente, esto condujo a una disminución en la cobertura de vacunación contra el sarampión en Inglaterra y al fallecimiento por sarampión de una persona en este país en el año 2006, la primera desde hacía 14 años.

Actualmente los nuevos intentos por buscar una asociación causal entre la vacunación y el autismo, han desarrollado una nueva hipótesis en la cual, la vacunación constituiría un reto inmunológico que sobrepasaría la capacidad de producción energética de las mitocondrias neuronales (otra hipótesis relacionada se refiere a la capacidad de respuesta inmunológica) y con ello un decaimiento de la función neurológica.^{47,52-54} No obstante, la hipótesis no explica todavía como una vacuna podría activar este mecanismo y no la infección por cualquier patógeno salvaje que pueda haber adquirido la persona, siendo que las infecciones por microorganismos salvajes representan un mayor desafío para el organismo y que justamente las vacunas nos ayudan a protegernos de éstos.

Enfermedad viscerotrópica asociada a vacunación antiamarílica

Se ha mencionado anteriormente que dado el alto estándar de seguridad que tienen las vacunas, su perfil de seguridad realmente se llega a conocer muchos años y dosis después del inicio de su aplicación en la población. Un ejemplo muy claro de esto es lo acontecido con la vacuna contra la fiebre amarilla o antiamarílica. Esta vacuna se comenzó a utilizar desde 1937 y desde ese entonces se han aplicado más de 500 millones de dosis en todo el mundo.^{55,56} No obstante, recién en el año 2001 se publicaron los primeros reportes de una extraña enfermedad que se presentaba en personas que habían sido vacunadas recientemente contra la fiebre amarilla.⁵⁷⁻⁵⁹

Esta enfermedad se caracteriza por la presentación de un cuadro clínico inespecífico con presencia de fiebre, náuseas, vómitos y diarrea que en pocos días evoluciona a falla multisistémica. Actualmente se han identificado poco más de 40 casos a nivel mundial, con una tasa de presentación de 0.4 por 100 000 dosis aplicadas, lo que la convierte en una reacción de presentación rara.⁶⁰ No obstante se considera que las personas de 60 ó más años de edad tienen un riesgo incrementado para la presentación de esta enfermedad.⁵⁶

En nuestro país se identificó el primer conglomerado de casos de esta enfermedad en el mundo.⁶¹ Ocurrió en Ica, durante una campaña de vacunación contra la fiebre amarilla, luego del terremoto de Pisco en agosto del año 2007. Se realizó una investigación exhaustiva que duró varios meses, con el apoyo de la OPS, el NMRC y los CDC desarrollándose definiciones de caso específicas, identificándose cuatro casos de enfermedad viscerotrópica asociada a vacunación antiamarílica. Asimismo se realizó una búsqueda retrospectiva de casos en toda la región revisándose 28 788 registros médicos sin que se pudiera encontrar más casos confirmados ni para enfermedad viscerotrópica ni enfermedad neurotrópica. Salvo el lote de la vacuna, no se pudo identificar ninguna característica epidemiológica que pudiera relacionar a los casos, todos se vacunaron en lugares diferentes y las personas que se vacunaron de los mismos frascos no sufrieron reacciones adversas de importancia. Las pruebas hechas en frascos del lote de vacuna comprometido, así como en el virus identificado en las personas fallecidas demostró que no había mutaciones del virus vacunal que pudieran explicar un comportamiento más agresivo del mismo, y las pruebas de calidad y eficacia demostraron que las vacunas se encontraban en excelente estado. Además, no se pudo identificar características genéticas en las personas afectadas que pudieran explicar una predisposición para la presentación de esta enfermedad, aunque todavía hay mucho por investigar en este campo dado el pequeño número de casos presentados hasta la actualidad.

Sin embargo, ya existen recomendaciones claras para evitar en lo posible la presentación de estos eventos. Primero, evitar vacunar contra la fiebre amarilla a personas de 60 ó más años a menos que sea realmente necesario. Segundo, ante la necesidad de realizar campañas de vacunación de envergadura, es necesario contar con un sistema de vigilancia de ESAVI lo suficientemente sensible y adecuado para realizar una adecuada investigación de los casos probables de enfermedad viscerotrópica. Tercero, sopesar de manera adecuada el riesgo-beneficio de realizar campañas de vacunación masiva contra la fiebre amarilla en áreas no endémicas, especialmente en población inmunológicamente virgen para la fiebre amarilla. Actualmente, la OMS está desarrollando un protocolo de estudio estándar para esta enfermedad en particular. Uno de los aspectos que debería abordarse, es el estudio de los desórdenes del timo. Debido a que se ha sugerido una asociación entre desórdenes del timo y un

incremento en el riesgo de enfermedad viscerotrópica,⁶² así como se ha evidenciado que la presencia de la displasia del timo de Sutton como un factor relacionado a la presentación de enfermedad viral diseminada,⁶³ se ha sugerido que en los casos de enfermedad viscerotrópica el timo sea pesado y examinado histológicamente (comunicación personal de Stephen J. Seligmanⁱⁱⁱ).

La vacuna contra la influenza pandémica A(H1N1)

En abril del 2009 el mundo fue testigo de una nueva pandemia de influenza.⁶⁴ Ante esta amenaza, el mundo desarrolló rápidamente una vacuna contra esta gripe. Lo interesante en relación a la vacuna contra la influenza en general, es que todos los años se tiene que elaborar una nueva vacuna ya que el virus que produce esta enfermedad tiene una gran capacidad de variación genética, lo que hace que todos los años nos enfermemos de gripe.^{65,66} Los cambios menores se conocen como “*drift*” y los cambios mayores como “*shift*”. Los cambios menores, que se producen constantemente, son los responsables de las epidemias de influenza que se presentan todos los años, especialmente durante los meses de invierno. Los cambios mayores, son los responsables de las pandemias de gripe. Actualmente nos encontramos frente a un cambio antigénico mayor del virus que apareció por primera vez en la pandemia de 1918-1919, conocida como la “*gripe española*”.⁶⁷ Felizmente, en contraposición con lo ocurrido en aquella oportunidad, el virus actual tiene una virulencia menor, provocando cuadros clínicos severos en una pequeña fracción de la población, con tasas de mortalidad bajas (0.004% a 0.18%).⁶⁸ No obstante, aún existe la preocupación de que se modifique antigénicamente e incremente su virulencia, como ocurrió con su antecesora. La gripe española tuvo tres “olas”, primero circuló durante 6 meses con aparentes bajas tasas de mortalidad en la población, antes de que emergiera una forma más virulenta y cause cerca de 50 millones de muertes en todo el mundo en las dos olas que siguieron.⁶⁹ Es frente a este antecedente y a la presencia de epizootias de gripe aviar A(H5N1) en Asia, África, Europa^{70,71} que las autoridades sanitarias están preocupadas por vacunar sus poblaciones. Por el momento, en la población y gobiernos existe preocupación con respecto a la seguridad, inmunogenicidad y disponibilidad de la vacuna, lo que discutiremos brevemente a continuación.

Desde el punto de vista de vacunación segura hay tres puntos que tomar en cuenta: producción de calidad, inyección segura (transporte, almacenamiento, aplicación y disposición de residuos) y vigilancia de ESAVI. El Perú va a adquirir la vacuna contra influenza pandémica a través del Fondo Rotatorio de la OPS.³¹ Sólo aquellos laboratorios que han cumplido con pasar por los exigentes controles de calidad de la OMS

pueden presentarse a las licitaciones del Fondo. Esto asegura dos cosas, que la calidad sea la más alta y que el costo sea el menor posible. Asimismo, la DIGEMID en coordinación con el INS se van a encargar del control de calidad de la vacuna recibida. Con respecto a inyección segura, la vacuna se va transportar y almacenar en la cadena de frío del MINSA, la cual ha sido mejorada notablemente en los últimos años, con un esfuerzo bastante importante de presupuesto por parte del país a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Inmunizaciones, en base al inventario de cadena de frío realizado en el año 2004.⁷² No obstante, es necesario el fortalecimiento de las habilidades del personal de salud encargado de vacunar para asegurar que no se presenten errores programáticos relacionados a esta actividad. Además, es importante que los niveles local, regional y nacional revisen y mejoren sus flujos de disposición de residuos de vacunación. Finalmente, la vigilancia de ESAVI se realiza en todos los establecimientos que forman parte de la RENACE, con más de 7 000 unidades notificantes. Pero, a pesar del buen funcionamiento de la vigilancia de ESAVI en nuestro país, es necesario realizar el fortalecimiento de la misma, especialmente por las preocupaciones de una posible relación de la vacuna de influenza con casos de Guillain-Barré.⁷³⁻⁷⁵

Hasta el momento, las inmovilizaciones y retiro de lotes que se han reportado en diversos países, como en los Estados Unidos,⁷⁶ han sido por falla en la inmunogenicidad de la vacuna antes que por problemas de seguridad de la vacuna. Asimismo, los eventos reportados son principalmente leves, y en los casos graves no se ha podido identificar características que hagan pensar en una relación causal con la vacunación. Tampoco se ha podido identificar un incremento en los casos de síndrome de Guillain-Barré.^{66,73} Hasta la fecha, solamente la vacuna de 1976 ha mostrado relación con este síndrome.

Conclusión

El término ESAVI corresponde al de una definición operacional para la vigilancia de reacciones adversas por vacunas. La notificación de los ESAVI severos es obligatoria en el Perú y debe hacerse inmediatamente. La investigación es exhaustiva abarcando información clínica, programática y epidemiológica. La clasificación la realiza el Comité Nacional Asesor para la Clasificación de casos de ESAVI. Si bien, existe un riesgo potencial de presentación de eventos adversos relacionados con los componentes propios de las vacunas, este riesgo es muy pequeño en comparación con los beneficios que brinda la vacunación. No obstante es importante mantener un sistema de vigilancia de ESAVI para completar el estudio del perfil de seguridad de las vacunas. Un manejo adecuado de los ESAVI ayuda a mantener la confianza de la población en las vacunas y podría ayudar a reducir el impacto de los grupos antivacunas.

ⁱⁱⁱ Research Professor, Department of Microbiology and Immunology. New York Medical College. Valhalla, NY 10595

AGRADECIMIENTOS

Al Blgo. Rufino Cabrera, editor del Boletín epidemiológico de la DGE por sus aportes y la revisión del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fenner F, Henderson D, Arita I, et al. Smallpox and its eradication. En: History of international public health. No. 6. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1980.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45(No. RR-12).
3. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Lima: Ministerio de Salud, 2002.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Ten Great Public Health Achievements—United States, 1900-1999. *MMWR*. 1999;48:241-243
5. Centers for Disease Control and Prevention. Impact of Vaccines Universally Recommended for Children—United States, 1900-1998. *MMWR*. 1999;48:243-248.
6. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al; Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):817-40.
7. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo IV Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Washington, D.C.: OPS, 2007.
8. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo V Introducción a los conceptos de causalidad y consideraciones sobre riesgo/beneficio Washington, D.C.: OPS, 2007.
9. Anderson Rm, May Rm. Vaccination and herd immunity to infectious disease. *Nature* 1985; 318: 323-329.
10. Anderson RM, May RM. Immunisation and herd immunity. *Lancet*. 1990;335(8690):641-5.
11. Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis*. 2005;191 Suppl 1:S97-106.
12. Gonçalves G. Herd immunity: recent uses in vaccine assessment. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(10):1493-506.
13. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998;351(9099):356-61.
14. Dallaire F, De Serres G, Tremblay FW, et al. Long-lasting measles outbreak affecting several unrelated networks of unvaccinated persons. *J Infect Dis*. 2009 Nov 15;200(10):1602-5.
15. Louie JK, Shaikh-Laskos R, Preas C, et al. Re-emergence of another vaccine-preventable disease?—Two cases of rubella in older adults. *J Clin Virol*. 2009 Sep;46(1):98-100. Epub 2009 Jul 8.
16. Organización Panamericana de la Salud. Confirman Brote de Sarampión en Venezuela: el primero en 4 horas. Comunicado de Prensa. 27 de Marzo de 2006. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps060327.htm>. Visitado 21 enero 2010.
17. Organización Panamericana de la Salud. La eliminación del sarampión en México. Boletín Informativo PAI. 2004;26:4-6. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/sns2602.pdf>.
18. Whittembury A, Ticona M, Sanguinetti L, et al. Reporte de una intervención frente a un caso importado de sarampión en el Perú, mayo de 2008. *Rev peru epidemiol*. [Serie en la Internet]. 2009 abr;13(1). Disponible en: http://rpe.epiredperu.net/rpe_ediciones/2009_v13_n01/AO3_Vol13_No1_2009_sarampión_v2.pdf
19. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo I Autoridad Regulatoria Nacional. Washington, D.C.: OPS, 2007.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2008.
21. Organización Panamericana de la Salud. Erradicación de la poliomielitis: guía práctica. 3ra ed. Washington, D.C.: OPS, 2005.
22. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión: guía práctica. 2da ed. Washington, D.C.: OPS, 2007.
23. Ticona M, Whittembury A. Nueve años sin sarampión en el Perú. *Bol. Epidemiol. (Lima)* 2009;18 (11):192-4.
24. Whittembury A. 18 años sin poliomielitis en el Perú y América. *Bol. Epidemiol. (Lima)* 2009;18 (34):646-7.
25. Ticona M. Tétanos neonatal. *Bol. Epidemiol. (Lima)* 2008;17 (53):970-2.
26. Ticona M. Difteria. *Bol. Epidemiol. (Lima)* 2008;17 (53):972
27. Ticona M, Whittembury A. Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. *Bol. Epidemiol. (Lima)* 2008;17 (53):983-6.
28. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo VI Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Washington, D.C.: OPS, 2007.
29. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009.

30. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(40):405-19.
31. Organización Panamericana de la Salud. Vacunas e Inmunización. Programa Ampliado de Inmunización: Fondo Rotatorio. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/hvp/hvi/revol_fund.htm.
32. Vargas J, Suarez M, Llamoga A, et al. Administración de vacunas y casos de muerte súbita del lactante en el Perú, 2001. ¿Asociación o coincidencia temporal? *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2006;23(1):44-51.
33. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007;120(5):1183-215. Epub 2007 Oct 29.
34. Bernard S, Enayati A, Redwood L, et al. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses.* 2001;56:462-471.
35. Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics.* 2003 Mar;111(3):674-9.
36. Immunization safety review: vaccines and autism. Immunization Safety Review Committee. Institute of Medicine. The national academy press. Washington DC, 2004. Disponible en: www.iom.edu
37. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics.* 2003;112(3):604-6.
38. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(1):19-24.
39. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. En: *Surveillance Summaries.* *MMWR* 2009;58(SS10):1-20.
40. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, et al. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003; 25:101-6.
41. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006; 118:e139-50.
42. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290:1763-6.
43. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112:1039-48.
44. Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114:577-83.
45. Andrews N, Miller E, Grant A, et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114:584-91.
46. Parker SK, Schwartz B, Todd J, et al. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):793-804.
47. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):456-61.
48. Altevogt BM, Hanson SL, Leshner AI. Autism and the environment: challenges and opportunities for research. *Pediatrics.* 2008;121(6):1225-9.
49. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet.* 1998;351(9103):637-41.
50. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub2.
51. Coombes R. Vaccine Disputes. *BMJ* 2009;338:b2435
52. Poling JS, Frye RE, Shoffner J, et al. Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. *J Child Neurol.* 2006 Feb;21(2):170-2.
53. Offit PA. Vaccines and autism revisited--the Hannah Poling case. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2089-91.
54. Poling JS. Vaccines and autism revisited. *N Engl J Med.* 2008;359(6):655; author reply 656.
55. Belsher JL, Gay P, Brinton M, et al. Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Vaccine.* 2007;25(50):8480-5.
56. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine.* 2008;26(48):6077-82.
57. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, et al; Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet.* 2001;358(9276):91-7.
58. Martin M, Tsai TF, Cropp B, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet.* 2001;358(9276):98-104.
59. Chan RC, Penney DJ, Little D, et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet.* 2001;358(9276):121-2.
60. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-17):1-11
61. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine.* 2009 Oct 9;27(43):5974-81. Epub 2009 Aug 11.
62. Barwick R; Eidex for the Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet.* 2004;364(9438):936.

63. Sutton AL, Smithwick EM, Seligman SJ, et al. Fatal disseminated herpesvirus hominis type 2 infection in an adult with associated thymic dysplasia. *Am J Med.* 1974 Apr;56(4):545-53.
64. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
65. Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomixoviruses. En: Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 1701-3.
66. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-8):1-52.
67. Morens D, et al. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *NEJM* 2009;361(3):225-9.
68. World Health Organization. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine – conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts.. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(49):505-16.
69. Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomixoviruses. En: Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 1697-9.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Avian Influenza: Current H5N1 Situation. 27 de octubre, 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/avian/outbreaks/current.htm>.
71. World Health Organization. Avian influenza. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/
72. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud. Inventario de Cadena de Frío 2004. Informe final. Disponible en: http://www.unicef.org/peru/_files/activities/resumen_uncf_ops_minsa.pdf.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines - United States, October 1-November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(48):1351-6.
74. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol.* 1979;110(2):105-23.
75. Langmuir AD. Guillain-Barré syndrome: the swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976-77: preliminary communication. *J R Soc Med.* 1979;72(9):660-9.
76. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines, Blood & Biologics. Recalls (Biologics). Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/default.htm>.