

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la  
Ciencia**



**NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS  
ADVERSOS DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN EN  
ESPAÑA, 1983-2003.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Ángel Ortiz Gallego**

Bajo la dirección de las doctoras

Paloma Ortega Molina

Paloma Astasio Arbiza

**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-694-3366-9**

© Ángel Ortiz Gallego, 2008

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



**NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS  
ADVERSOS DESPUES DE LA VACUNACIÓN  
EN ESPAÑA, 1983-2003**

**Ángel Ortiz Gallego**

DIRECCIÓN

PALOMA ORTEGA MOLINA  
PALOMA ASTASIO ARBIZA

**Madrid, 2008**

Este trabajo es el resultado de un gran esfuerzo personal y muchas horas de dedicación. Sin embargo, no hubiera sido posible sin la colaboración de todas aquellas personas que de manera desinteresada me han prestado su inestimable ayuda en la elaboración y realización de esta tesis doctoral y por ello quiero expresarles a todos ellos mi más sincero agradecimiento.

A Paloma Ortega y Paloma Astasio por su capacidad de transmitir entusiasmo e ilusión y por su trabajo incansable, que han demostrado en la ardua labor de estructurar y dirigir la presente tesis doctoral. Siempre han encontrado tiempo para atender mis consultas a pesar de sus múltiples ocupaciones y, sobre todo, agradezco su apoyo moral y humano en todo momento. Gracias por dejarme formar parte de vuestro equipo, solo puedo decir que sois las mejores.

A Mariano Madurga, por orientarme en el manejo de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, por su ayuda inestimable a la hora de poder emprender este proyecto y por su cooperación en el trabajo práctico diario. Quiero hacer extensivo este agradecimiento al Servicio Español de Farmacovigilancia, por permitirme trabajar en sus instalaciones.

A Isabel Pachón, por su ayuda a la hora de proporcionarme los datos de distribución de preparados vacunales en España, por todos sus consejos y orientación para su manejo más adecuado.

A Alberto García, por dedicarme tantas horas y por su irrecompensable trabajo en la gestión estadística de los datos, y por supuesto por su amistad.

A Mari Carmen Ortiz, por su colaboración en depurar la redacción de este proyecto, y por supuesto, por todo su apoyo y comprensión en los momentos difíciles, que fueron muchos.

Por último agradecer a todos mis compañeros del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, por toda su ayuda y por hacerme sentir como en casa.

A Marcos y Mariano, mis abuelos, por ser un ejemplo. A mis padres y mis hermanos por estar a mi lado en todos los momentos duros, por todo vuestro apoyo y comprensión. Os quiero.

“Las dos intervenciones sanitarias que han tenido mayor impacto social en la historia, son el agua potable y las vacunas”

**Organización Mundial de la Salud**

# ÍNDICE

	Páginas
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. Importancia histórica	1
2. Historia de la inmunización y de las vacunaciones	5
3. Futuro de la vacunología en el siglo XXI	10
4. Inmunización y vacunación	13
4.1. Clasificación de las vacunas	13
4.1.1. Clasificación según criterio microbiológico y procedimiento de elaboración	14
4.1.2. Clasificación sanitaria	18
4.1.3. Clasificación según las vías de administración	19
4.1.4. Clasificación según la composición de las vacunas	19
4.2. Características generales de las vacunas	20
4.2.1. Seguridad	21
4.2.2. Eficacia protectora e inmunogenicidad	21
4.2.3. Eficiencia	21
4.2.4. Estabilidad	21
5. Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación	22
6. Calendarios de vacunaciones sistemáticas	28
6.1. Perspectivas de incorporación de nuevas vacunas al calendario vacunal	33
6.2. Aceptación y conocimiento del programa de inmunizaciones	34
6.3. Movimientos antivacunación	35
7. El Sistema Español de Farmacovigilancia	38
7.1. Evolución del Sistema Español de Farmacovigilancia	40
7.2. Limitaciones de los diferentes sistemas de farmacovigilancia	43
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>49</b>
<b>III. POBLACIÓN Y MÉTODOS</b>	<b>52</b>
1. Diseño del estudio	52
2. Fuente de datos	54

	<b>Páginas</b>
3. Población de estudio	55
4. Identificación y codificación de las variables	58
5. Estimación de la incidencia de AADV en población de 0 a 2 años	67
6. Análisis de los datos	68
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>70</b>
<b>1. Descripción de las notificaciones de Acontecimientos Adversos detectados Después de Vacunación (AADV) en España, 1983-2003</b>	<b>70</b>
1.1. Frecuencia y distribución geográfica de notificación de AADV	70
1.2. Distribución temporal de las notificaciones en el territorio español	71
1.3. Calidad de la información de las notificaciones incorporadas en FEDRA	72
1.4. Características de los pacientes que se incluyen en las notificaciones según edad y sexo	73
1.5. Fuente de la notificación. Profesional sanitario notificador	74
1.6. Secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV	75
1.7. Conocimiento previo del AADV notificado y posibles causas alternativas	75
1.8. Desenlace, demanda asistencial y tratamiento del AADV	76
1.9. Evaluación de la retirada/reexposición de la vacuna	77
1.10. Evaluación de la Categoría de Probabilidad generada por FEDRA	78
<b>2. Estudio de los AADV en España en el periodo 1983-2003</b>	<b>79</b>
2.1. Distribución de las notificaciones según el número de AADV que contengan	79
2.2. Clasificación anatómica de los AADV notificados en el periodo de estudio	79
2.3. Distribución de los AADV notificados según los diferentes grupos de edad	81
2.4. Distribución de los AADV según el sexo de los pacientes	87
2.5. Duración de los acontecimientos adversos	90
<b>3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV notificados</b>	<b>91</b>
3.1. Frecuencia y forma de notificación	91
3.2. Estudio descriptivo de las vacunas más reactogénicas según los AADV notificados	93
3.3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV más frecuentes	105
3.4. Distribución de los AADV en el periodo 1983-2003	119

	<b>Páginas</b>
<b>4. Estudio de los AADV graves y mortales notificados en España, 1983-2003</b>	<b>120</b>
4.1. Frecuencia y categoría de probabilidad	121
4.2. Distribución según órgano/aparato	122
4.3. AADV asociados a la administración de cada vacuna	123
<b>5. Estudio de los AADV mortales notificados en España, 1983-2003</b>	<b>127</b>
<b>6. AADV producidos por interacción con otros fármacos</b>	<b>130</b>
<b>7. Estudio de los AADV atribuidos recientemente a vacunas</b>	<b>132</b>
<b>8. Reactogenicidad vacunal y tasas de incidencia de los AADV, 1998-2003</b>	<b>133</b>
8.1. Reactogenicidad vacunal general	133
8.2. Tasas de incidencia de los AADV más frecuentes y vacunas implicadas	134
8.2. Tasas de incidencia de los AADV graves	138
8.4. Tasas de incidencia de los AADV mortales	139
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>141</b>
<b>1. Descripción de las notificaciones de Acontecimientos Adversos detectados Después de Vacunación (AADV) en España, 1983-2003</b>	<b>143</b>
1.1. Frecuencia y distribución geográfica de notificación de AADV	143
1.2. Distribución temporal e las notificaciones de AADV en España	145
1.3. Calidad de la información de las notificaciones incorporadas en FEDRA	146
1.4. Características de los pacientes que se incluyen en las notificaciones según edad y sexo	147
1.5. Fuente de notificación. Profesional sanitario notificador	149
1.6. Secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de la RAM	150
1.7. Conocimiento previo del AADV notificado y posibles causas alternativas	151
1.8. Desenlace, demanda asistencial y tratamiento de los AADV	152
1.9. Evaluación de la retirada y de la reexposición de la vacuna	152
1.10. Evaluación de la Categoría de Probabilidad generada por FEDRA	153
<b>2. Estudio de los AADV en España en el periodo 1983-2003</b>	<b>154</b>
2.1. Distribución de las notificaciones según el número de AADV que contengan	154
2.2. Clasificación anatómica de los AADV notificados en el periodo de estudio	155
2.3. Distribución de los AADV notificados según grupos de edad	156
2.4. Distribución de los AADV según el sexo de los pacientes	157

---

	<b>Páginas</b>
<b>3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV notificados</b>	<b>159</b>
3.1. Frecuencia y forma de notificación	159
3.2. Estudio de los AADV producidos por las vacunas más reactogénicas	161
3.3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV más frecuentes	176
3.4. Distribución de los AADV en el periodo 1983-2003	192
<b>4. Estudio de los AADV graves notificados en España, 1983-2003</b>	<b>192</b>
<b>5. Estudio de los AADV mortales notificados en España, 1983-2003</b>	<b>197</b>
<b>6. AADV producidos por interacción con otros fármacos</b>	<b>199</b>
<b>7. Estudio de los AADV atribuidos recientemente a vacunas</b>	<b>200</b>
<b>8. Reactogenicidad vacunal y tasas de incidencia de los AADV, 1998-2003</b>	<b>203</b>
8.1. Reactogenicidad vacunal general	203
8.2. Tasas de incidencia de los AADV más frecuentes y vacunas implicadas	206
8.3. Tasas de incidencia de los AADV graves y mortales	208
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>211</b>
<b>VII BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>215</b>
<b>VIII. GLOSARIO</b>	<b>253</b>
<b>IX. INDICE DE TABLAS</b>	<b>256</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>262</b>

# ***I. INTRODUCCIÓN***

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. Importancia Histórica

Las crisis de tos incontrolable y los ruidos inspiratorios característicos de la tos ferina, los pulmones de acero y los soportes ortopédicos diseñados para los pacientes con polio, así como los devastadores defectos congénitos causados por la rubéola, son tres ejemplos de enfermedades infecciosas terribles que pertenecen al pasado, y que para muchos de los habitantes de nuestro entorno constituyen algo lejano o incluso desconocido<sup>1</sup>.

Pero la realidad es que a pesar de los espectaculares avances conseguidos, el peligro de las enfermedades inmunoprovenibles no está tan lejos ni en tiempo ni en espacio.

Hace unos 200 años las muertes provocadas por la viruela suponían entre el 8-20% de la mortalidad total en Europa<sup>2</sup>. La situación era de tal gravedad y el impacto social resultaba tan devastador que muchos padres evitaban encariñarse demasiado con sus hijos, hasta que no habían sobrevivido a la viruela.

En algunas culturas incluso, no se ponía nombre a los niños hasta que no habían pasado el “rito de iniciación” de la enfermedad. Afortunadamente la situación cambió tras el descubrimiento de la vacuna y su aplicación de manera sistemática, lo que llevó a que la enfermedad fuera declarada erradicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1979<sup>4, 5</sup>.

El “Mutilador Silencioso” fue el apelativo con que se denominó a la Poliomiélitis en Estados Unidos (EEUU) durante la época de mayor virulencia de la enfermedad. Durante los años 40 y 50 del siglo XX, la poliomiélitis fue una de las patologías más temidas del mundo desarrollado. El virus de la polio se extendía silenciosamente en las poblaciones sin ser detectado, causando epidemias de parálisis secundaria a poliomiélitis, todos los veranos. Se calcula que 21.000 niños fueron afectados a principios de la década de los 50 en EE.UU<sup>6</sup>, sirva como botón de muestra el hecho de que el Presidente Franklin Delano Roosevelt contrajo la enfermedad cuando contaba 39 años de edad, lo que le postró en una silla de ruedas el resto de sus días.



*Figura 1: Pulmones de Acero en una sala de un Hospital de Los Ángeles en los años 50<sup>3</sup>*

En la actualidad se está intentando la erradicación mundial de la polio, realizando un esfuerzo similar al llevado a cabo con la viruela. En este desafío se han invertido gran cantidad de recursos tanto financieros como humanos, pero se está cerca de conseguir el éxito, ya que se ha certificado la erradicación por parte de la OMS en la Región de las Américas en 1994<sup>7</sup>, en la Región del Pacífico Occidental en el año 2000<sup>7</sup> y en la Región Europea en el año 2002<sup>9-13</sup>. Hasta el 11 de julio de 2007 se habían detectado un total de 337 casos, localizados en 18 países de Asia y África, siendo endémica la enfermedad en 4 de ellos: Nigeria, India, Afganistán y Pakistán (Figura 2), que acumularon 278 casos<sup>14</sup>. Como podemos observar, a pesar de los enormes esfuerzos realizados, y de la inversión de 75 millones de dólares llevados a cabo durante el año 2006, todavía no se ha conseguido detener la transmisión del virus de la polio que estaba prevista para el año 2005, según el Plan estratégico de eliminación de la poliomiélitis 2004-2008 creado por la OMS.

Los principales obstáculos a los que se enfrenta la erradicación son variados, y entre ellos se encuentran la presencia de reservorios de virus salvajes en países endémicos, situado como veíamos anteriormente en África Central y Asia, con situaciones políticas en muchos casos complejas. El segundo problema es la presencia de poliovirus circulantes derivados de la vacuna. Por último, la existencia de individuos inmunodeficientes que actúan como transportadores crónicos del virus, complica también las intervenciones dirigidas a eliminar esta patología<sup>11, 15, 16</sup>.

A pesar de todo, no podemos bajar la guardia y debemos continuar realizando esfuerzos e inversiones con el fin de poder acabar con una de las enfermedades infecciosas que más han castigado a la humanidad<sup>14, 17, 18</sup>.

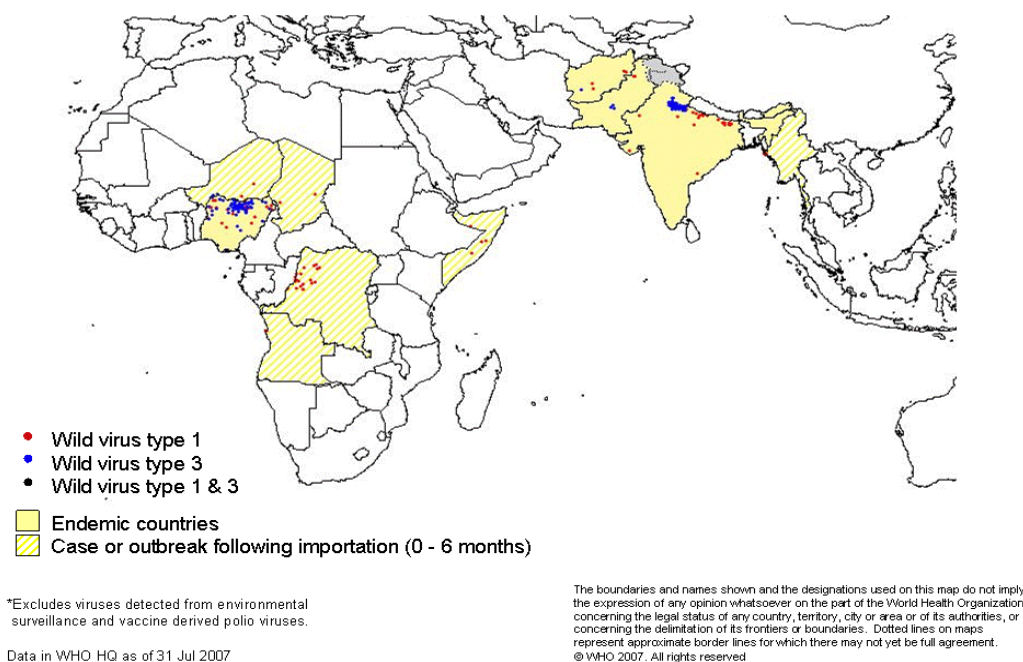


Figura 2: Mapa de la situación de la poliomiélitis en Julio 2007<sup>14</sup>.

Tanto en la erradicación de la viruela como de la poliomielitis, la OMS ha tenido una importante intervención activa, pero también ha sido muy importante su papel en el establecimiento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en 1974, que tenía como objetivo la difusión de 6 antígenos (difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis, sarampión y BCG) en los países en vías de desarrollo. La evaluación del programa después de 30 años, ha demostrado una mejora en las coberturas vacunales, que ha conducido a una reducción importante de estas enfermedades, llegándose a eliminar de amplias zonas geográficas<sup>19</sup>.

El sarampión será posiblemente la tercera enfermedad infecciosa que podrá ser erradicada, pero en un plazo de tiempo mayor. En la actualidad es la quinta causa de mortalidad infantil a nivel mundial<sup>20</sup>. En el año 1999 se estimó que se produjeron de 30 a 40 millones de casos de sarampión en el mundo, causando 870.000 muertes, lo que deja claro la importancia sanitaria de esta patología<sup>21</sup>. La OMS y UNICEF han desarrollado el Plan Global para la Eliminación del Sarampión conjuntamente con los Centros for Disease Control de Atlanta (CDC). El principal objetivo es la reducción a la mitad de las muertes producidas por el sarampión; en el año 2003 ya se había producido una disminución del 39 %<sup>21, 22</sup>.

Las fechas que se han establecido para la eliminación del sarampión son las siguientes: la Región de las Américas para el año 2000 (objetivo casi alcanzado), la Región Europea para el año 2007 (aunque retrasado al 2010 debido a la dificultad de algunos países para ponerlo en marcha)<sup>23</sup>, y la Región del Mediterráneo Oriental para el año 2010<sup>24, 13</sup>.

En España la vacuna del sarampión fue introducida en el en el año 1978<sup>13</sup>, aunque no fue hasta el año 1985 cuando se alcanzaron coberturas superiores al 80%, lo que supuso que en el año 1991 ya se hubiera reducido en un 80%, el número de casos de sarampión notificados al Sistema de enfermedades de declaración obligatoria<sup>25</sup>. En el año 2001, se puso en marcha el Plan de Eliminación del Sarampión en España<sup>26</sup>, lográndose en la actualidad, el objetivo de eliminación de esta enfermedad, dado que la incidencia es menor de 1/1.000.000 de habitantes.

Desafortunadamente se detectan casos importados aislados, que generan muy pocos casos secundarios. Las condiciones actuales son óptimas para mantener la eliminación de la transmisión autóctona del sarampión en España, si bien es necesario reforzar la vigilancia<sup>27-29</sup>, y establecer medidas como las adoptadas en el 2006 en la Comunidad de Madrid, año en el cual se adelantó la pauta de vacunación de los 15 a los 12 meses, debido a que el 3 de febrero de 2006 la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), detectó 2 casos de sarampión en 2 personas con origen y residencia habitual en el Reino Unido. Hasta el 9 de mayo se habían detectado un total de 128 casos de sarampión, que afectaron fundamentalmente a población adulta joven y a niños menores de 2 años sin antecedentes de vacunación.

---

Por último, indicaremos que la cuarta enfermedad que con toda probabilidad será erradicada a nivel mundial será la rubéola, ya que su eliminación en los países subdesarrollados puede ligarse a la del sarampión si, igual que se ha hecho en los países desarrollados<sup>30</sup>, la vacuna empleada es la triple vírica. La rubéola postnatal es una enfermedad leve, autolimitada, con muy pocas complicaciones que no justificaría por sí sola ser objeto de un programa de eliminación. El verdadero problema es la rubéola congénita, enfermedad potencialmente grave y con un elevado coste sanitario y social<sup>31</sup>.

La pandemia que se produjo en EEUU y Europa en los años 1964-65 tuvo consecuencias absolutamente catastróficas. La Oficina Regional Europea de la OMS, estableció en el año 1986, en el marco de su estrategia <<Salud para el año 2000>>, el objetivo de eliminar la rubéola congénita de Europa para el año 2000<sup>32</sup>, en nuestro medio se alcanzó 9 años antes, en el año 1991<sup>33</sup>. A pesar de ello, en nuestro país se debe realizar una vigilancia especial con el fin de que no revierta la situación, ya que se han detectado importantes brotes de rubéola como el que se produjo entre enero y mayo de 2005 en la Comunidad de Madrid, y que supuso un total de 360 casos confirmados de esta enfermedad afectando fundamentalmente a mujeres Latino Americanas en edad fértil. Asimismo, en noviembre de 2005 se detectó un caso confirmado de rubéola en una mujer brasileña de 24 años en Barcelona<sup>34</sup>.

Se calcula que el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), ha salvado 3 millones de vidas al año, y se estima que se salvarían 3 millones de vidas más anualmente, si se ampliara el número de vacunas empleadas de forma sistemática<sup>35-37</sup>. La introducción en un país de la vacunación sistemática frente a tétanos, sarampión y tos ferina, supone una reducción del 23 % de las tasas de mortalidad en el primer año de vida, y de un 47 % entre el primero y cuarto año<sup>1</sup>.

Además simplemente desde un punto de vista material, la introducción de los programas de vacunaciones sistemáticos supone un ahorro económico para la sociedad, calculándose que por cada dólar invertido en vacunas se ahorra entre 31 y 108 dólares<sup>38</sup>. Por todo lo anteriormente expuesto, queda demostrado que el impacto de la vacunación sobre la salud de los habitantes del mundo ha sido muy importante, superior incluso al descubrimiento de los antibióticos y quizá solo superado por las prácticas de saneamiento y la potabilización del agua de bebida<sup>39, 40</sup>.

Por último, no queremos terminar este apartado sin hacer referencia a la preocupación existente ahora mismo por la amenaza del bioterrorismo. Tras las experiencias dramáticas vividas en Nueva York, Madrid y Londres, muchos autores señalan los agentes infecciosos como posibles armas que pueden ser utilizadas por grupos terroristas. El empleo de vacunas es una de las medidas preventivas que deben utilizarse frente a esta amenaza<sup>41,42</sup>.

## 2. Historia de la inmunización y de las vacunaciones

La variolización, fue sin duda, el primer intento de prevenir una enfermedad infecciosa mediante la administración de un producto biológico a los individuos susceptibles. Practicada en la antigua China<sup>43</sup> e introducida en Europa hacia 1721 por Lady Wortley Montagu, esposa del embajador inglés en Constantinopla<sup>40</sup>. A pesar de los problemas que conllevaba esta técnica al principio, pues exigía una preparación previa de los pacientes, con unos días de dieta y purgas con el fin de que se garantizara el padecimiento de una forma leve de la enfermedad<sup>44-46</sup>. En la segunda mitad del siglo XVIII, la técnica de esta práctica se simplificó enormemente y disminuyeron las complicaciones mortales tras la inoculación, lo que hizo que su uso se extendiera enormemente por Inglaterra<sup>44, 45</sup>.

Precisamente durante esta época, un médico inglés, Edward Jenner (1749-1823), que es considerado el padre de la vacunología, variolizaba a sus pacientes antes del descubrimiento de su vacuna. En el marco de esta práctica y alertado por la creencia popular que existía en Berkeley, pueblo en el que ejercía como médico, comprobó que las personas que había padecido la "vacuna", una enfermedad pustulosa que afectaba sobre todo a las ordeñadoras contagiadas a partir de la pústula de las ubres de vacas enfermas, no podían ser variolizadas con éxito<sup>43</sup>.

El primer experimento de Jenner se asemejaba enormemente a una variolización, con la diferencia de que en vez inocular material de las pústulas de la viruela humana, empleo materia de pústulas de "vacuna" para efectuar las inoculaciones<sup>48, 49</sup>. El experimento fue realizado en un niño de 8 años llamado James Phipps, el cual fue inoculado por este material. Después de 6 semanas, el 1 de julio de 1796, procedió a variolizar al niño con resultado negativo. La inoculación del material de la vacuna había protegido frente a la variolización<sup>43, 44, 49</sup>. En 1798, Jenner publicó su inmortal "Inquiry into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae". Este libro ha sido considerado como una de las publicaciones más importantes de la Historia, ya que fue responsable de la promulgación de la idea de la vacunación, siendo probablemente el libro que ha salvado más vidas en la Historia de la Humanidad<sup>43</sup>

A pesar de la rápida aceptación de la vacunación de la viruela en Europa, que llegó a España en 1800 de la mano del médico catalán Francesc Piguillem<sup>192</sup>, tuvieron que pasar casi 100 años hasta la aparición de las siguientes vacunas<sup>51,52</sup>.



Fig 3: Edward Jenner (1749-1823)<sup>47</sup>

Durante el último cuarto del siglo XIX se produjo una explosión de avances en el campo de la microbiología, descubriéndose uno tras otro los agentes causales de las principales enfermedades infecciosas de origen bacteriano<sup>14</sup>, y al mismo tiempo la ciencia de la inmunología experimentó un importantísimo progreso<sup>49</sup>.

Louis Pasteur (1822-1895), químico y biólogo francés, fue el responsable de la creación de la primera vacuna bacteriana atenuada de la Historia<sup>53</sup>. Accidentalmente dejó en reposo al aire libre durante 15 días un cultivo puro de *Pasteurella multocida*, agente responsable del cólera en los pollos. Al regresar se percató que el cultivo había disminuido su virulencia pero mantenía su capacidad inmunógena<sup>45, 46</sup>. Este mismo concepto fue aplicado por el propio Pasteur para la obtención de la vacuna del carbunco para la cabaña animal en 1881. En 1885, Pasteur salvó la vida del niño Joseph Meister, que había sido mordido por un perro rabioso, inoculándole material desecado procedente del tejido nervioso de animales con la enfermedad. De esta forma se consiguió la primera vacuna vírica atenuada de la Historia, que despertó un gran interés debido al carácter mortal de la enfermedad<sup>4, 54, 46</sup>.

El siguiente gran paso en el desarrollo de las vacunas se produjo en los emergentes Estados Unidos de América, donde en 1886, Edmund Salmon y Theobald Smith introdujeron un importante concepto en la vacunología: el empleo de una suspensión de microorganismos muertos/inactivados, que permitía la protección de las palomas frente a una enfermedad coleriforme<sup>50</sup>. La línea de investigación abierta por estos autores, fue aprovechada para el desarrollo de varias vacunas de microorganismos inactivados a finales del siglo XIX: vacuna frente a la fiebre tifoidea desarrollada por Wright, Pfeifer y Kolle (1896); vacuna frente a la peste, elaborada por Haffkine (1897); y cólera, desarrollada también por Kolle (1896).

A principios del siglo XX, se produjeron importantes avances. Los años veinte vieron el nacimiento de los dos primeros toxoides, ya que Glenn y Ramon comprobaron que las toxinas diftérica y tetánica pierden su patogenicidad, pero conservan íntegro su poder inmunógeno cuando son sometidas a la acción del formol y calor. Fueron testigos también del nacimiento de la cuarta vacuna inactivada (tos ferina de células enteras, Madsen 1926),

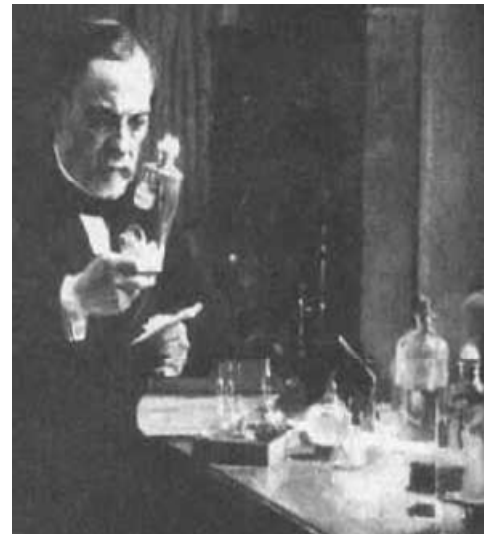


Figura 4. Louis Pasteur (1822-1895)<sup>55</sup>

y del desarrollo de la primera vacuna bacteriana atenuada comercializada para uso masivo de la población, la vacuna BCG, desarrollada en 1927 por Calmette y Guérin<sup>45, 46, 56</sup>.

En los años treinta se va a producir un importante descubrimiento de la mano de Goodpasture, el uso de la membrana corioalantoidea de embrión de pollo como medio de cultivo para virus. Esta técnica supuso un avance espectacular y abrió el camino para la obtención de las primeras vacunas víricas, una atenuada (fiebre amarilla cepa 17 D, Theiler 1935) y otra inactivada (gripe inactivada, Smith, Francis y Magill, 1936)<sup>45, 46, 56</sup>.

La puesta a punto en los años cincuenta de los cultivos celulares de virus, marcó el comienzo de la edad de oro de la vacunología, ya que permitió la puesta a punto de vacunas atenuadas frente a la poliomielitis, el sarampión y la parotiditis. Incorporadas a los calendarios de vacunaciones sistemáticas, tuvieron un éxito fundamental en la reducción de las enfermedades frente a las que previenen<sup>14</sup>.



Figura 5: Jonas Salk (1914-1995)<sup>57</sup>.

En el año 1950 Hilary Koprowski administró una cepa atenuada de poliovirus a varias personas. En el año 1954 comenzó a administrarse la vacuna de poliovirus muertos creada por Salk, y en 1957 se dispuso de la vacuna oral de poliovirus atenuados creada por Sabin, que había continuado las investigaciones de Koprowski<sup>56</sup>.

A partir de ese momento, el desarrollo de las vacunas adquirió un ritmo espectacular, tal y como queda reflejado en la Tabla 14, 19, 45, 47, 49, 56-61. Obsérvese que en el año 1998 fue autorizada en EEUU la primera vacuna frente a rotavirus (RotaShield®), siendo recomendada para su uso rutinario en niños sanos tanto por el Comité Asesor de Vacunas (ACIP) del CDC como por la Academia Americana de Pediatría<sup>62</sup>. Desgraciadamente, los estudios de vigilancia de efectos adversos tras la vacunación sugirieron un aumento de riesgo de invaginación, por lo que el CDC aconsejó, en Julio de 1999, la suspensión temporal de la administración de la vacuna. El Comité Asesor de Vacunas (ACIP), basándose en la información científica disponible, excluyó su empleo en la vacunación sistemática del lactante sano en octubre de 1999<sup>62</sup>.

En España se dispone en el momento actual, de dos vacunas orales seguras y eficaces frente al rotavirus: a) Rotarix® (Laboratorios Glaxo-SmithKline), una vacuna humana monovalente comercializada desde julio de 2006; b) Rotateq® (Laboratorio Sanofi Pasteur MSD), vacuna pentavalente humano-bovina reasortante. Ambas vacunas son compatibles

con el calendario vigente, manteniendo su perfil de seguridad sin interferir en la respuesta inmunógena de las otras vacunas con las que se coadministrarian<sup>62</sup>.

Actualmente están disponibles 2 nuevas vacunas seguras y eficaces frente al virus del papiloma humano (VPH), una de ellas ya autorizada en España desde Septiembre de 2007<sup>63</sup>. La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Esta infección constituye una causa necesaria del cáncer de cérvix, y se ha relacionado con otras formas de cáncer anogenital, de vía aérea y digestivo, siendo además, origen de las verrugas anogenitales. Una vez más, el pediatra desempeñará un papel determinante en su aceptación y difusión, en su correcta administración y grado de cobertura alcanzada, e incluso en la sensibilización de las autoridades sanitarias implicadas en las decisiones de la salud global<sup>62</sup>.

Tabla 1: Desarrollo de vacunas a partir de la década de los 50<sup>4</sup>, 19, 45, 47, 49, 56-61

1963	(Enders, Schwarz) Vacunas atenuadas e inactivadas frente al sarampión
1967	(Koprowski, Wiktor) Vacuna antirrábica en células diploides humanas
1969	(Plotkin, Prinzie, Meyer, Parkman) Vacuna antirubeólica
1968-1971	(Gotschlich, Artenstein) Vacunas frente a meningococo A y C
1971	(Top) Vacuna frente a adenovirus
1971-1972	(Schneerson, Anderson) Vacuna frente a <i>Haemophilus influenzae tipo b</i>
1973	(Takahashi) Vacuna frente a la varicela
1974	(Wong) Vacuna frente fiebre tifoidea Vi purificado
1976	(Austrian) Vacuna frente a neumococo
1976-1978	(Maupas, Hilleman) Vacuna plasmática frente a la hepatitis B
1980	(Schneerson, Robins) Primera vacuna conjugada frente a <i>Haemophilus influenzae tipo b</i>
1985	Vacuna de recombinación genética frente a hepatitis B
1986	(Provost) Vacuna inactivada frente a la hepatitis A
1998	Vacuna frente a rotavirus (RotaShield®), suspendida en el año 1999
1999	Vacuna frente al meningococo C
2000	Vacuna conjugada antineumocócica heptavalente
2006	Vacuna frente a rotavirus (Rotarix®)
2007	Vacuna frente a rotavirus (Rotateq®)

La combinación de múltiples inmunógenos, relacionados o no, dentro de una sola preparación no es una práctica nueva. Su empleo data del año 1949, cuando se

combinaron los toxoides de la difteria y el tétanos (DT o Td), y los dos anteriores junto con la vacuna de la tos ferina o pertussis (DTP)<sup>65-66</sup>. Este tipo de vacunas supusieron una disminución del número de inoculaciones necesarias, con un menor sufrimiento para el receptor y sus tutores, consiguiendo así mejorar las coberturas vacunales al ser mejor aceptadas. Además, conllevaron una disminución de los gastos, al reducir el número de visitas al punto de vacunación, así como el coste de almacenamiento y transporte. En la Tabla 2 se refleja la evolución en el desarrollo de las vacunas hasta el año 2001<sup>65-67, 68</sup>:

*Tabla 2. Fechas de desarrollo de algunas vacunas combinadas<sup>65-67, 68</sup>*

Año de comercialización	Vacunas
1945	Vacuna antigripal trivalente
1947	Vacuna hexavalente de Streptococcus pneumoniae
1948	Difteria-tétanos-pertussis (DTP)
1955	Poliomielitis inactivada, tifoidea a-paratifoidea b
1957	Adenovirus-gripe (retirada en 1980)
1959	Difteria-tétanos-tos ferina-poliomielitis inactivada
1967	Sarampión-viruela (retirada 1985)
1970	Parotiditis-rubéola
1971	Vacuna triple vírica
1978	Vacuna trivalente de Neisseria meningitidis
1981	Meningocócica A+C+Y+W135
1991	Difteria-tétanos-tos ferina acelular
1992	Difteria-tétanos-tos ferina acelular-Hib
1995	Hepatitis A-hepatitis B
1996	Difteria-tétanos-tos ferina acelular-Hib, Hepatitis B-Hib
1998	Rotavirus tetravalente (retirada año 1999)
2000	Difteria-tétanos-tos ferina acelular-Hib-poliomielitis inactivada
2001	Difteria-tétanos-tos ferina acelular-Hib-poliomielitis inactivada-hepatitis B

Plotkin<sup>69</sup> por último indica a modo de resumen, que existen 5 hitos en el desarrollo de la vacunología, y que son explicados por otras tantas revoluciones tecnológica paralelas (Tabla 3)<sup>69</sup>.

Tabla 3. Hitos en la vacunología<sup>69</sup>

- Descubrimiento de la atenuación de microorganismos (Louis Pasteur)
- Inactivación de microorganismos (Daniel Salmon y Theobald Smith)
- Cultivo celular de virus (John Enders, Fred Robbins y Tom Weller)
- Avances en ingeniería genética y biología molecular, utilizando la información del genoma del microorganismo (DNA, DNA complementario y RNA)
- Inducción de la inmunidad celular mediante el uso de vectores, replicones, DNA y adyuvantes que estimula la producción de linfocitos Th1

### 3. Futuro de la vacunología en el siglo XXI

La vacunología en los comienzos de este siglo se caracteriza por una serie de hechos relevantes. Algunos de ellos pueden generar cierta inquietud, destacando entre otros, la aparición de enfermedades infecciosas emergentes, la desigualdad de los calendarios vacunales entre países industrializados y países en vías de desarrollo y el incremento de los fenómenos migratorios. En cambio, otros mueven al optimismo, como los progresos en las nuevas tecnologías y las importantes inversiones de las Administraciones Públicas y de las Organizaciones no Gubernamentales, tanto en investigación y desarrollo, como para distribuir preparados vacunales en zonas geográficas remotas. En los países industrializados, es necesario mejorar la notificación/información de los riesgos asociados a la vacunación y la formación al respecto del personal sanitario. En los países no industrializados, es prioritario proporcionar a muy bajo coste económico el preparado, mejorar la accesibilidad a los puntos de vacunación, educar al personal sanitario nativo y desmitificar creencias populares y religiosas<sup>70</sup>.

¿Qué podemos esperar en las próximas décadas? Posiblemente una auténtica revolución en la tecnología de obtención de las vacunas, modificando muchos de los aspectos de la vacunación y extendiendo su aplicación a unos objetivos completamente nuevos<sup>53, 71</sup>. En primer lugar, se investigan nuevas formas de administración de vacunas que sean más seguras, menos dolorosas y con una efectividad similar o superior a los preparados convencionales, los cuales salvo la excepción de la poliomielitis oral y rotavirus, son preparados parenterales. En el año 2003, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la primera vacuna de la gripe trivalente administrada vía intranasal, y a su vez se ensaya para la vacuna triple vírica esta misma forma de administración<sup>72, 73</sup>. Otra opción es la vía transdérmica, consistente en la aplicación tópica mediante un parche de un antígeno con un adyuvante (la toxina termolábil de *Escherichia coli* puede realizar ambas funciones), aprovechando la riqueza del estrato córneo de la piel, en células inmunes de Langherhans,

---

que transportarán el antígeno a los ganglios linfáticos de drenaje para inducir respuestas inmunes sistémicas<sup>74</sup>. En la misma línea, se ha ensayado en animales, la inmunización epidérmica sin aguja de una vacuna antigripal en polvo vehiculizada con gas helio. Otra de las vías de administración que puede ser prometedora en los países con escasez de recursos, es la mediada por plantas comestibles<sup>53, 71, 75, 76</sup>.

En los últimos años se está realizando un espectacular progreso en el desarrollo de vacunas frente a las infecciones parasitarias, como la esquistosomiasis y la leishmaniasis. Varios laboratorios están interesados en la obtención de una vacuna frente al principal agente responsable de las otitis medias en niños, *Moraxella catarralis*<sup>75, 77</sup>. Otra línea de investigación importante es la obtención de una vacuna frente a *Helicobacter pylori*<sup>53</sup>, con el fin de prevenir la gastritis crónica y la úlcera péptica. Se han desarrollado dos vacunas altamente inmunogénicas y seguras frente a la Enfermedad de Lyme producida por *Borrelia burgdorferi*, que es responsable de una alta morbilidad<sup>75</sup>. También se han realizado importantes avances en el desarrollo de vacunas frente al cólera, a este respecto la vacuna CVD103-HgR ha demostrado ser segura y proporcionar una alta protección frente a *Vibrio cholerae* después de una sola dosis de la misma<sup>77</sup>. En los próximos años es más que probable que se disponga de una vacuna dirigida frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo B, frente a esta bacteria existen dos estrategias, la primera sobre la cual ya se están realizando ensayos, consiste en un preparado hexavalente de proteínas externas de membrana, mientras que la segunda estrategia, se conoce con el nombre de <<vacunología inversa>> y se basa en la secuenciación del genoma de *Neisseria* para localizar genes cuya expresión proteica sea capaz de desencadenar una respuesta bactericida<sup>76</sup>.

Las perspectivas actuales para disponer a corto plazo de vacunas frente a un virus (inmunodeficiencia humana), a una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) y a un parásito (*Plasmodium falciparum*), los cuales provocan juntos la muerte de más de 5.000.000 de personas anualmente en el mundo no son tan halagüeñas, aunque se están realizando importantes avances<sup>19, 48, 53, 76, 77</sup>.

Las funciones de las vacunas están pasando de ser las meramente preventivas a las terapéuticas, lo que supone una ampliación de su concepto. Se encuentran en fase avanzada, entre otras, vacunas terapéuticas de vectores virales recombinantes frente al cáncer colorrectal y melanoma, vacunas de células autólogas de cáncer prostático irradiadas y manipuladas para segregar factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, y vacunas frente el linfoma folicular. Las enfermedades metabólicas y degenerativas también son objeto de atención, como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia<sup>71, 75, 76</sup>.

Es indudable que en el campo de las nuevas vacunas, deberán establecerse prioridades en función de la epidemiología de la enfermedad (que marca la necesidad de

la nueva vacuna), la factibilidad de obtención de la vacuna y el coste de las investigaciones para su desarrollo. Esto puede dar lugar al hecho de que las investigaciones sobre vacunas en países desarrollados no coincidan en muchas ocasiones con las demandas de los países menos industrializados<sup>19</sup>.

Por último, la Tabla 4 establece una relación de las vacunas que se encuentran en fase de investigación y desarrollo<sup>37, 71</sup>, y la Tabla 5, un calendario vacunal propuesto por Salleras<sup>78</sup> para el presente siglo, teniendo en cuenta los posibles avances que pueden producirse en el campo de la vacunología.

Tabla 4. Vacunas en investigación y desarrollo<sup>71</sup>

Virus	Bacterias	Hongos y Parásitos
Rotavirus 1-4	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Dengue 1-4	Pneumocócica conjugada	<i>Coccidioides immitis</i>
Herpes 2 y 1	Meningocócica conjugada	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatitis C, E	<i>Vibrio cholera</i>	<i>Blastomyces dermatidis</i>
Papiloma (16, 18, 31, 45)	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Citomegalovirus	Streptococo grupos A y B	<i>Entamoeba histolytica</i>
Epstein Barr	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Leishmania
HIV-1	<i>Escherichia coli</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
Parainfluenza 1, 3	Enteropatógena	<i>Toxoplasma gondii</i>
Respiratorio sincitial	Enterotoxigénica	
Encefalitis	<i>Shigella sonnei</i>	
Equina Venezolana	<i>Shigella flexneri</i>	
Equina del Oeste	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Equina del Este	Haemophilus no tipificable	
Japonesa	<i>Mycobacterium leprae</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoea</i>	
	<i>Campylobacter jejuni</i>	
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	
	<i>Treponema pallidum</i>	
	<i>Legionella pneumophila</i>	

Tabla 5. Calendario vacunal propuesto para el Siglo XXI<sup>78</sup>

<b>Maternal</b>	Estreptococos del grupo B, Virus respiratorio sincitial (VRS), Pertussis acelular
<b>Neonatal</b>	Virus respiratorio sincitial+Parainfluenza, Hepatitis B
<b>2-6 meses</b>	Vacunas combinaciones pediátricas, Otitis (HiNT/Branhamella)
<b>Países subdesarrollados</b>	Diarrea ( <i>E. coli enterotoxigénica</i> , <i>Shigella</i> ), Malaria, Dengue, Tuberculosis
<b>1-2 años</b>	Sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (cuádruple viral), gripe (intranasal)
<b>4-6 años</b>	Sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (cuádruple viral), <i>Streptococo mutans</i>
<b>11-13 años</b>	Enfermedades de transmisión sexual-VIH, Virus del papiloma humano, Herpes virus tipo 2, Citomegalovirus, Parvovirus preconcepcional, Virus Epstein Barr
<b>Adultos jóvenes</b>	Tdpa, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , meningocócica conjugada
<b>55 años</b>	Gripe, Proteína neumocócica, Herpes zoster, Cáncer

---

## 4. Inmunización y vacunación

Los términos vacunación y vacuna derivan de la palabra latina *"vacca"*, en clara referencia al origen del material inoculado a los pacientes<sup>79</sup>. En un principio, el término vacunación, significaba la inoculación de un virus vacunal a una persona susceptible para inmunizarla contra la viruela<sup>80</sup>. Las definiciones de vacuna, vacunación e inmunización, han ido evolucionando a lo largo de la historia, haciéndose mucho más precisos desde un punto de vista científico y acorde a los avances en su desarrollo<sup>4</sup>.

La definición clásica de vacuna sería: "una suspensión de microorganismos vivos, atenuados o inactivados, o sus fracciones inmunógenas, que son administradas al individuo sano susceptible con el objeto de inducir inmunidad activa protectora contra la enfermedad infecciosa correspondiente"<sup>39, 80, 81</sup>. Plotkin y Oresteín consideraron que esta definición estaba obsoleta y propusieron: "Las vacunas son proteínas, polisacáridos o ácidos nucleicos de los microorganismos patógenos que son suministradas al sistema inmunitario como entidades simples, como partes de partículas complejas o por agentes vivos atenuados o vectores con el objeto de inducir respuestas inmunitarias específicas que inactiven, destruyan o supriman al agente infeccioso patógeno"<sup>46, 82</sup>. Incluso esta definición sería incompleta, ya que como indicamos en apartados anteriores, existen nuevas líneas de investigación de vacunas de enfermedades no infecciosas, como son ciertas enfermedades degenerativas, metabólicas o tumorales, con lo cual la definición propuesta por estos prestigiosos autores será susceptible de modificación en un futuro cercano.

El objetivo de la inmunización activa (vacunación) es precisamente, desarrollar en el huésped que la recibe una inmunidad adquirida y activa, similar a la conferida por la infección natural clínica o inaparente pero sin presentar el cuadro clínico, sin molestias o reacciones o, al menos, con unas molestias o reacciones lo suficientemente débiles para que sean aceptables por el individuo vacunado, o por su familia, en el caso de menores<sup>19, 53, 83</sup>.

En cambio, la inmunización pasiva consiste en la administración de anticuerpos producidos por otro huésped (humano o animal) al individuo sano susceptible, con objeto de proporcionarle una protección inmediata, aunque temporal, contra el agente infeccioso en cuestión. Este tipo de inmunización se consigue mediante el empleo de sueros heterólogos o antitoxinas, o bien mediante el uso de inmunoglobulinas (específicas o inespecíficas)<sup>203</sup>.

### 4.1. Clasificación de las vacunas

Las vacunas pueden ser clasificadas siguiendo diversos criterios, de los cuales hemos seleccionado los siguientes para el presente trabajo:

- Criterio microbiológico: que tiene en cuenta el procedimiento empleado para su elaboración y las características que tiene el producto inmunológico obtenido.
- Criterio sanitario: según los objetivos que se pretenden alcanzar con su aplicación individual o colectiva.
- Vía de administración de las mismas.
- Criterio de composición<sup>39</sup>.

#### 4.1.1. Clasificación según criterio microbiológico y procedimiento de elaboración

Según el criterio microbiológico, las vacunas pueden clasificarse en víricas y bacterianas. A su vez cada una de ellas se clasifica en dos grupos: vivas o atenuadas y muertas o inactivadas. Estas últimas se clasifican en enteras (contienen el virus o las bacterias completos) y de subunidades (contienen antígenos secretados o fracciones víricas o fracciones víricas o bacterianas<sup>86, 87</sup> (Tabla 6)).

Tabla 6. Clasificación microbiológica de las vacunas comercializadas<sup>86, 87</sup>

Vacunas	Vivas atenuadas	Inactivadas (muertas)
<b>Víricas</b>		
Virus enteros	Antifebre amarilla Antipoliomielitis oral (Sabin) Antisarampión Antirrubéola Antiparotiditis Antivaricela Antirovirus	Antirrábica Antigripal Antipoliomielítica intramuscular (Salk) Antihepatitis A Antihepatitis japonesa Antigripal Antihepatitis B
Subunidades		Antigripal Antihepatitis B
<b>Bacterianas</b>		
Células enteras	BCG Anticolérica oral atenuada Antitifoidea Ty21 oral	Anticolérica intramuscular Antitifoidea intramuscular Antipertussis de células enteras
Subunidades toxoides		Antidiftérica Antitetánica Antipertussis
Polisacáridos capsulares		Antineumocócica 23-valente Antimeningocócica tipo A y C, Y, W135 Anti-Haemophilus influenzae tipo b conjugada Antimeningocócica conjugada heptavalente Antimeningocócica C conjugada
Acelulares		Antipertussis acelular

De acuerdo con las tecnologías utilizadas para su producción, las vacunas pueden clasificarse en: atenuadas, inactivadas y génicas<sup>19</sup>. Las del primer tipo consisten en microorganismos vivos atenuados por diferentes procedimientos<sup>88-91</sup>. Los agentes inmunizantes pueden replicarse "in vivo" en el huésped vacunado de forma similar al

---

microorganismo nativo, originando una infección inaparente o con síntomas mínimos<sup>43,146</sup>. Las inactivadas contienen microorganismos enteros inactivados térmica/químicamente o bien fracciones o subunidades de los mismos<sup>88-94</sup>, actuando como antígenos inmunógenos no replicantes, siendo incapaces de producir la enfermedad en el huésped o de transmitirse a otro sujeto<sup>95, 96</sup>. En las vacunas génicas se utilizan las técnicas modernas de suministro de genes para estimular la expresión o síntesis de la proteína inmunizante por parte de la célula del huésped vacunado. El antígeno inmunizante sintetizado, desencadenará a su vez, una respuesta inmunitaria específica que protegerá al huésped en el futuro frente al agente infeccioso correspondiente. Las vacunas génicas son una de las últimas novedades en las tecnologías de la producción de vacunas, aunque todavía presentan problemas de inmunidad y seguridad<sup>97-100</sup>.

En la Tabla 7 se resumen las principales características diferenciales de las vacunas vivas, inactivas y génicas<sup>82, 101-103</sup>, haciendo referencia, entre otras características, a su método de obtención, tipo de respuesta inmunológica que producen, reactogenicidad y vía de administración.

*Tabla 7. Características diferenciales de las vacunas vivas, inactivada y génicas<sup>82, 101-103</sup>*

---

#### **Vacunas vivas**

- Deben ser atenuadas mediante pases en cultivos celulares
- Necesitan un menor número de dosis. Protección de larga duración
- Son capaces de replicarse en el huésped (necesitan un menor número de microorganismos)
- Tienden a ser menos estables
- No requieren adyuvantes
- Pueden administrarse a veces por vía oral
- Inducen respuesta celular y humoral
- Existe la posibilidad de difusión de la infección entre los individuos sanos
- Posibilidad de reversión
- Pueden ser más reactógenas

---

#### **Vacunas inactivas**

- Pueden elaborarse a partir de microorganismos virulentos
- Incapaz de replicarse en el huésped. No producen la enfermedad
- Necesitan dosis múltiples (la protección conferida es más corta y son necesarias revacunaciones)
- Requieren adyuvantes
- Por lo general, se administran vía parenteral
- Inducen solo respuesta humoral
- No es posible la difusión de la infección a los no vacunados
- Menos reactógenas
- Fabricación más sencilla

---

#### **Vacunas génicas**

- Inducen respuesta celular y humoral
  - Coste de producción bajo y fáciles de fabricar
  - Muy termoestable. No necesario mantener la cadena del frío
  - Factible vacunación neonatal. No interferencia con anticuerpos transplacentarios
  - Factible la fabricación de vacunas frente a varios antígenos
  - Posibilidad de que el ADN administrado pueda producir activación de protooncogenes o inactivación de genes de tumores
  - Posibilidad de aparición de tolerancia frente a antígenos extraño
  - Posibilidad de respuestas inmunitarias frente al ADN y aparición de autoinmunidad
-

La decisión estratégica de desarrollar un tipo u otro de vacuna se realizará teniendo en consideración tanto la patogenia como la epidemiología e inmunobiología de la infección, así como la viabilidad técnica de su desarrollo.

Ellis divide las tecnologías de producción de vacunas en clásicas y modernas<sup>103, 104</sup>. Las tecnologías clásicas incluyen procedimientos utilizados hasta muy recientemente para la obtención de las vacunas vivas atenuadas (variantes de otras especies, pases sucesivos en cultivos celulares o medios de cultivo) y de las vacunas inactivadas enteras o de sus fracciones o subunidades inmunógenas naturales (inactivación por procedimientos físicos o químicos). Los nuevos métodos de producción de vacunas consiguen patógenos atenuados por diversos procedimientos: atenuación molecular, selección de mutantes sensibles a la temperatura, reasortado de virus, utilización de la tecnología de ADN recombinante para la obtención de proteínas inmunizantes, expresión de estas proteínas en plantas a las que se ha introducido el gen que las codifica, conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas para convertirlos en T-dependientes o producción de péptidos inmunizantes a través de síntesis química. Las vacunas génicas (vacunas a base de vectores vivos de genes, vacunas de ADN) utilizan las modernas técnicas de suministro de genes para la consecución de los mismos objetivos<sup>101</sup>.

Las Tablas 8 y 9 resumen los principales procedimientos clásicos y modernos de producción de vacunas, tal como recogía Ellis<sup>103, 104</sup>. También se enumeran ejemplos de vacunas ya comercializadas, obtenidos por unos u otros procedimientos y de vacunas en fase de investigación mediante las tecnologías modernas<sup>101</sup>, señaladas con un asterisco.

Tabla 8. Tecnologías clásicas de producción de vacunas<sup>101</sup>

<b>CLÁSICAS</b>	<p><b>Vacunas vivas atenuadas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Virus patógenos en animales que no lo son para el hombre <i>Viruela, rotavirus</i></li> <li>2) Pases sucesivos en medios de cultivo (bacterias) o cultivos celulares (virus), hasta la obtención de atenuación <i>BCG, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela</i></li> </ol> <p><b>Vacunas inactivadas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inactivación por calor, formaldehído β-propiolactona o timerosal de bacterias o virus enteros <i>Tifoidea, cólera, polio tipo Salk, gripe inactivada</i></li> <li>2) Inactivación por calor y formaldehído de antígenos secretados (toxinas) <i>Difteria, tétanos, toxina pertúsica</i></li> <li>3) Obtención de fracciones inmunizantes virales o bacterianas naturales <i>AgHBs (hepatitis B plasmática), subunidades virales (gripe), polisacáridos capsulares (Haemophilus influenzae tipo b, meningococo A-C, neumococo), fracciones antigénicas de bacterias (tos ferina)</i></li> </ol>
-----------------	--

Tabla 9. Tecnologías modernas de producción de vacunas<sup>101</sup>

<b>MODERNAS</b>	<b>Vacunas vivas atenuadas</b>
	1) Obtención variedades "cold adapted" <i>Gripe*</i>
	2) Virus reasortados ( <i>reassorted virus</i> ) <i>Rotavirus, gripe</i>
	3) Atenuación molecular de los patógenos <i>Tuberculosis, Salmonella*, Shigella*</i>
	<b>Vacunas génicas</b>
	1) Vectores vivos atenuados de genes, virales ( <i>poxvirus, adenovirus</i> ) o bacterianos ( <i>BCG, Salmonella</i> ) <i>Hepatitis B, gripe, herpes simple*, polio, tuberculosis, VIH*, E. coli enteropatógeno*</i> .
	2) Vacunas de ADN (plásmidos) <i>Malaria*, SIDA*, gripe, hepatitis B, herpes simple*</i>
	<b>Vacunas inactivadas</b>
	1) Conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas <i>Haemophilus influenzae tipo b, neumocócica heptavalente, meningocócica C</i>
	2) Obtención de antígenos inmunizantes por recombinación genética <i>Hepatitis B recombinante, cólera (toxina B)*, toxina pertúsica, Enfermedad de Lyme*</i>
	3) Expresión de proteínas inmunizantes en plantas (vacunas comestibles) <i>E. coli enterotoxigénico, hepatitis B, subunidades B de la toxina colérica*</i>
	4) Obtención de antígenos inmunizantes por síntesis química (vacunas peptídicos) <i>Malaria*</i>

Algunos autores incluyen las vacunas génicas a base de vectores vivos de genes entre las vacunas vivas y las vacunas a base de plásmidos de ADN entre las vacunas inactivadas. En este caso, las vacunas se dividen sólo en dos grandes grupos: vivas atenuadas e inactivadas<sup>101</sup>.

Las características de las vacunas comercializadas y en fase de investigación obtenidas con tecnologías clásicas y modernas de producción de vacunas, son expuestas en la Tabla 10<sup>19</sup>.

Tabla 10. Características de las vacunas comercializadas y en fase de investigación<sup>19</sup>

	<b>Vacunas comercializadas</b>			<b>Vacunas en fase de investigación</b>		
	<b>Virus atenuados</b>	<b>Inactivados</b>	<b>Proteínas recombinantes</b>	<b>Péptidos sintéticos</b>	<b>Vectores vivos de genes</b>	<b>Vacunas de ADN</b>
Dosis de refuerzo	No	Si	Si	Si	Si	Posiblemente
Estabilidad relativa	No muy estable	Estable	Estable	Estable	No muy estable	Muy estable (incluso a alta temperatura)
Respuesta inmunitaria	Humoral y celular	Principalmente humoral	Principalmente humoral	Principalmente humoral	Humoral y celular	Humoral y celular
Reversión	Puede revertir a la forma virulenta	No	No	No	El vector puede revertir a la forma virulenta	No
Adyuvantes	No	Si	Si	Si	No	No
Vacunación neonatal	No	No	No	No	No	Si

#### 4.1.2. Clasificación sanitaria

Esta clasificación de las vacunas, se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretenden alcanzar con la aplicación de las mismas a la población<sup>102, 105, 106</sup>. En relación a estos objetivos epidemiológicos, deben considerarse dos grandes grupos de enfermedades infecciosas vacunables: las de reservorio humano y transmisión interhumana, como sarampión, varicela, difteria y tos ferina, y las de reservorio no humano, como las zoonosis. En ambos grupos, el objetivo de la vacunación es proteger al individuo vacunado contra el agente correspondiente. Sin embargo en las primeras, la vacunación no solo debe proporcionar una protección individual, sino también una protección colectiva, la llamada inmunidad de grupo, que contribuye a romper la cadena de transmisión obteniendo resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales. Esta inmunidad colectiva es la que protege a la comunidad del riesgo de una epidemia, confiere protección indirecta a los individuos no vacunados y puede eliminar la enfermedad cuando su tasa es suficiente para interrumpir la transmisión de la misma, como sucede con las vacunas frente a polio y sarampión<sup>19, 102, 105</sup>. De ahí que desde un punto de vista sanitario, se consideren dos grupos de vacunas: las de recomendación sistemática o universal y las optativas o no sistemáticas.

Las vacunas sistemáticas son aquellas que se administran con objeto de proteger a los individuos susceptibles y también para obtener una inmunidad de grupo o colectiva, pudiendo así controlar o incluso eliminar las enfermedades de la comunidad. Los servicios de salud pública de todo el mundo han recomendado la administración de forma sistemática de aquellas vacunas que han demostrado ser eficaces y son las que constituyen los calendarios de vacunación<sup>80, 82</sup>.

Las vacunas optativas o no sistemáticas por el contrario, son aquellas que no forman parte de un programa de salud pública como las anteriores. Su aplicación tiene un carácter individual o en grupos de población, y se basa en circunstancias personales, ambientales o de otro tipo que rodean al sujeto<sup>67, 82, 102</sup>. Las vacunas sistemáticas recomendadas en España y aquellas consideradas optativas se enumeran en la Tabla 11<sup>80, 102</sup>.

Tabla 11. Vacunas sistemáticas y optativas en España<sup>80, 102</sup>

Vacunas sistemáticas	Vacunas optativas o no sistemáticas	
Hepatitis B DTP: Difteria, Tétanos, Pertussis <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> Poliomiélica inyectable Meningocócica conjugada serogrupo C TV: Sarampión, Rubéola y Parotiditis Varicela Neumocócica heptavalente	Tifoidea BCG Neumocócica 23-valente Meningocócica A-C y W135 Antigripal inactivada Rabia Fiebre Amarilla Rotavirus	Hepatitis A Cólera Encefalitis japonesa Encefalitis por garrapatas Carbunco Viruela Peste

#### 4.1.3. Clasificación según las vías de administración

Finalmente, bajo este criterio se consideran las siguientes:

- o *Vacunas inyectables*: según el punto de aplicación se dividen a su vez en 3 categorías como queda de manifiesto en la Tabla 12<sup>102</sup>. Una de las técnicas de administración parenteral, es la aplicación de la vacuna intramuscularmente en el vasto externo<sup>107</sup> como puede observarse en la Figura 6.



Figura 6: Técnica de administración IM<sup>107</sup>

- *Vacunas orales*: empleando esta vía de administración encontramos la vacuna de la polio oral, antitífica oral Ty21a, la anticolérica oral CVD103-HgR y rotavirus<sup>197</sup>.
- *Vacunas inhaladas intranasales*: el ejemplo es la vacuna de la gripe adaptada al frío la cual no está disponible en España<sup>102</sup>.

Tabla 12. Relación de las vacunas parenterales<sup>102</sup>

Intradérmica	Subcutánea	Intramuscular
BCG Rabia	Triple vírica Poliomielitis inactivada Neumocócica Meningocócica Tifoidea parenteral Fiebre amarilla Varicela Encefalitis japonesa	Triple vírica Poliomielitis inactivada Neumocócica Meningocócica Tifoidea parenteral Fiebre amarilla Varicela Encefalitis japonesa Hepatitis A Hepatitis B Difteria Tétanos Pertussis Difteria Tétanos Tétanos Difteria <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> Gripe Rabia Encefalitis por garrapatas

#### 4.1.4. Clasificación según la composición de las vacunas

Según su composición las vacunas se clasifican en 3 grupos:

- *Vacunas monovalentes*: incluyen un solo tipo de antígeno perteneciente a una misma especie, por ejemplo la vacuna frente a la Hepatitis B<sup>39</sup>.

- Vacuna polivalentes: incluyen distintos tipos de antígenos pertenecientes a una misma especie y sin inmunidad cruzada entre sí. Un ejemplo característico es la vacuna oral frente a la poliomielitis que posee los serotipos 1, 2 y 3 responsables de la parálisis flácida<sup>39</sup>.
- *Vacunas combinadas*: consisten en 2 ó más antígenos pertenecientes a diferentes especies, que han sido físicamente combinados en una preparación única<sup>109, 110</sup>. Este concepto difiere de la administración simultánea de vacunas, en las cuales se administran diferentes preparados en el mismo momento, pero en lugares anatómicos diferentes o por vías distintas<sup>39</sup>. La principal ventaja de las vacunas combinadas, es que su uso supone una reducción en el número de visitas al médico así como en el número de inyecciones, produciéndose paralelamente una mejora en las coberturas vacunales. Como principales puntos débiles está en primer lugar, el hecho de que siempre existe la posibilidad de que se produzcan interacciones entre los antígenos que la componen, y en segundo lugar, en ciertas ocasiones observamos que los títulos de anticuerpos obtenidos en suero son inferiores a los que se consiguen con la administración de los antígenos por separado<sup>111</sup>. En la Tabla 13 ponemos de manifiesto las ventajas y desventajas potenciales de las vacunas combinadas<sup>112, 113</sup>.

*Tabla 13. Ventajas y desventajas potenciales de las vacunas combinadas<sup>112, 113</sup>*

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la resistencia, ansiedad y dolor derivado del número de inyecciones necesarias</li> <li>• Mejorar los niveles de cobertura vacunal</li> <li>• Facilitar la armonización de los distintos calendarios de vacunación</li> <li>• Reducir las existencias de distintas vacunas en el almacén</li> <li>• Reducir los costes de administración</li> <li>• Reducir el volumen de las existencias y pérdidas</li> <li>• Reducir los errores en la administración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incompatibilidad química, biológica, inmunológica</li> <li>• Complejidad de los inventarios</li> <li>• Incertidumbre sobre el origen de los acontecimientos adversos observados</li> <li>• Administración de antígenos suplementarios no necesarios</li> <li>• Complejidad de las pautas de vacunación</li> <li>• Mayor posibilidad de errores en la administración de vacunas</li> </ul>

#### 4.2. Características generales de las vacunas

Las dos propiedades principales que debe reunir una vacuna son la seguridad y la eficacia protectora, estando esta última íntimamente relacionada con la inmunogenicidad<sup>114, 119</sup>.

Otras cualidades importantes son la estabilidad frente a los factores ambientales, en especial la temperatura<sup>116-117</sup> y la luz, y un coste de producción bajo<sup>119-120</sup>.

#### 4.2.1. Seguridad

Es una propiedad fundamental de cualquier vacuna. Las vacunas deben ser seguras, incluso en los individuos inmunocomprometidos, lo cual no quiere decir que no vayan a tener efectos secundarios. De hecho, ninguna vacuna está completamente exenta de reacciones adversas o complicaciones vacunales<sup>121</sup>.

El grado de seguridad exigido a una vacuna está en relación con la gravedad de la enfermedad que se evita con su administración y, de forma especial, con la percepción que la población tiene del impacto causado por la enfermedad en términos de morbilidad y mortalidad<sup>122</sup>.

#### 4.2.2. Eficacia protectora e inmunogenicidad

La eficacia de una vacuna está en función de su inmunogenicidad, es decir, en función de la respuesta inmunitaria generada. Para que una vacuna sea inmunógena y eficaz, debe inducir el tipo apropiado de respuesta inmunitaria (humoral, celular o ambas) en el lugar adecuado (torrente sanguíneo, mucosas) y frente al antígeno idóneo (antígenos inmunizantes)<sup>81, 123</sup>.

#### 4.2.3. Eficiencia

La evaluación de la eficiencia se efectúa comparando los beneficios para la salud de la intervención aplicada a la población, en condiciones reales. Es decir, la efectividad en relación con los costes de los recursos utilizados para su implementación<sup>81, 123</sup>.

#### 4.2.4. Estabilidad

Este concepto se define como: *la resistencia a la degradación física (calor, congelación, luz, etc.) de las vacunas comercializadas, que hace que mantengan sus propiedades inmunógenas hasta la fecha de caducidad si se transportan y almacenan de acuerdo con las condiciones recomendadas por el fabricante*<sup>123</sup>.

La estabilidad de las vacunas puede verse afectada por múltiples factores que pueden producir la pérdida de capacidad inmunizante, la cual es permanente e irreversible, acumulativa y se incrementa con el tiempo de exposición<sup>123</sup>.

Los factores que pueden modificar la estabilidad de estos preparados inmunobiológicos pueden ser agrupados en dos categorías:

- a) Factores inherentes a la propia vacuna, (estabilizantes y/o conservantes, el tipo de cepa, la técnica de liofilización y la humedad residual).
- b) Factores externos, (luz, tiempo transcurrido desde su fabricación, temperatura tanto por exceso como por defecto)<sup>81, 124, 123</sup>.

Desde Jenner y Pasteur, se ha intentado ampliar el número de enfermedades susceptibles de prevención y a su vez, conseguir para cada una de ellas el tipo de vacuna ideal, cuyas características se recogen en la Tabla 14<sup>103</sup>.

Tabla 14. Características de una vacuna ideal<sup>103</sup>

- 
- Elevada eficacia y efectividad frente a la enfermedad
  - Protección de larga duración
  - Inmunidad satisfactoria a cualquier edad
  - Posibilidad de administración al recién nacido
  - Administración sencilla, preferible no invasiva
  - Si es posible dosis única
  - Seguridad (efectos secundarios mínimos o inexistentes)
  - Estabilidad
  - Facilidad de administración
  - Coste reducido
  - Compatibilidad con otras vacunas
- 

## 5. Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación

La propia concepción de las vacunas comporta la ausencia de provocación de efectos secundarios graves y complicaciones, aunque ninguna vacuna está exenta de tener un riesgo de producción de reacciones adversas. Los modernos medios técnicos posibilitan preparados vacunales cada vez más purificados y específicos, y por consiguiente, menos reactogénicos y mejor tolerados. Su uso determina reacciones progresivamente más infrecuentes y leves, siempre que se cumplan estrictamente las pautas recomendadas para su aplicación, atendiendo especialmente a la edad de administración, dosis, intervalos entre ellas y valoración del estado de salud del individuo susceptible<sup>81, 105-107, 115, 116</sup>.

De todos modos, al igual que cualquier otro método profiláctico o terapéutico, las vacunas pueden inducir algunos efectos adversos, en general benignos, de escasa trascendencia clínica y siempre muy inferiores a los que pueden originar las enfermedades naturales que se pretenden evitar<sup>125-128</sup>. Sólo en casos excepcionales son graves o irreversibles<sup>128</sup>. Algunos de estos efectos adversos solo podrán ser detectados cuando se utilizan de forma general en la práctica clínica, ya que su frecuencia es baja para ser observados en los ensayos clínicos previos a la autorización<sup>129</sup>.

A pesar de que los términos *reacción adversa* y *acontecimiento adverso* pueden parecer prácticamente sinónimos, no lo son, por lo que no pueden ser empleados indistintamente, ya que existe entre ellos una importante diferencia. En nuestro país, la legislación que regula la investigación de un nuevo medicamento (en este caso una vacuna) y su posterior administración a seres humanos, diferencia estos dos términos<sup>19</sup>. Así, durante la fase de precomercialización se emplean los términos *acontecimiento adverso* y

*reacción adversa*, mientras que en la fase de postcomercialización, se utiliza el concepto de *reacción adversa* únicamente. La justificación terminológica radica en el hecho de que, en caso del *acontecimiento adverso*, no se ha demostrado todavía una relación causal entre la aplicación del preparado farmacológico y la aparición del efecto indeseable<sup>130</sup>. En el momento en el que la relación causal está establecida, pasará a considerarse una *reacción adversa*.

En la Tabla 15 se indican las definiciones de reacción adversa a medicamentos (RAM) según el Real Decreto 711/2002 por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano<sup>131</sup>, así como las de reacciones adversas de tipo A y tipo B propuestas por Rawlins y Thomsom<sup>130</sup>.

Se ha propuesto añadir dos categorías más a esta clasificación, pero por el momento, no se ha alcanzado el consenso necesario para ello. Estas categorías son: las Reacciones Adversas de tipo C, que estarían asociadas a tratamientos prolongados, y las Reacciones Adversas de tipo D, que serían las retardadas<sup>130</sup>.

<i>Tabla 15. Definición de Reacción Adversa a Medicamentos<sup>130, 131</sup>.</i>
<p><b>Reacción adversa a un medicamento:</b> es una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica (Real Decreto 711/2002)</p>
<p><b>Reacción adversa tipo A (Augmented):</b> se producen como consecuencia del efecto farmacológico del medicamento. Se trata de un cuadro predecible, si conocemos las propiedades farmacológicas del producto, y son dosis dependiente, apareciendo con una alta incidencia y morbilidad, aunque afortunadamente su letalidad es baja.</p>
<p><b>Reacción adversa de tipo B (Bizarre):</b> son aquellas no explicables por el mecanismo de acción del fármaco y que aparecerían con independencia de las dosis administradas, siendo por lo tanto atribuibles a una respuesta idiosincrática del organismo. Estas reacciones adversas presentan una baja frecuencia, pero por el contrario son de mayor gravedad.</p>

En el caso de las vacunas, todos los efectos indeseables que suceden después de las vacunaciones son denominados *Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación* (AADV) sin que implique una relación de causalidad, sólo temporalidad, y se define como "*un efecto no deseable causado por una vacuna, no relacionado con la producción de inmunidad, que aparece después de su aplicación*"<sup>132, 133</sup>. Los AADV son muy variados y el pronóstico oscila desde una simple molestia, hasta graves secuelas o la muerte. Las reacciones más frecuentes son leves o moderadas y son raras las secuelas permanentes<sup>129</sup>.

Asimismo, es conocido que las vacunas son responsables de la producción de acontecimientos adversos a través de diversos mecanismos, los cuales son resumidos en la Tabla 16<sup>135, 136</sup>.

Tabla 16. Mecanismos asociados a la producción de AADV<sup>135, 136</sup>

1. Proceso de administración de la inyección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor</li> <li>• Desmayos</li> <li>• Daño en tejidos, fundamentalmente nervios</li> <li>• Aumento de la probabilidad de la parálisis asociada a polio, en individuos que estaban incubando el virus salvaje, y que sufren daño en nervio tras inyección</li> <li>• Errores de reconstitución, se han descrito reconstituciones con succinil colina o pancuronio, que provocaron paradas respiratorias</li> <li>• Contaminación de viales multidosis, fundamentalmente con <i>Streptococcus pyogenes</i></li> </ul>
2. Inactivación incompleta del agente vacunal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la década de los 50 se produjeron casos de parálisis asociada a inactivación incompleta del virus de la polio</li> </ul>
3. Replicación del agente vacunal, en vacunas vivas atenuadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones similares aunque menos graves a las producidas por el variedad salvaje del microorganismo</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Malestar general</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Parálisis asociada a la vacuna de la polio oral. Se calcula que se produce en 1/760.000 dosis, y en ¼ de los casos los individuos estaban inmunodeprimidos</li> </ul>
4. Contaminación inadvertida de la vacuna con otro microorganismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En 1942, se produjeron 25.585 casos de hepatitis B en reclutas estadounidenses que habían recibido la vacuna de la fiebre amarilla, la cual estaba estabilizada con suero humano contaminado inadvertidamente por el virus de la hepatitis B</li> </ul>
5. Efecto directo de los componentes de la vacuna (pirógenos, adyuvantes, conservantes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirógenos: el ejemplo más característico el la DTP de células enteras, la cual induce fiebre entre el 30-50% de los individuos vacunados</li> <li>• Adyuvantes: el hidróxido de aluminio y el fosfato de aluminio a veces producen reacciones locales como la induración y el edema</li> <li>• Tiomerosal: puede inducir reacciones de hipersensibilidad generalmente localizadas</li> </ul>
6. Respuesta inmune del receptor de la vacuna (normal o aberrante)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la urticaria, anafilaxis y el Síndrome de Steven Johnson aunque raras, en muchas ocasiones pueden poner en peligro la vida del sujeto. La hipersensibilidad puede ser como consecuencia del propio agente vacunal, conservantes, estabilizadores o agentes antimicrobianos como la neomicina</li> </ul>

Los Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación (AADV) pueden clasificarse según los siguientes criterios: frecuencia, afectación, causalidad, latencia y gravedad, como se indica en la Tabla 17<sup>129, 133, 137, 138, 140</sup>.

<i>Tabla 17. Clasificación de AADV<sup>129, 133, 137, 138, 140</sup></i>				
<i>Frecuencia</i>	<i>Afectación</i>	<i>Causalidad</i>	<i>Latencia</i>	<i>Severidad</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuentes</li> <li>- Infrecuentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Locales</li> <li>- Sistémicos</li> <li>- Alérgicos</li> <li>- Teratogénicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducidos por la vacuna</li> <li>- Potenciados por la vacuna</li> <li>- Errores de fabricación, manipulación y administración de la vacuna</li> <li>- Coincidencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo de latencia corto</li> <li>- Periodo de latencia largo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leves</li> <li>- Moderados</li> <li>- Graves</li> <li>- Hospitalización</li> <li>- Discapacidad</li> <li>- Peligra vida</li> <li>- Teratogenia</li> <li>- Muerte</li> </ul>

La Figura 7 muestra un ejemplo de reacción adversa producida tras la aplicación de la vacuna de la viruela, concretamente una úlcera necrótica en el lugar de aplicación de la vacuna antivariólica con gangrena regional y brote exantemático<sup>141</sup>.



Figura 7. Reacción Adversa tras la vacuna antivariólica<sup>141</sup>

Debido al tipo de sujetos al que son administradas las vacunas, fundamentalmente niños sanos, los requisitos de seguridad exigidos a estos preparados son enormemente altos, más incluso que aquellos que se les exige a los medicamentos que se administran a individuos que ya están enfermos<sup>135</sup>. Tal como indicábamos anteriormente, al igual que cualquier otro preparado farmacológico, las vacunas no están exentas de efectos indeseables, la mayoría de ellos, afortunadamente leves, desaparecen en un corto tiempo sin dejar secuelas en el individuo. Otros, sin embargo, afortunadamente muy infrecuentes, revisten una naturaleza grave, pero son los que desgraciadamente atraen la atención de los medios de comunicación tal como veremos más adelante, poniendo en tela de juicio la seguridad y eficacia de las vacunas<sup>88</sup>.

En primer lugar, vamos a realizar un análisis de las principales reacciones adversas locales y sistémicas más comunes relacionadas con la administración de vacunas, las cuales se exponen en la Tabla 18<sup>88, 142-162</sup>.

Tabla 18. Frecuencia de las principales RA locales y sistémicas frecuentes asociadas a vacunas<sup>88, 142-162</sup>

<b>DTP</b>	Irritabilidad	53,4 %	<b>DT/Td</b>	Irritabilidad	22,6 %
	Dolor	50,9 %		Dolor	9,9 %
	Fiebre (>38 °C)	46,9 %		Fiebre (>38 °C)	9,3 %
	Inflamación	40,7 %		Inflamación	7,6 %
	Eritema	37,4 %		Eritema	7,6 %
<b>Hepatitis B</b>	Dolor	3-29 %	<b>Meningitis C</b>	Dolor	40 %
	Eritema	3 %		Enrojecimiento	40 %
	Tumefacción	3 %		Cefalea	12 %
	Cefalea	3 %		Eritema	2,5 %
	Fiebre (>37,7 %)	1-6 %			
<b>Triple Virica</b>	Dolor	≤ 10 %	<b>Gripe</b>	Dolor	10-65 %
	Tumefacción	≤ 10 %		Eritema	65 %
	Enrojecimiento	≤ 10 %		Induración	65 %
	Rash	5 %		Fiebre	≤15 %
	Fiebre	≤ 5 %		Mialgia	≤ 15 %
<b>Hib</b>	Dolor	5-15 %	<b>VPO</b>	Fiebre	< 1 %
	Tumefacción	5-15 %		Irritabilidad	< 1 %
	Enrojecimiento	5-15 %		Malestar	< 1 %
	Fenómeno Arthus	4,7-10 %		Diarrea	< 1 %
	Fiebre	2-10 %		Cefalea	< 1 %
<b>Varicela</b>	Dolor	15-20 %	<b>VPI</b>	Dolor	14-29 %
	Enrojecimiento	15-20 %		Induración	3-11 %
	Fiebre	14 %		Eritema	0,5-1,5 %
	Rash	4 %			
	Exantema	1,8 %			

En general, las reacciones adversas graves asociadas a la administración de vacunas son menos frecuentes que las de naturaleza leve o moderada expuestas anteriormente. Las *reacciones adversas graves a medicamentos*, en este caso vacunas, se definen como: "cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, constituya una anomalía o defecto congénito o defecto de nacimiento".

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico aunque no cumplan los criterios anteriores"<sup>163</sup>. La Tabla 19<sup>88, 162, 164</sup> establece una relación de las reacciones adversas de mayor gravedad, en las cuales se ha aceptado una posible relación causal entre la aparición de la misma y la administración de la vacuna.

Tabla 19. Reacciones Adversas graves poco frecuentes asociadas a vacunas<sup>88, 162, 164</sup>

<b>DTP</b>	Llanto persistente	1000-60000/10 <sup>6</sup> dosis	<b>DT/Td</b>	Absceso estéril	6-10 /10 <sup>6</sup> dosis
	Convulsiones	570/10 <sup>6</sup> dosis		NPB	5-10/10 <sup>6</sup> dosis
	EHH	570/10 <sup>6</sup> dosis		Anafilaxia	1-6/10 <sup>6</sup> dosis
	Anafilaxia	20/10 <sup>6</sup> dosis			
	Encefalopatía	0,1-3/10 <sup>6</sup> dosis			
<b>Hepatitis B</b>	Anafilaxia	1-2/10 <sup>6</sup> dosis	<b>Meningitis C</b>	Convulsión febril	100 /10 <sup>6</sup> dosis
	Sd. Guillain-Barré	5/10 <sup>6</sup> dosis		Broncoespasmo	100/10 <sup>6</sup> dosis
		Edema generalizado		100/10 <sup>6</sup> dosis	
		Anafilaxia		1/10 <sup>6</sup> dosis	
<b>Triple Vírica</b>	Convulsión febril	333/10 <sup>6</sup> dosis	<b>Gripe</b>	Sd. Guillain-Barré	10/10 <sup>6</sup> dosis
	Trombocitopenia	33/10 <sup>6</sup> dosis		(A/New Jersey/76)	
	Anafilaxia	1-50/10 <sup>6</sup> dosis			
<b>Hib</b>	No descritas	-	<b>VPO</b>	PAV	1,4-3,4/10 <sup>6</sup> dosis
<b>Varicela</b>	Herpes Zoster	180/10 <sup>6</sup> dosis	<b>VPI</b>	Efectos neurológicos	30/10 <sup>6</sup> dosis

**EHH:** Episodios de Hipotonía e Hiporeactividad; **NPB:** Neuritis Plexo Braquial; **PAV:** Parálisis Asociada a Vacunación

Durante los últimos años, se ha asociado la administración de vacunas con la aparición de varias enfermedades graves<sup>165</sup>. En la mayoría de los casos, la etiología o patogenia de la enfermedad era desconocida, permitiendo que se especulara sobre la posibilidad de que fuera la administración de la vacuna la causante de las mismas. En varias ocasiones, los investigadores intentaron demostrar con los datos procedentes de sus investigaciones, esta posible relación causal.

El caso más conocido es el de Wakefield et al<sup>166</sup>, que propusieron una relación causal entre la administración de la vacuna triple vírica y la aparición de autismo. A pesar de que los propios autores dejaron claro que no existía relación entre la vacuna y los síntomas de los niños, no fue esta la interpretación que de estos hallazgos se hizo en algunos foros, ya que en algunos medios de comunicación, uno de los investigadores decía creer que la vacuna triple vírica podía sobrecargar el sistema inmune y, que por tanto, los niños deberían recibir cada uno de los tres componentes de la vacuna por separado y a intervalos de un año. En este sentido a día de hoy, todavía no se dispone de ninguna evidencia científica que apoye esta teoría<sup>166, 167</sup>.

Desgraciadamente, la influencia del trabajo de Wakefield et al<sup>166</sup>, ha provocado la caída de las coberturas de vacunación con triple vírica y paralelamente, la aparición de brotes de sarampión, fundamentalmente en la zona de Londres, con sus habituales complicaciones: neumonía, otitis e ingresos hospitalarios.

En la mayoría de los problemas de seguridad expuestos en la Tabla 20<sup>168, 135, 169</sup>, la relación entre la administración del preparado vacunal y la aparición de la enfermedad ha sido definida como meramente coincidental.

Tabla 20. Falsos problemas de seguridad relacionados con la administración de vacunas<sup>168, 135, 169</sup>

Vacunas	Enfermedad
DTP	Muerte súbita del lactante Encefalopatía crónica Hipsarritmia Síndrome de Reye
DT/Td	Artritis Enfermedades desmielinizantes Muerte súbita del lactante Encefalopatía
Triple Virica	Autismo Síndrome de Crohn/Colitis ulcerosa Artritis crónica (Rubéola) Panencefalitis esclerosante subaguda (Sarampión) Diabetes (Parotiditis) Neuropatía (Parotiditis)
Hepatitis B	Diabetes Esclerosis múltiple
<i>Haemophilus influenzae tipo b</i>	Diabetes
Polio oral	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) Síndrome de Guillain-Barré
Inmunizaciones múltiples	Mayor susceptibilidad a infecciones Mayor susceptibilidad a reacciones alérgicas Mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes
Vacunas que contengan Tiomerosal	Desórdenes neurológicos/Autismo

## 6. Calendarios de vacunaciones sistemáticas

Los programas de vacunación constituyen una de las estrategias de prevención más efectivas en el campo de la salud pública. El objetivo fundamental de los mismos es la protección frente a las enfermedades que son objeto de inmunización, tanto desde la perspectiva individual como comunitaria<sup>170</sup>. El impacto logrado por los programas de vacunación se mide a través del conocimiento de las coberturas vacunales, a través de los estudios de seroprevalencia y por último, mediante la vigilancia epidemiológica de las enfermedades sujetas a control (enfermedades de declaración obligatoria, sistemas de información microbiológica, conjuntos mínimo básico de datos de alta hospitalaria, etc.)<sup>171-173</sup>, siendo el objetivo último de estos programas, la erradicación de las mismas<sup>174</sup>.

Como ya hemos mencionado, la historia de las vacunaciones empieza en España en el año 1800 con la utilización por parte del Dr. Francesc Piguillem i Verdecet, de la linfa vacunal de la viruela<sup>129, 175</sup>, enfermedad endemo-epidémica en nuestro país, que representaba un alto impacto socio-sanitario. Sin embargo, no se implantó de una manera general hasta 1921, con motivo de la aparición de brotes importantes de la enfermedad.

Si bien la vacunación antidiftérica se introduce con carácter obligatorio en España en 1945, los programas de vacunación masiva no se inician hasta finales de 1963<sup>129, 176-178</sup>, fecha en la que tuvo lugar la primera fase de la Campaña Nacional de Vacunación antipoliomielítica<sup>129, 176</sup>. Posteriormente, en 1965, se incorpora la vacuna frente a la Difteria-Tétanos-Tosferina (DTP) a las campañas de vacunación de la poliomieltis. En 1975 se decide acabar con las campañas y establecer centros de vacunación permanentes, donde se administrarán continuamente las vacunas recomendadas por las autoridades sanitarias, surgiendo así el que sería el primer Calendario de Vacunaciones Sistemáticas (Tabla 21)<sup>19, 82, 176</sup>, entendiéndose como la secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente a toda la población de un país o área geográfica<sup>179, 180</sup>.

Tabla 21. Calendario Vacunal Español 1975. Dirección General de Sanidad<sup>19, 82, 176</sup>

3 MESES	Polio 1	DTP			
5 MESES	Polio 1, 2, 3	DTP			
7 MESES	Polio 1, 2, 3	DTP			
9 MESES				Sarampión <sup>81)</sup>	
15 MESES	Polio 1, 2, 3	TD			
20 MESES			Viruela		
6 AÑOS	Polio 1, 2, 3	Tétanos			
11 AÑOS					Rubéola (solo niñas)
14 AÑOS	Polio 1, 2, 3	Tétanos			

BCG siguiendo las indicaciones de las autoridades sanitarias

Otras vacunaciones, como la antiamarilla, se utilizan en circunstancias especiales

(\*) La vacuna antisarampión puede asociarse con la parotiditis

En años sucesivos se han ido produciendo modificaciones, tanto en la edad de administración, como en los intervalos de tiempo entre las diferentes dosis vacunales, además de la introducción de nuevas vacunas en el esquema de inmunización sistemática (Tabla 22)<sup>176</sup>, hasta llegar al calendario vacunal vigente en la actualidad (Tabla 23)<sup>33, 176,</sup>

181,182,

Tabla 22. Cronología de la introducción de vacunas en España<sup>176</sup>

1963	Polio oral 1, 2 y 3
1965	Difteria, Tétanos, Tos ferina (DTP)
1975	Rubéola (solo a niñas)
1978	Sarampión (cepa Schwartz)
1981	Sarampión, Rubéola, Parotiditis
1996	Hepatitis B
1998	<i>Haemophilus influenzae tipo b</i>
2000	Meningococo C (vacuna conjugada)
2004	Polio inactivada
2005	Vacuna varicela

Tabla 23. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud  
Calendario de Vacunaciones Recomendado 2007<sup>181, 182</sup>

	Meses						Años							
	2	4	6	12	15	18	3	4	6	10	11	13	14	16
VPI	VPI	VPI	VPI		VPI (b)									
DTP	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa			DTPa						Td
Hib	Hib	Hib	Hib		Hib									
TV				TV			TV (a)							
HB	HB. Dosis: 0; 1-2; 6 meses									HB(a)				
MC	MC	MC	MC (c)											
WZ										WZ(e)				

VPI: Vacuna Polio Inactivada; DTP: Difteria-Tétanos-Pertussis; Hib: *Haemophilus influenzae tipo b*; TV: Sarampión-Rubéola-Parotiditis; HB: Hepatitis B; MC: Meningitis Meningocócica C; WZ: Varicela

- (a) Niños no vacunados en este rango de edad, recibirán la segunda dosis entre los 11-13 años  
(b) Se puede contemplar la posibilidad de una quinta dosis que, en caso de que se estime necesario, será administrada entre los 4 y los 6 años de edad  
(c) Para algunas vacunas comercializadas no son necesarias más que dos dosis  
(d) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad, siguiendo indicaciones de la ficha técnica

La introducción de una nueva vacuna en el calendario es un proceso extremadamente complejo que a veces, lleva meses o años de arduo trabajo. Los argumentos para introducir nuevas vacunas son también complejos, multifactoriales y no siempre racionales<sup>183</sup>, sobre todo cuando en última instancia, la decisión es política. Los

criterios básicos que se deben tener en cuenta a la hora de introducir una nueva vacuna se enumeran en la Tabla 24<sup>172, 176, 177</sup>.

<i>Tabla 24. Criterios de introducción de una vacuna<sup>172, 176, 177</sup></i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carga de la enfermedad</li> <li>2. Seguridad, eficacia y efectividad de la vacuna</li> <li>3. Repercusión en un calendario previamente sobrecargado</li> <li>4. Coste/efectividad de la inclusión frente a la no vacunación</li> <li>5. Cambios en la epidemiología de la enfermedad</li> <li>6. Garantía del mantenimiento en el calendario</li> <li>7. Aceptación por parte de la población diana</li> <li>8. Garantía del suministro</li> </ol>

A partir del año 1983, y como consecuencia, de la descentralización sanitaria y de las transferencias a las Comunidades Autónomas, se pasó de un calendario de vacunación unificado para toda España, a la existencia de diferentes calendarios vacunales de aplicación autonómica. La consecuencia fue la existencia de múltiples y diferentes calendarios en España, cuyas diferencias eran en general pequeñas y poco importantes, pero que no se justificaban desde el punto de vista sanitario ni epidemiológico, el social y/o el económico. En el mejor de los casos, esta diversidad de calendarios de vacunación sólo generaba preocupaciones, problemas e incomodidades innecesarias a la población y a los profesionales sanitarios, mientras que en otras ocasiones, presentaba omisiones poco justificables desde un punto de vista técnicamente sanitario<sup>177, 184</sup>.

En los últimos años, las Administraciones Sanitarias han realizado una importante convergencia en los esquemas vacunales de las diferentes Comunidades Autónomas<sup>180</sup>, así como una notable actualización de las pautas vacunales<sup>177</sup>. En términos generales, las principales diferencias presentes en la actualidad entre los diversos calendarios que existen en España, están relacionadas con la cronología de aplicación de las vacunas del calendario, el número de dosis administradas en la vacuna de la difteria, tétanos y pertussis (DTP), así como las pautas de vacunación frente a la hepatitis B y *H. influenzae tipo b*.

Cabe destacar que los calendarios de Cataluña, Ceuta y Melilla incluyen la vacuna frente a la hepatitis A, y el País Vasco, aun mantiene la vacuna BCG, que ya no se administra en el resto de España. Cumpliendo además con las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, todas las Comunidades Autónomas sin excepción, han procedido a introducir la vacuna de la varicela entre los 10 y los 13 años. Destacaremos por último el caso de la Comunidad Autónoma de Madrid, que introdujo la vacuna antineumocócica heptavalente en el año 2006, siguiendo el ejemplo de otros países de nuestro entorno. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

---

ratifica la necesidad imperativa de universalizar esta vacunación, introduciéndola en el calendario vacunal del resto de las Comunidades Autónomas<sup>63</sup>. En el Anexo I al final de este trabajo, se reflejan los Calendarios de Vacunaciones Sistemáticas de las 17 Comunidades y 2 Ciudades Autónomas españolas<sup>185, 186</sup>.

Las vacunas que componen estos calendarios, son administradas generalmente a través de los Centros de Salud de las diferentes Áreas Sanitarias y de Atención Primaria, dependientes de las Consejerías de Sanidad de cada Comunidad Autónoma, no suponiendo la inmunización ningún coste adicional a los pacientes. La aceptación del programa de vacunación es bastante elevada, así como la satisfacción de aquellos que participan, pudiéndose afirmar que no existen en España en la actualidad "Movimientos Antivacunación" de importancia<sup>187</sup>.

Aunque a priori los calendarios se relacionan mayoritariamente con la población infantil, existen calendarios para diferentes etapas de la vida (adolescente, adulto y anciano...)<sup>57, 188-191</sup>, para distintas situaciones biológicas (embarazo, prematuros, inmunosupresión...)<sup>192, 193</sup>, para distintas situaciones profesionales (sanitarios, funcionarios de prisiones...)<sup>194, 195</sup> y para otros acontecimientos (viajes e inmigraciones)<sup>196, 197</sup>.

El calendario de vacunación del inmigrante merece una especial consideración, debido a la importancia que esta teniendo en nuestro país en los últimos años este fenómeno socio-demográfico. Cuando esta población entra en contacto con nuestro sistema sanitario nos encontramos con una serie de problemas importantes. En primer lugar, observamos que la mayor parte de la población infantil que llega a nuestro medio, aunque ha recibido una serie de vacunaciones básicas, no incluyen algunos antígenos que son de uso rutinario en los países occidentales, es decir, se inmunizan frente a un menor número de enfermedades. Los países de origen de la emigración, mayoritariamente no poseen una situación socio-económica adecuada, esto se traduce en unos sistemas sanitarios deficientes, hasta el punto de que no son capaces de garantizar que las vacunas que se administran hayan sido mantenidas según unos estándares mínimos de conservación. Por otra parte, provienen de áreas donde no se dispone de calendarios de vacunación para adultos, y es posible que, por ausencia de recuerdos periódicos de vacunación, la inmunidad obtenida por las series infantiles haya decaído con el paso del tiempo<sup>177</sup>.

Por último, es importante señalar que en el panorama Europeo existe una tendencia hacia la unificación de los calendarios vacunales, a pesar de que las diferencias continúan siendo notables. De forma paulatina se van introduciendo los cambios de la vacuna oral de la polio por la vacuna parenteral y de la difteria, tétanos y tos ferina de células completas por el preparado acelular. En Europa, se vacuna prácticamente de forma universal, contra el *Haemophilus influenzae tipo b* y también de triple vírica. Las diferencias más reseñables son: el uso del preparado antituberculosis, fundamentalmente en el Este del continente, la

vacunación contra el meningococo del serogrupo C sólo en algunos países de la ribera atlántica y la inmunización contra la hepatitis B, que está ausente de los calendarios nórdicos. Siguiendo la corriente americana, la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada empieza a figurar en los calendarios sistemáticos infantiles de los países europeos de nuestro entorno<sup>63</sup>. Por el contrario, las vacunas de la varicela y la de la gripe siguen sin incluirse<sup>198-201</sup>. Prácticamente todos los países recomiendan las vacunas incluidas en sus calendarios respectivos, aunque hay dos en los que algunos preparados vacunales son obligatorios. En Francia es obligatoria la recepción de tétanos, difteria, poliomielitis y BCG, mientras que en Italia son obligatorias las vacunas del tétanos, difteria, poliomielitis y hepatitis B. El sector público es el responsable de la vacunación en la mayoría de los Estados, con poco peso del sector privado, excepto en Francia y Alemania, donde éste último sector vacuna al 15 y al 5 % respectivamente. En general, las coberturas son aceptables, excepto para el sarampión, donde destacan Suiza, Francia, Alemania, Italia, Holanda y Reino Unido con coberturas que se sitúan por debajo del 90 % y por tanto, no alcanzan el nivel crítico para interrumpir la transmisión en la población<sup>201</sup>.

#### 6.1. Perspectivas de incorporación de nuevas vacunas al calendario vacunal

La disponibilidad de nuevas y mejores vacunas y la posibilidad de inmunizar frente a más enfermedades sin aumentar excesivamente el número de inyecciones a administrar hace que reconsideremos la posibilidad de actualizar el calendario vacunal vigente en nuestro país. Las modificaciones previsibles se enumeran en la Tabla 25<sup>63, 202, 203, 204, 205</sup>.

<i>Tabla 25. Modificaciones previsibles en futuros calendarios vacunales<sup>63, 202, 203, 204, 205</sup></i>
Vacunación sistemática antineumocócica con las nuevas vacunas conjugadas
Revacunación sistemática contra tétanos, difteria y tos ferina de los adolescentes
Vacunación sistemática antigripal inhalada, por vía nasal, en lactantes y niños
Vacunación sistemática contra la hepatitis A o A + B
Vacunación sistemática frente a rotavirus en lactantes
Vacunación sistemática contra el meningococo B
Asociación de vacunas actuales y futuras en nuevas vacunas combinadas
Vacuna frente al virus del papiloma humano

## 6.2. Aceptación y conocimiento del programa de inmunizaciones

Es evidente que cada vez es mayor el interés de los medios de comunicación no especializados, por el papel que las vacunas juegan en la promoción de la salud de la comunidad. Este interés está focalizado en multitud de ocasiones en torno al aspecto de seguridad de las mismas, el problema es que muchas veces, estos artículos ponen más énfasis en el riesgo de las inmunizaciones que en su beneficio, lo cual puede tener una influencia no deseable sobre los padres a la hora de decidir si van a proceder a la vacunación de sus hijos<sup>206</sup>.

En el año 2000, se llevó a cabo en la Comunidad Autónoma de Murcia<sup>207</sup>, un estudio en el que se evaluaba la aceptación y conocimiento del programa de inmunización en dicha región. El método de evaluación fue una encuesta postal, a la que respondía una muestra significativa de los padres de dicha región. Los padres entrevistados, indicaban la importancia de las vacunas como herramienta para la prevención de enfermedades infecciosas graves, y el 98,9 % indicaron que los programas de inmunización eran necesarios. Respecto a la seguridad de las vacunas, el 87,2 % de los padres eran conscientes de que asociadas a la vacunación se producen reacciones adversas de carácter moderado. Estos resultados son extrapolables en mayor o menor medida, al resto de Comunidades Autónomas que componen el Territorio Nacional<sup>207</sup>, y a su vez son similares a los que se han puesto de manifiesto en otros países, en los que queda claro que un alto porcentaje de padres perciben la vacunación como algo beneficioso, tanto para sus hijos como para la comunidad en la que viven<sup>208, 209</sup>.

El peligro de que la aceptación y confianza en un número creciente de vacunas recomendadas llegue a un límite<sup>210</sup>, unida a la posibilidad de que muchos padres pueden adquirir conocimientos o conceptos erróneos, siendo Internet uno de los lugares en los que con mucha frecuencia puede encontrarse información inexacta o potencialmente peligrosa<sup>211</sup>, hace necesario que los profesionales sanitarios extremen sus esfuerzos en aclarar las posibles dudas que tengan los padres acerca de la seguridad y eficacia de las vacunas.

Aunque ciertos estudios llegan a la conclusión de que los padres consideran a médicos y enfermeras como la fuente más fiable de información sobre las vacunaciones<sup>210, 208</sup>, esta tendencia comienza a invertirse en otros trabajos como el llevado a cabo por Milton et al en el Reino Unido<sup>212</sup>. En dicho trabajo, realizado durante el periodo posterior a la controversia vivida con la vacuna triple vírica, queda de manifiesto que los padres están perdiendo la confianza tanto en los políticos encargados del área sanitaria, como en los profesionales sanitarios, a los que acusan de estar movidos por oscuros intereses. Los autores señalaron, que los padres entrevistados apuntaban como fuentes más fiables de información a otros padres e incluso a Andrew Wakefield, responsable de la falsa imputación en la que se

relacionaba el autismo con la administración de la vacuna triple vírica, y que era visto como el paladín de los padres afectados<sup>212</sup>.

La influencia del profesional sanitario en la decisión última de los padres, sobre si su hijo debe ser o no inmunizado es fundamental. Por tanto, si queremos mantener la confianza de los padres y pacientes en las inmunizaciones, será necesario no solo que el profesional sanitario esté bien informado acerca de ellas, sino toda la comunidad. La información incluirá métodos tradicionales como circulares, carteles y artículos tanto en medios profesionales como de difusión general. Por último, el uso de las nuevas tecnologías como Internet, pueden facilitar el acceso a una gran cantidad de usuarios que recibirán una información adecuado en cuanto está basada en evidencias científicas<sup>167</sup>.

### **6.3. Movimientos antivacunación**

Las vacunas están diseñadas para proteger frente a infecciones y por consiguiente, generar un beneficio inestimable para el individuo y para la sociedad. Desde este planteamiento, resulta difícil imaginar que pueda existir alguien que no desee estar protegido y todavía resulta mucho más sorprendente, que puedan existir personas que se unan para formar grupos organizados con estrategias de captación y con doctrinas muy alejadas de las universalmente aceptadas por la comunidad científica<sup>213</sup>, pero que pueden tener una enorme influencia en la toma de decisiones concernientes a las políticas sanitarias de los gobiernos de diferentes países<sup>214</sup>.

Sirva como botón de muestra en primer lugar, la gran controversia que se produjo con la vacuna DTP de células enteras en la década de los 70 del siglo pasado<sup>215</sup>, a la cual se acusó de ser responsable de producir problemas neurológicos e incluso la muerte de los sujetos vacunados y que, como consecuencia, produjo la interrupción de su aplicación en países como Suecia, Gran Bretaña, Japón, Alemania Federal, Irlanda y Australia, con la consecuente caída de las coberturas vacunales y posterior aparición de brotes epidémicos<sup>216</sup>. Otro ejemplo fue la imputación de una posible relación causal entre la administración de la vacuna de la hepatitis B y la aparición de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, lo que llevó al gobierno francés a suspender la administración sistemática de esta vacuna en el año 1998 de forma temporal<sup>217</sup>. Por último, han tenido un impacto importantísimo, las consecuencias derivadas de la asociación de la aparición de autismo a la administración de la vacuna Triple Vírica<sup>166, 218, 219</sup> ya comentada en apartados anteriores, y la imputación a la vacuna combinada hexavalente (Hexavac®) de casos de muerte súbita inexplicada en el segundo año de vida, que llevó a suspender su comercialización<sup>220</sup>.

Estos grupos, a los que se les ha aplicado el término genérico de "grupos antivacunación", se han generalizado y su actividad más o menos intensa puede ser

detectada en cualquier país desarrollado. La Tabla 26 ofrece una pequeña lista de estas organizaciones y el país donde se ubican<sup>221</sup>.

Tabla 26. Algunas organizaciones antivacunación<sup>221</sup>

• Grupo Génesis	España (Madrid)
• Asociación de afectados por vacunas	España (Madrid)
• Ligas por la Libertad de vacunación	España (Barcelona)
• Ligue Nationale pour la Liberté des Vaccinations	Francia
• Justice, Awareness and Basic Support	Reino Unido
• Vaccinations Forum	Dinamarca
• National Vaccine Information Center	EE.UU
• Information and Awareness	EE.UU
• Global Vaccine Awareness League	EE.UU
• Australian Vaccination Network	EE.UU
• Immunization Awareness Society	EE.UU

En contra de lo que pudiéramos pensar, esta tendencia no es nueva, y la existencia de este tipo de organizaciones se remonta a los comienzos de la era vacunal, es decir, nacen de manera paralela al desarrollo y posterior administración sistemática en el siglo XIX. Llama la atención el hecho de que a pesar de haber transcurrido dos siglos los argumentos empleados por los primeros activistas antivacunación son muy similares a los que se emplean en pleno siglo XXI<sup>222</sup>, pero con una ventaja frente a los primeros, cuentan con medios de amplia difusión como la televisión, radio, prensa escrita y sobre todo Internet<sup>223</sup>. Estudios realizados en EE.UU indican que el 80% de los adultos que tienen acceso a Internet consultan sobre temas de salud, y más de la mitad de ellos cree verídica toda la información que encuentran en la Red, por lo que podemos hacernos una idea del potencial peligro y la influencia que puede tener en los padres la información generada por estas asociaciones<sup>183</sup>, que en muchas ocasiones han exagerado y dramatizado casos de reacciones adversas a vacunas<sup>214</sup>.

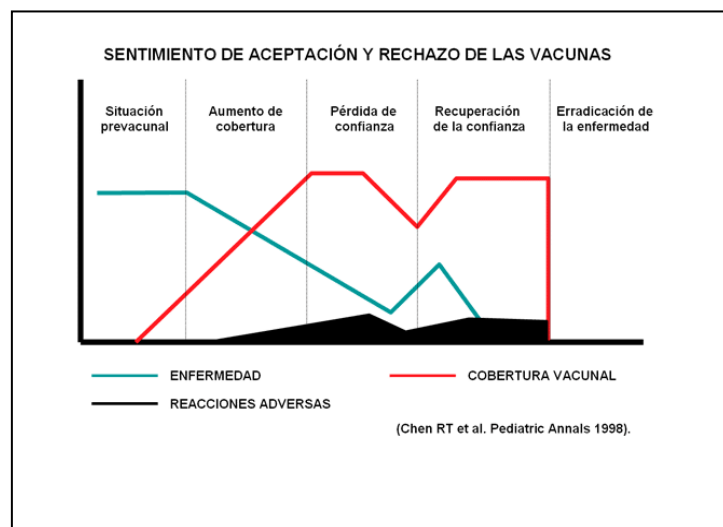
¿Pero cuales son las causas que subyacen a este rechazo? Es fácil imaginar la existencia de este tipo de grupos en el siglo XIX, cuando las condiciones en las que se obtenían los preparados vacunales no tenían los estándares de calidad que tienen ahora. Evidentemente en esa época la seguridad no era la misma, y el número de reacciones adversas producidas tras la administración de la vacuna era muy superior a las que se producen ahora. Por tanto, la persistencia de estos movimientos antivacunas no se debe a circunstancias locales o temporales, sino a motivos más profundos:

a) *Motivos religiosos*: las objeciones a la vacunación por estos motivos han sido causantes de numerosos brotes epidémicos de enfermedades prevenibles por vacunas en estos grupos, que casi nunca se han extendido al resto de la comunidad, hecho que demuestra el efecto protector de las vacunas en la población inmunizada y la importante función de la

inmunidad colectiva. Dos de las comunidades más afectada por este problema son la Iglesia Ortodoxa reformada en Holanda, y los Amish en Estados Unidos <sup>224-226</sup>.

- b) *Objeciones filosóficas*: El hecho de que en algunos países la vacunación sea obligatoria es percibido por algunas personas como una violación de su derecho de libertad de elección<sup>228, 227</sup>.
- c) Temor a las reacciones adversas o percepción de escaso riesgo de contraer la enfermedad objeto de prevención: El importante impacto de las inmunizaciones a lo largo de este último siglo ha hecho que la incidencia actual de gran parte de estas enfermedades sea muy baja<sup>229</sup>, por lo que muchas personas consideran que ya no suponen un problema importante de salud y que el riesgo de las reacciones adversas vacunales es superior al de enfermar<sup>28, 174, 230</sup>. Sirva como ejemplo el hecho de que en EE.UU se notifican al año cerca de 11.000 AADV, lo cual excede la incidencia de la mayoría de las enfermedades inmunoprevenibles<sup>214</sup>, y puede llevar a lo que Chen et al denominaron *Estadio de pérdida de confianza en las inmunizaciones*<sup>231, 232</sup>, tal y como podemos ver en la Figura 8.

Figura 8. Interrelación entre incidencia de la enfermedad, AADV y cobeturas vacunales<sup>231</sup>



Este problema se ha agravado en los últimos años por la aparición de grupos que niegan el beneficio de las inmunizaciones e intentan alertar a la población sobre los riesgos de esta práctica, abogan a su vez una vuelta a lo "natural", apoyándose en medidas higiénico dietéticas o en medicinas alternativas<sup>233</sup>.

En la Tabla 27 se relacionan los principales argumentos empleados por los grupos antivacunación<sup>213, 223, 233</sup>. Frente a estos argumentos, la labor de los profesionales debe ser informativa, haciendo énfasis en los beneficios de las vacunaciones frente a los posibles riesgos, desmontando en la manera de lo posible esas argumentaciones<sup>234</sup>. Algunos autores

---

proponen el uso de las mismas armas que estos activistas, es decir el uso de información con elevado contenido emotivo en Internet para promover la inmunización, enfatizando mediante imágenes o historias de niños con secuelas de enfermedades inmunoprevenibles<sup>223</sup>, que puede potenciar la utilidad de otro tipo de informaciones relativas a eficacia y seguridad de vacunas, desprovistos estos datos de ese componente sentimental y que han demostrado también su importancia<sup>235-247</sup>.

Casos como el publicado en el año 2006 por Giovanetti y Pellegrino<sup>248</sup>, en el que describen un caso grave de tétanos, en un niño cuyos padres rehusaron a vacunar, o la aparición de importantes brotes de sarampión importados en EE.UU, como consecuencia de la existencia de una importante bolsa de niños no vacunados por decisión paterna<sup>249</sup>, deben ser conocidos por la población, con el fin de que tengan conocimiento de que el riesgo de las enfermedades inmunoprevenibles sigue presente.

---

*Tabla 27. Principales argumentos empleados por los grupos antivacunación<sup>213, 223, 233</sup>*

---

- Las vacunas son peligrosas, tienen muchos efectos adversos y pueden ocasionar la muerte
  - Las vacunas están relacionadas con el desarrollo de varias patologías (autismo, diabetes, esclerosis múltiple, encefalitis)
  - Las vacunas no son eficaces, muchos vacunados enferman incluso con mayor frecuencia que los no vacunados
  - Las medicinas alternativas son un buen sustitutivo de la vacunación
  - El declive de las infecciones no se debe a las vacunas, sino a la mejora de las condiciones higiénicas y ambientales de la población
  - Las vacunas erosionan el sistema inmune
  - La vacunación como la gran mentira médica. La teoría de la conspiración
  - Una buena dieta, mucha agua y aire fresco hacen que se desarrolle una adecuada inmunidad natural, lo que hace que sea innecesario vacunar
- 

Por último, con el fin de detener el desarrollo de estos movimientos, que poco a poco cobran una mayor fuerza en nuestro medio, y cuyas opiniones en muchas ocasiones son ampliamente difundidas por los medios de comunicación<sup>212</sup>, deben desarrollarse sistemas de farmacovigilancia, que puedan dar una información veraz sobre los perfiles de seguridad de los preparados vacunales, tanto al público como a los profesionales sanitarios, función que en nuestro país es llevada a cabo por el Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>250</sup>

## **7. El Sistema Español de Farmacovigilancia**

Un medicamento se comercializa cuando se dispone de suficiente información para valorar su relación beneficio/riesgo de forma positiva<sup>251</sup>. Para ello, se utilizan los datos obtenidos en modelos experimentales animales<sup>252</sup> y en las distintas fases de la investigación clínica. Los estándares de calidad exigidos a las vacunas son muy estrictos, debido a que se

trata de preparados que se administran a población sana<sup>251</sup>, pero a pesar de ello, las vacunas, al igual que cualquier otro fármaco, no están exentas de riesgo<sup>253</sup>.

Con el fin de garantizar la seguridad de los preparados vacunales, se realizarán una serie de pruebas en los diferentes pasos del desarrollo de la misma<sup>254</sup>. Los estudios preclínicos sirven para evaluar la vacuna previamente a su aplicación en humanos. Estos estudios evalúan tanto la respuesta inmune, como la seguridad en modelos animales<sup>255</sup>. El problema es que estos resultados no son extrapolables en muchas ocasiones a un modelo humano. Posteriormente son realizados los ensayos clínicos en humanos, como se indica en la Figura 9<sup>256</sup>. En los estudios previos a que la vacuna sea autorizada (Fases I – III), se pueden detectar los AADV más comunes (frecuencias de 0,1 – 1 %), pero en cambio no lo son aquellos que aparecen con frecuencias inferiores<sup>257</sup>. De hecho, la detección de estos AADV poco frecuentes supondría unos tamaños muestrales (Tabla 28)<sup>256</sup> tan grandes en los ensayos clínicos, que harían muy difícil su realización<sup>257</sup>.

Figura 9. Ensayos Clínicos para la evaluación de vacunas<sup>256</sup>

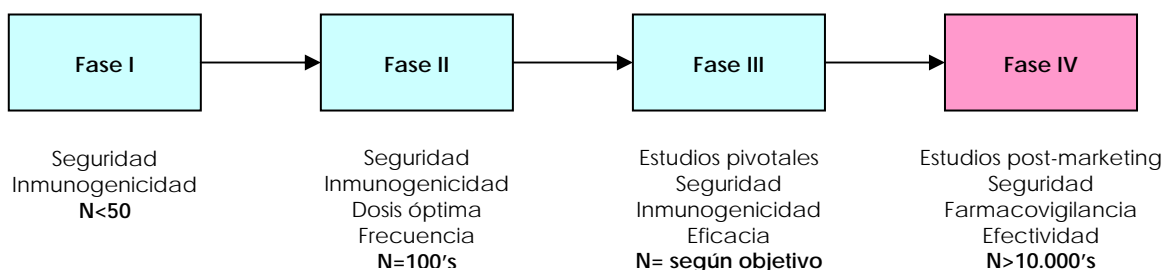


Tabla 28. Tamaños de muestra necesarios para detección de al menos 1 AADV con diferentes incidencias<sup>258</sup>

Tamaño de muestra	Incidencia esperada de AADV (%)		
	5-10	1-2	0,1-0,2
1.000	0,82	0,17	0,05
5.000	0,99+	0,80	0,07
10.000	0,99+	0,98+	0,17
50.000	0,99+	0,99+	0,79

Sobre las reacciones más infrecuentes pero graves desde un punto de vista clínico, no existe siempre información, y si la existe muchas veces es incompleta, como consecuencia de lo anteriormente expuesto. Esto se debe entre otras causas, a que los ensayos clínicos tienen un seguimiento limitado sobre el uso de los preparados vacunales en grupos poblacionales determinados (niños, embarazadas y ancianos), y a que aportan poca información sobre la interacción de los preparados vacunales con otros fármacos y

nutrientes<sup>253</sup>. En definitiva, se tienen datos sobre la eficacia de las vacunas, pero los datos sobre su efectividad son prácticamente inexistentes en el momento de autorización de la vacuna.

Estos factores, unidos a casos como el de la vacuna oral frente a rotavirus, que fue retirada del mercado tras la detección de casos de invaginación/prolapso intestinal después de su comercialización, han demostrado la necesidad de emplear nuevos sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal. Esta reacción adversa, había sido detectada en primer lugar por los ensayos clínicos, pero a pesar de ello, demostraron no tener una sensibilidad adecuada para identificar el riesgo de sufrir la invaginación intestinal en la población vacunada frente a la población control<sup>209, 259</sup>. Quien si jugó un papel importante en la detección de este potencial riesgo en cambio, fue el Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), método de vigilancia pasiva ulterior a la comercialización (Passive Surveillance Programs), gestionado por la FDA y por los CDC, que demostró que la solución de los problemas derivados de la detección de AADV poco frecuentes, no pasa por un aumento de los tamaños muestrales en los ensayos clínicos, que es caro y poco operativo, sino por el desarrollo de Sistemas de Vigilancia Pasiva post-comercialización<sup>257</sup>, entre los cuales se encuentra el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

Entre las principales funciones de este tipo de sistemas se encuentran las siguientes:

- a) Identificación de reacciones adversas que se han producido por agentes inmunizantes.
- b) Estimación de la incidencia de reacciones adversas graves que se producen como consecuencia de la inmunización.
- c) Monitorización de incrementos inusuales de la frecuencia de una determinada reacción adversa.
- d) Suministrar a los profesionales sanitarios información acerca de los riesgos y/o medidas de seguridad a tomar en la administración de las vacunas.
- e) Identificación de problemas que requieren una inmediata investigación epidemiológica<sup>260</sup>.

### **7.1. Evolución del Sistema Español de Farmacovigilancia**

En España se dieron los primeros pasos en Farmacovigilancia durante la década de los setenta. Una Orden del Ministerio de la Gobernación publicada en 1973, intentó sin éxito (únicamente se recibieron alrededor de 200 notificaciones en un periodo de 12 años)<sup>410</sup>, desarrollar las actividades de farmacovigilancia en nuestro medio, a semejanza de los países del entorno (Francia, Reino Unido), con motivo de la tragedia de la Talidomida una década antes, ya que hasta esa fecha el único procedimiento de notificación de reacciones adversas era su publicación en revistas especializadas<sup>261, 262</sup>.

---

Durante este periodo surgieron iniciativas particulares, entre ellas, la que tendría continuidad, fue el programa de notificación voluntaria del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. En efecto, en 1982, con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, se inició este programa en el ámbito geográfico de Cataluña.

En 1983, el Ministerio de Sanidad y Consumo asumió la financiación del programa y designó a la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, como Centro Nacional para su participación en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS<sup>261, 262</sup>. En 1985, este programa se extendió a Cantabria y Navarra, y además fue creada la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), órgano consultivo para el asesoramiento en temas de seguridad de medicamentos. En el año 1986 el programa de farmacovigilancia se pone también en marcha en las Comunidades Autónomas de Castilla-León y Valencia<sup>138</sup>.

Es importante señalar que en ese mismo año, el artículo 99 de la Ley General de Sanidad establece por primera vez la *obligatoriedad de notificar* las reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios, así como de la industria. Desde ese momento el Sistema Español de Farmacovigilancia pasa de ser un sistema de notificación voluntario a ser espontáneo<sup>138</sup>.

El programa permanente de farmacovigilancia español fue aprobado en 1988 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud<sup>262</sup>, naciendo como un modelo descentralizado, con centros especializados de competencias plenas en las diferentes autonomías, a fin de que estuviera más próximo tanto a profesionales, como a pacientes, y aumentara la eficiencia para la detección y divulgación de los problemas<sup>261, 262</sup>. Hasta el año 1990, son creados 10 Centros Regionales de Farmacovigilancia en otras tantas Comunidades Autónomas<sup>261, 262</sup>. Ese mismo año, la Ley del Medicamento en los artículos 57 y 58 del Título VI, establece que todo profesional sanitario (médico, farmacéutico, veterinario, personal de enfermería y otros sanitarios) está obligado a notificar a las autoridades sanitarias las sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos, así como a colaborar con el SEFV. La legislación española es la única europea que obliga a farmacéuticos, veterinarios y personal de enfermería a realizar las notificaciones<sup>263</sup>.

En 1992, el Sistema Español de Farmacovigilancia incorpora una base de datos (FEDRA, Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) que acumula la información de todas las sospechas de reacciones adversas notificadas en España, y en el mismo año, se crea el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid<sup>262</sup>. En la Tabla 29<sup>250</sup> se indica la relación completa de las fechas de inicio de las actividades de los distintos Centros Regionales, así como de los principales hitos en el desarrollo de SEFV.

Posteriormente, en el año 1997, nace la Agencia Española del Medicamento (AEM)<sup>250</sup>, siendo un organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, con personalidad jurídica diferenciada y plena capacidad de actuación. Sus competencias quedaron definidas por la Ley 50/1998, que unifica por primera vez en un organismo las actividades de evaluación, autorización, registro y control de los medicamentos de uso humano y veterinario.

*Tabla 29. Principales hitos de la Farmacovigilancia española.  
Fecha de inicio de actividades de los diferentes Centros Regionales del SEFV<sup>250</sup>*

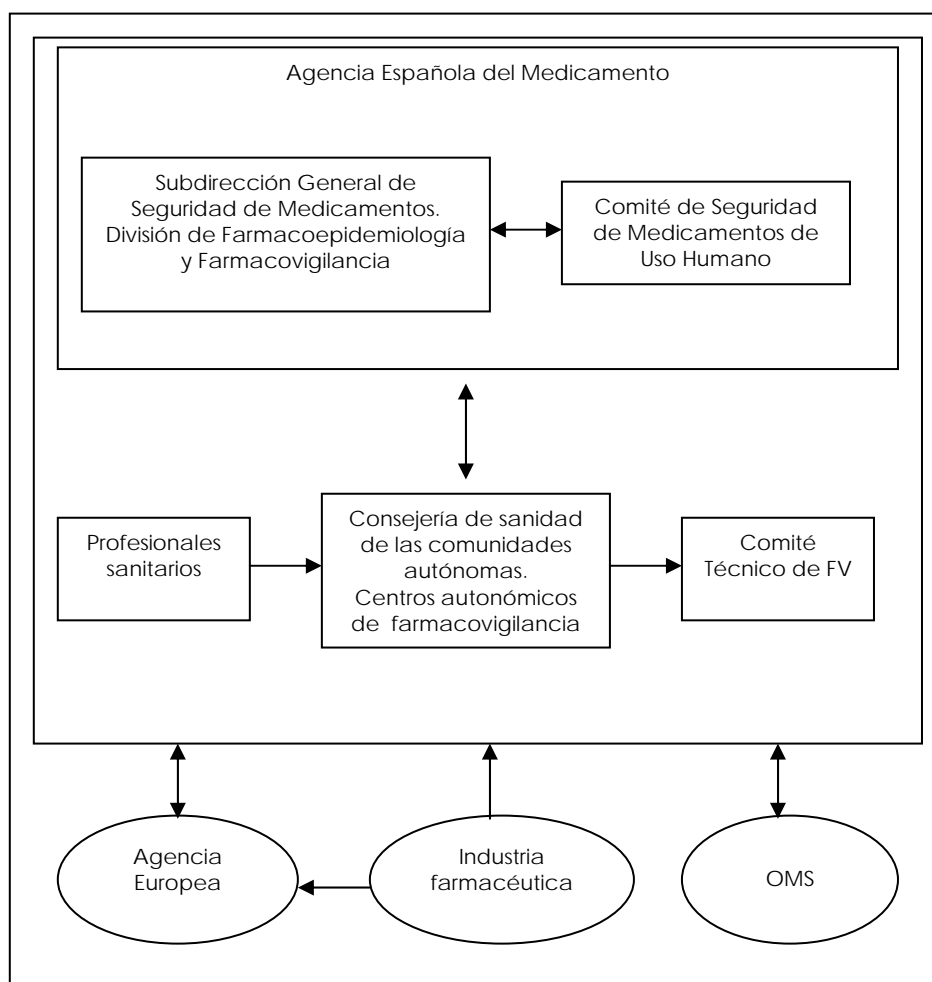
<b>1982-1983</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Experiencia piloto de notificación espontánea de RA en Cataluña</li> </ul>
<b>1984-1985</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación de los Centros de Cantabria y Navarra, e incorporación a la fase piloto con el Centro catalán</li> </ul>
<b>1983</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incorporación de España en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS</li> </ul>
<b>1986</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación de los Centros de Castilla-León y de la Comunidad Valenciana</li> </ul>
<b>1987</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio de las actividades del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y del Comité Técnico del Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV)</li> </ul>
<b>1989</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación de los Centros de País Vasco y de Castilla-la Mancha</li> </ul>
<b>1990</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación de los Centros de Andalucía, Canarias, Extremadura y Galicia</li> <li>Integración de España en el sistema europeo de información de seguridad</li> <li>Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (capítulo VI sobre farmacovigilancia)</li> </ul>
<b>1991</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traslado de las actividades del centro coordinador del SEFV al Centro Nacional de Farmacobiología</li> </ul>
<b>1992</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Implantación de FEDRA en el SEFV</li> <li>Creación del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid</li> </ul>
<b>1993</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación de los Centros Regionales de Aragón y Murcia</li> </ul>
<b>1994</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación del Centro de Farmacovigilancia de La Rioja</li> </ul>
<b>1995</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)</li> </ul>
<b>1997-8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Directrices europeas sobre Farmacovigilancia y prueba piloto de EudraWatch</li> <li>Nacimiento de la Agencia Española del Medicamento (AEM)</li> <li>Creación de los Centros de Farmacovigilancia de Asturias y Baleares</li> </ul>
<b>2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migración de las notificaciones a una base de datos más efectiva que emplea el diccionario de reacciones adversas MedDRA.</li> </ul>

El SEFV trabaja en estrecha colaboración con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) en las tareas de Farmacovigilancia<sup>138</sup>. La EMA ha desarrollado para ello, una base de datos de farmacovigilancia llamada EudraWatch, la cual contiene las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas de las especialidades farmacéuticas, autorizadas a través de la Agencia Europea de Medicamento, por el procedimiento centralizado para todos los Estados miembros de la Unión Europea<sup>250</sup>.

A finales del año 2003 se finalizó la migración de los datos contenidos en FEDRA a una nueva base más efectiva. Esta nueva herramienta, sustituye el diccionario de Reacciones Adversas World Health Organization Adverse Reactions Terminology (WHO-ART) por el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), con una mayor implantación a nivel internacional, que siendo más adecuado para la descripción de los AADV<sup>265</sup>, facilitará enormemente el intercambio de datos y la comparación de diferentes estudios de seguridad.

Finalmente, indicaremos que en el SEFV participan diferentes agentes que son coordinados por la AEM, tal como se indica en la Figura 10<sup>262</sup>.

Figura 10. Organigrama del SEFV. Agentes participantes.



## 7.2. Limitaciones de los diferentes sistemas de farmacovigilancia

Las cuestiones relativas a la seguridad de las vacunas, tienen un importante impacto en la población y de esa información que reciben, dependerá lógicamente su confianza en los programas de inmunización<sup>266, 267</sup>. Las especiales características de las vacunas, sobre todo en lo referente a que son administradas a población sana y en la mayoría de los casos

niños, hacen que los posibles riesgos derivados de la aplicación sistemática de las inmunizaciones, sean peor tolerados que los de otras intervenciones médicas, a pesar de que la incidencia de reacciones graves asociadas a las inmunizaciones, se sitúa en rangos que van desde 1 por cada 100.000 dosis, como es el caso de la encefalopatía asociada a DTPw o 1 por cada 1.000.000 dosis, como sucede con la parálisis asociada a la administración de la vacuna de la polio<sup>268</sup>.

Conscientes de esto, cada vez es mayor el número de países que desarrolla diferentes sistemas de Farmacovigilancia (Tabla 30)<sup>60, 258, 269-274</sup>, la mayor parte de ellos de tipo pasivo. La OMS por otra parte, lanzó en 1999 el Immunization Safety Priority Project con el fin de que se acelerara en los distintos países la creación de sistemas que permitieran un control de seguridad de las vacunas que se administran en cada país y minimizar en lo posible, el impacto negativo de la aparición de AADV en la opinión pública. Este proyecto se basa en una estrecha colaboración entre las autoridades sanitarias de cada estado y los laboratorios productores<sup>267</sup>.

Tabla 30. Ejemplos de Sistemas de Farmacovigilancia establecidos en diferentes Países<sup>60, 258, 269-274</sup>

<i>Sistema de Farmacovigilancia</i>	<i>País</i>	<i>Tipo</i>
<b>Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</b>	EE.UU	Vigilancia Pasiva
<b>Vaccine Safety Data Link Project</b>	EE.UU	Vigilancia Activa
<b>Immunization Monitoring Program Active (IMPACT)</b>	Canadá	Vigilancia Activa
<b>National Public Health Institute (KTL)</b>	Finlandia	Vigilancia Pasiva
<b>Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC)</b>	Australia	Vigilancia Pasiva
<b>Green Channel University of Verona</b>	Veneto (Italia)	Vigilancia Pasiva
<b>Vaccine Adverse Event Passive Surveillance System</b>	Juiz de Fora (Brasil)	Vigilancia Pasiva
<b>Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA)</b>	España	Vigilancia Pasiva

Otras iniciativas a nivel global han sido la Brighton Collaboration, y el European Research Programme for improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC Project), que están desarrollando guías y definiciones estandarizadas de los AADV<sup>258, 265, 275</sup>.

La principal ventaja de los sistemas pasivos de farmacovigilancia es el hecho de que pueden detectar con rapidez, posibles problemas de seguridad de las vacunas cuando son administradas a amplios sectores de población<sup>267</sup>, es decir, son sistemas que tienen una elevada sensibilidad. Pero a su vez, tienen una serie de limitaciones importantes entre las que podemos citar una significativa infranotificación<sup>229, 276, 277</sup>, junto con el hecho de que tienen una baja especificidad, de forma que muchas de las reacciones adversas notificadas, no

tienen realmente una relación causal directa con la administración de vacunas, sino que la relación es meramente coincidental<sup>278, 279</sup>.

Por tanto, estos sistemas tienen dificultades para diferenciar “el mensaje del ruido de fondo”, lo cual se debe en numerosas ocasiones, al hecho de que muchos de los AADV no tienen una clínica o datos de laboratorio característicos para diferenciarlos de los que ocurren en ausencia de vacunación<sup>232</sup>. Esta es una de las principales razones por las que los sistemas de vigilancia pasivos son muy adecuados para establecer hipótesis, pero no para determinar una definitiva relación causal entre el AA y la administración de la vacuna, que debería demostrarse mediante la realización de estudios epidemiológicos como los de casos y controles, cohortes o estudios de series casos autocontrolados (Self-controlled case series studies)<sup>280</sup>.

El Vaccine Adverse Events Report System (VAERS) es el ejemplo más característico de Sistema Pasivo de Farmacovigilancia, y recoge todas las notificaciones espontáneas de reacciones adversas de vacunas que se producen en EEUU<sup>279</sup>, que vienen a ser anualmente más de 10.000 notificaciones, lo que nos da buena muestra de su importancia y potencial. Europa emplea en su mayor parte este tipo de sistemas de farmacovigilancia pasivos aunque con peculiaridades en los diferentes países<sup>265, 281-284</sup>.

Otro de los sistemas empleados para el estudio de seguridad de las vacunas, es la unión de bases de datos de inmunizaciones con bases de datos de historias clínicas, visitas a los servicios de urgencias y defunciones<sup>285, 271</sup>. El Vaccine Safety Datalink (VSD) es un proyecto de colaboración entre el National Immunization Program of the Centres for Disease Control and Prevention (CDC) e importantes entidades sanitarias en los Estados Unidos. El proyecto nació en 1990 con el objetivo principal de estudiar la seguridad de las vacunas. Aproximadamente 6 millones de personas, pertenecientes a distintas entidades sanitarias, participan en el VSD. El VSD ha demostrado ser una herramienta importantísima a la hora de proporcionar información sobre la seguridad de las inmunizaciones, pero además, la infraestructura creada por el VSD permite realizar estudios sobre las coberturas de los programas de inmunización y sobre su coste-efectividad<sup>286</sup>.

En España, se ha desarrollado en ese sentido el proyecto BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), el cual es una iniciativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuyo objetivo principal es evaluar la viabilidad de crear una base de datos que contenga información procedente de consultas informatizadas de médicos de atención primaria del Sistema Nacional de Salud. Se pretende que BIFAP se convierta en una fuente de información y herramienta de investigación permanente, de titularidad pública, destinada fundamentalmente a la realización de estudios farmacoepidemiológicos<sup>287</sup>.

La Tabla 31, resume las ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de estudios epidemiológicos que son empleados para evaluar las posibles relaciones causales entre reacciones adversas y la administración de las diferentes vacunas. Uno de los principales problemas para la valoración de los datos disponibles sobre vacunas, sin contar lógicamente los derivados del propio diseño de los estudios, es la diferente naturaleza de las definiciones que se emplean para clasificar los acontecimientos adversos<sup>259, 268, 285, 288-290</sup>.

Tabla 31. Ventajas y desventajas de los distintos métodos de control de seguridad de vacunas<sup>259, 268, 285, 288-290</sup>.

<b>Métodos o estudios</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<i>Notificación individual de casos</i>	<i>Alta sensibilidad</i>	<i>Siempre son necesarias investigaciones complementarias, diferencias en la definición de "caso" o reacción adversa.</i>
<i>Vigilancia pasiva</i>	<i>Alta sensibilidad</i>	<i>Siempre son necesarias investigaciones complementarias, diferencias en la definición de "caso" o reacción adversa, infranotificación.</i>
<i>Vigilancia activa</i>	<i>Pueden detectar reacciones adversas poco frecuentes si el denominador es suficientemente grande</i>	<i>No existe grupo control, normalmente el periodo de seguimiento es corto, riesgo de aparición de factores de confusión, diferencias en la definición de "caso" o reacción adversa.</i>
<i>Estudios de casos-contróles</i>	<i>Se pueden emplear para probar hipótesis. Gran eficiencia, menor tamaño muestral. Se pueden emplear para el estudio de eventos raros o con gran latencia. Menor plazo de realización, menor coste</i>	<i>Dificultad para constituir un grupo de comparación. Datos de exposición sesgado, riesgo de aparición de factores de confusión, diferencias en la definición de "caso" o reacción adversa. Menor poder que el de cohortes</i>
<i>Estudios de cohortes</i>	<i>Fácil de comprender. Puede calcularse incidencia, riesgo relativo, intervalos de confianza y riesgo atribuible. Adecuado para el análisis de desenlaces múltiples</i>	<i>Costosos en tiempo y dinero. Necesidad de seguir a un grupo de sujetos y evitar pérdidas. Poco adecuados para estudiar eventos poco frecuentes con la posible excepción de los retrospectivos. Necesitan gran tamaño muestral si los eventos a estudiar son poco frecuentes.</i>
<i>Self-controlled case series studies</i>	<i>Poder similar al de cohortes si la proporción de individuos vacunados es grande. Cálculo de riesgo atribuible. Solo requiere información de los casos</i>	<i>No puede ser comparada incidencia entre grupos o diferentes regiones</i>
<i>Estudios transversales post-exposición</i>	<i>Pueden detectar reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes si el denominador es suficientemente grande</i>	<i>Riesgo de aparición de factores de confusión.</i>
<i>Análisis de series de casos</i>	<i>Pueden detectar reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes si el denominador es suficientemente grande</i>	<i>Requiere una estimación fiable del intervalo de tiempo entre la administración de la vacuna y la aparición del acontecimiento adverso.</i>
<i>Ensayos clínicos controlados</i>	<i>Estudios de alta potencia, minimización de todos los sesgos.</i>	<i>Pueden tener un escaso periodo de seguimiento, diferencias en la definición de "caso" o reacción adversa.</i>

Por último, Plotkin<sup>291</sup> establece una relación de importantes conclusiones sobre seguridad de vacunas extraídas a partir de las experiencias obtenidas en este campo, resumidas en la Tabla 32, y que deben tenerse siempre en cuenta en la evaluación de la reactogenicidad de los preparados vacunales.

*Tabla 32. Conclusiones sobre seguridad vacunal<sup>291</sup>*

- 1) No existe ningún sustituto de la ciencia para rebatir un mito
- 2) Serán necesarios Ensayos Clínicos Fase IV que incluyan un elevado tamaño muestral para determinar la seguridad de la vacuna, incluso realizándose a la vez que los estudios pivotaes previamente a la autorización
- 3) Serán necesarios estudios epidemiológicos adecuados sobre enfermedades crónicas o de una frecuencia baja, que a veces son imputados a la vacunación. Con los datos de este tipo de estudio estaremos en una mejor posición para aceptar o rechazar la posible relación causal
- 4) Se recomiendan sistemas de vigilancia activa que impliquen grandes cohortes de población con el fin de reforzar los resultados de los sistemas de tipo seguro
- 5) Es imprescindible que los productores desarrollen o mejoren los sistemas de farmacovigilancia
- 6) Desarrollo de sistemas de compensación para pacientes que hayan sufrido reacciones adversas graves tras la vacunación
- 7) Debe procurarse una mejor formación a los periodistas que cubren los temas sanitarios, para que no se centren únicamente en el sensacionalismo
- 8) Además de trabajar directamente sobre la población diana para que no disminuya su confianza en la vacunación, será también muy útil centrar nuestros esfuerzos en los sanitarios y políticos, debido a que son colectivos que tienen una enorme influencia

## ***II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las reacciones adversas a los medicamentos son tan antiguas como la utilización de éstos para el tratamiento de las enfermedades, por tanto, todo producto con actividad farmacológica puede actuar como tratamiento, pero también como veneno. Ningún producto biológico o farmacéutico desarrollado hasta ahora es 100 % seguro, ni 100 % eficaz<sup>88</sup>.

Las vacunas constituyen además, un apartado especial, ya que a diferencia de los demás fármacos, generalmente se administran a personas sanas para prevenir enfermedades y por ello, es necesario que las mismas no causen como mínimo, más daños de los que podría ocasionar la propia enfermedad; es decir, el beneficio obtenido debe ser muy superior al riesgo de presentar una reacción adversa asociada a su administración<sup>88</sup>.

El propio éxito de las inmunizaciones para el control y la eliminación de muchas enfermedades infecciosas, ha hecho que las vacunas hayan sido objeto de controversia en los últimos años. Los temores, reales o percibidos, sobre el riesgo de reacciones o acontecimientos adversos han generado en ocasiones, una importante alarma social, lo que ha comportado una disminución de las coberturas vacunales, con el riesgo consiguiente de reaparición de la infección<sup>129, 169</sup>.

Con el fin de mantener las excelentes coberturas vacunales que existen en nuestro medio<sup>244</sup>, es necesario disponer de sistemas de vigilancia que suministren información precisa acerca de los diferentes aspectos de los programas de inmunización, y que demuestren la seguridad de los preparados vacunales, ya que la sociedad reclama no solamente que se reduzcan al máximo los riesgos de estas intervenciones terapéuticas, sino también que se den a conocer las magnitudes del riesgo en cada circunstancia, por ello, indicar simplemente el número de posibles casos de una reacción adversa, no es suficiente si no se relaciona con el número de expuestos a esa vacuna<sup>292</sup>.

Con el objetivo de demostrar la efectividad del Sistema Español de Farmacovigilancia, en el control de seguridad de la administración de los preparados vacunales, hemos planteado los siguientes objetivos:

- 1) Determinar la calidad de la información en las notificaciones incorporadas en la base de datos FEDRA, en función de que contengan información relativa a sexo y edad del paciente, desenlace del AADV, dosis administrada de la vacuna y secuencia temporal entre el inicio de la administración de la misma y la aparición del AADV.

- 2) Conocer la frecuencia de notificación de Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación (AADV) que se han comunicado en España en el período comprendido entre el 1 de enero de 1983 y el 30 de septiembre de 2003, así como su descripción según la edad y el sexo de la población implicada en las mismas.
- 3) Estudiar la distribución de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas según: distribución geográfica y temporal de las notificaciones, profesional sanitario que las comunica, secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV, efecto de la reexposición, conocimiento previo y evaluación de la categoría de "Probabilidad" generada por FEDRA.
- 4) Conocer la distribución de los AADV, según el órgano y sistema corporal afectado, edad y sexo de los sujetos implicados.
- 5) Estudiar los AADV graves y mortales según edad, sexo y causalidad atribuida por FEDRA, con especial atención a aquellas en las que la relación causal fue evaluada como "Definida" o "Probable".
- 6) Describir los problemas de seguridad que se han imputado a las vacunas en los últimos años: autismo, síndrome de Crohn, colitis ulcerosas, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, parálisis flácida, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré y encefalopatía crónica.
- 7) Conocer en el periodo 1998-2003, la incidencia de AADV por cada 100.000 dosis distribuidas en menores de 2 años en las vacunas: Poliomieltis, DTP, Haemophilus influenzae tipo B, Meningitis C, Triple Vírica.

### ***III. POBLACIÓN Y MÉTODOS***

### III. POBLACIÓN Y MÉTODOS

#### 1. Diseño del Estudio

Se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico de diseño observacional descriptivo, a partir de todos los Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación (AADV) comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia y recogidos en la base de datos del mismo (FEDRA), durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1983 y el 30 de septiembre de 2003.

#### 2. Fuente de Datos

El SEFV recibe las notificaciones de sospechas de reacciones adversas desde distintas fuentes. Por un lado, están las notificadas por los profesionales sanitarios, que son de carácter espontáneo y llegan al SEFV en los formularios denominados <<tarjeta amarilla>>. También se recogen las sospechas de reacciones adversas que se producen durante la realización de estudios epidemiológicos.

La Industria Farmacéutica también comunica, a través de sus departamentos de farmacovigilancia, aquellas sospechas de reacciones adversas que le llegan de los profesionales sanitarios directamente. Por último, el SEFV recoge aquellos casos, y series de casos, de reacciones adversas que se publican en la literatura biomédica, tanto en las revistas nacionales como en las internacionales, mediante el seguimiento de bases de datos informatizadas (Medline, Reactions Weekly, Embase etc). Toda esta información se compila y se introduce en una base de datos informatizada (FEDRA)<sup>250</sup>.

##### 2.1. Introducción de las notificaciones de AADV en FEDRA

FEDRA – acrónimo de Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas- es una aplicación informática, nacido de la necesidad de disponer de un sistema nacional de información, que permita la captación y el tratamiento de datos, sobre las reacciones adversas producidas por los medicamentos y productos sanitarios<sup>250</sup>.

El tratamiento de la información que llega a FEDRA tiene un interés capital, y debe ser manejada con el máximo cuidado, con el fin de que la información introducida en la base de datos sea veraz, ya que sobre esta información será sobre la que se apoyen las decisiones del Ministerio de Sanidad y Consumo, en el apartado de seguridad de los fármacos. Toda la información relativa a reacciones adversas de medicamentos,

independientemente del origen de dicha notificación, llega a cada uno de los correspondientes Centros Regionales del Sistema Español de Farmacovigilancia, donde se les asigna un registro de entrada con su fecha correspondiente, y se procede a realizar una revisión de la notificación con el fin de determinar si la información es completa y coherente<sup>250</sup>. La base de datos FEDRA exige como datos mínimos en la notificación:

- Iniciales del notificador
- Iniciales del paciente
- Fecha de inicio de la reacción
- Número de reacciones
- Número de fármacos
- Término preferente
- Fecha de inicio de administración del fármaco
- Código de especialidad/Principio activo/Otros

FEDRA estructura los datos en cuatro ficheros dependiendo del tipo de información que contienen<sup>294</sup>:

**A) Fichero de Notificaciones:** está estructurado en 45 campos que contienen datos que permitirán identificar individualmente, cada una de las notificaciones presentes en la base de datos:

- Número de notificación
- Fecha de la misma
- Tipo de notificación según origen
- Datos demográficos del paciente
- Conocimiento previo de la reacción
- Efecto retirada y reexposición
- Causas alternativas
- Secuencia temporal
- Categoría de "Probabilidad"

**B) Fichero de Observaciones:** en él se compila la información relativa a las reacciones adversas detectadas en publicaciones científico – sanitarias, con comentarios adicionales en campo de texto libre. Este fichero no ha sido empleado en el presente estudio.

**C) Fichero de Reacciones:** en cada notificación se pueden describir hasta 9 RAM, que se deben jerarquizar en orden de responsabilidad decreciente, ya que las 6 primeras se enviarán a la OMS. Se recomienda describir los signos y síntomas de manera individualizada,

excepto en los casos en que configuren un síndrome perfectamente conocido y constante en sus manifestaciones.

Las reacciones adversas incorporadas en FEDRA se codifican utilizando el diccionario de la OMS, denominado WHO-ART (World Health Organization – Adverse Reactions Terminology).

Según el diccionario WHO-ART, las reacciones adversas se clasifican en 30 grupos diferentes (Tabla 33) según los distintos órganos o sistemas corporales. Cada reacción viene definida por un término preferente, estos términos agrupan sinónimos equivalentes de dicha reacción. Además, automáticamente, el ordenador asigna un término genérico “High Level Term”, que es un descriptor más general que los preferentes ligados a él.

<i>Tabla 33. Organización de reacciones adversas (código de WHO-ART)</i>			
Alteraciones gastrointestinales	(600)	Trastornos de visión	(431)
Piel y anejos	(100)	Sistema músculo – esquelético	(200)
S. Nervioso central y periférico	(410)	Alteraciones de las plaquetas	(1230)
Trastornos generales	(1810)	Trastornos reproductivos de la mujer	(1420)
Psiquiatría	(500)	Alteraciones de los hematíes	(1210)
Aparato respiratorio	(1100)	Sistema endocrino	(900)
Hígado y vías biliares	(700)	Alteraciones de mecanismos de defensa	(1830)
Sistema nervioso autónomo	(420)	Trastornos del feto	(1500)
Nutrición y metabolismo	(800)	Trastornos de audición y vestibulares	(432)
Trastornos del ritmo cardíaco	(1030)	Trastornos reproductivos del varón	(1410)
Aparato urinario	(1300)	Trastornos otros órganos de los sentidos	(433)
Trastornos cardiovasculares generales	(1010)	Alteraciones –mio, -endo, -pericardio y válvulas	(1020)
Reacciones zona de aplicación	(1820)	Trastornos del colágeno	(300)
Trastornos vasculares extracardiacos	(1040)	Alteraciones neonato y lactante	(1600)
Alteraciones leucocitos y S. reticulo endotelial	(1220)	Neoplasias	(1700)

**D) Fichero de Fármacos:** contiene toda la información relativa a los medicamentos implicados en la RAM (Nivel de sospecha de los fármacos, dosis administrada, frecuencia, vía de administración y fecha de inicio/finalización del tratamiento con los fármacos).

### 3. Población de Estudio

#### 3.1. Criterios de búsqueda de las notificaciones de AADV

El primer paso en la realización de este estudio, implicaba la búsqueda de la totalidad de notificaciones de AADV compiladas en FEDRA, en el citado periodo de 20 años. Para la realización de la búsqueda se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- 
- a) Fecha de Carga en FEDRA: la “Fecha de carga” nos indica el momento en que la notificación se introdujo en la base de datos del SEFV. En nuestras consultas de búsqueda definimos nuestros límites entre el 1 de enero de 1983 y el 30 de septiembre de 2003.
- b) Forma de introducción de las vacunas en FEDRA: las notificaciones adversas a vacunas pueden clasificarse en 3 grupos, según la manera en la que se introdujo la información de la vacuna en la base de datos, la cual determinará también como se realizarán las consultas de búsqueda:
- I. Si el profesional sanitario escribe en la <<tarjeta amarilla>> el nombre comercial de la vacuna, se codificará en FEDRA con el **Código Nacional de la Especialidad Farmacéutica** y por tanto, con el **nombre comercial** de dicho producto sanitario. En este caso, la búsqueda se realizará a través del **Código Terapéutico**, que en el caso de vacunas es el **J07**.
  - II. Si la notificación se realiza como principio activo, la codificación se realizará a través del mismo y su correspondiente código de la base **PACTIV** (Diccionario de Principios Activos) y será también a través de estos códigos, como realizaremos una a una las búsquedas.
  - III. Si la notificación no se ajusta a ninguno de los dos casos anteriores, se utiliza para codificar el campo **“Productos sanitarios y otros”**, con un código que tiene como prefijo la partícula **“VAC-”**, seguido por la abreviatura del nombre de la vacuna. Sirva como ejemplo VACDTP, que hacía referencia a todas las vacunas Difteria-Tétanos-Pertussis codificadas en este apartado. La búsqueda supuso ir código a código con el fin de obtener todas las notificaciones de AADV clasificadas en esta categoría.

Los resultados obtenidos en cada una de las consultas realizadas en FEDRA, generaban dos tipos de ficheros, uno en formato Word<sup>295</sup> y otro en formato Excel<sup>295</sup>. Se escogió el formato Excel con el fin de que el posterior tratamiento y depuración de los datos obtenidos fuera más sencillo.

### 3.2. Depuración de los datos obtenidos en FEDRA

La depuración de los resultados obtenidos en FEDRA implica la creación de una base de datos en Access<sup>295</sup>, donde serán importados los ficheros de Excel, que contienen las notificaciones resultantes de nuestras búsquedas. Una vez realizado este primer paso, se procede a crear los “campos índice” de 3 de los 4 archivos que suministra FEDRA: Notificaciones, Reacciones y Fármacos/Principios Activos (el fichero Observaciones no fue

---

empleado en este estudio), los campos índice fueron la Localización y el Número de Notificación.

Una determinada variable se considera "*índice*", si identifica perfectamente un determinado registro, por tanto, no se admite para la creación de un campo índice la existencia de notificaciones duplicadas. Estas reacciones adversas repetidas se generaron en el proceso de búsqueda, como consecuencia de que en FEDRA pueden existir notificaciones de AADV, en las que han sido evaluadas como sospechosas más de una vacuna, y que han podido ser introducidos en una de las distintas formas que fueron vistas en el apartado anterior: Código Nacional de Especialidad, Código de Principio Activo o por el grupo "VAC-".

Con el fin de clarificarlo, imaginemos que tenemos una notificación de AADV en la que estuvieron implicadas 3 vacunas, cada una de ellas descritas en una de las 3 formas anteriormente indicadas. Al realizar las búsquedas y la generación de los ficheros Excel, la notificación aparecerá por triplicado, ya que aparecerá al emplear cada uno de los 3 criterios de búsqueda. Por tanto, resulta imprescindible la eliminación de aquellas notificaciones que resulten repetidas como consecuencia del proceso de búsqueda, ya que sesgarían los resultados.

Una vez llevado a cabo este proceso, se procede a comprobar si en la base de datos Access existe integridad referencial. Para ello intentamos buscar notificaciones en las que no hayamos encontrado una reacción referenciada, generando también, una consulta que nos permita conocer si existen notificaciones a las que no les corresponda ningún fármaco. Al realizarse dicho proceso pudo comprobarse que no se había producido ningún tipo de error, de forma que no existían notificaciones sin acontecimientos adversos asociados ni sin fármacos implicados.

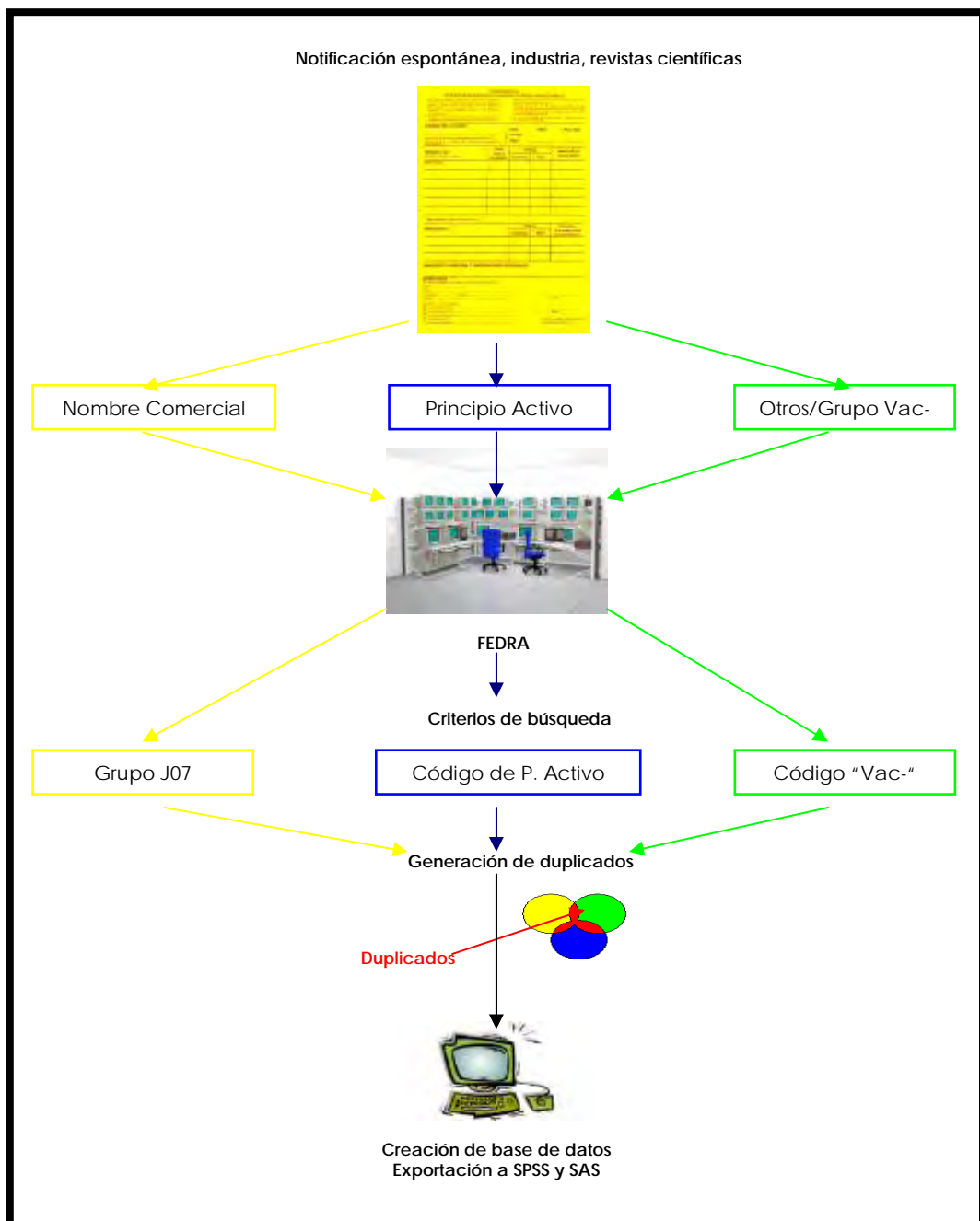
Posteriormente, se procede a modificar el formato de cada uno de los campos suministrados por FEDRA, que en principio los proporcionaba en formato Texto. Así en el campo "Edad", transformamos todas las unidades de tiempo en años, con el fin de facilitar los cálculos estadísticos posteriores. En los campos relativos a las fechas de la reacción adversa y de administración del fármaco, creamos la variable "Tiempo", definiendo ésta como la diferencia en días entre la "Fecha de Finalización" y la "Fecha de Inicio".

Con el fin de poder solventar el problema que nos planteaban aquellas notificaciones en las que no se conocían exactamente las fechas de inicio y finalización de la reacción adversa o de la administración del fármaco, pero si teníamos constancia del número de días, semanas o meses que habían durado, se creó una nueva variable que denominamos "Resolución": en esta nueva variable, a través de códigos creados por nosotros mismos, pudimos reflejar si la reacción o la administración del fármaco ha durado días, semanas, continua activa o es desconocida.

El último paso consistió en introducir en nuestra base de datos Access<sup>295</sup>, los diccionarios de Principios Activos, Especialidades Farmacéuticas, Reacciones Adversas y Órganos, lo cual permitió que los códigos numéricos que proporcionaba FEDRA, relativos a cada una de estas categorías, pudieran ser interpretados para su posterior estudio. Tras esta operación, sólo queda introducir y exportar los datos al programa estadístico e iniciar el proceso de cálculo.

La Figura 11 esquematiza todo el proceso llevado a cabo con las notificaciones de AADV desde su búsqueda a su exportación al programa estadístico.

*Figura 11. Esquema de notificación, búsqueda y depuración de los resultados obtenidos en FEDRA*



#### 4. Identificación y Codificación de las Variables

Los ficheros en los que está estructurada la base de datos del SEFV, contienen a su vez, una serie de campos que incluyen toda la información relativa a las notificaciones de acontecimientos adversos que han sido tramitadas por este Organismo. A continuación, se procederá a describir los campos de FEDRA pertenecientes a los Ficheros de Notificación, Reacciones Adversas y Fármacos, que han sido empleados como variables de estudio.

##### 4.1. Fichero de Notificaciones

Posee un total de 45 campos de los cuales, han sido empleados 18 en el estudio como variables.

- 1) **Localización:** clave que indica la localización del centro que tramita la notificación. Campo clave alfanumérico de 2 dígitos (Tabla 34).

*Tabla 34. Claves para la identificación de los centros donde se tramita la notificación*

Andalucía	<b>01</b>	Extremadura	<b>11</b>
Aragón	<b>02</b>	Galicia	<b>12</b>
Asturias	<b>03</b>	Madrid	<b>13</b>
Baleares	<b>04</b>	Murcia	<b>14</b>
Canarias	<b>05</b>	Navarra	<b>15</b>
Cantabria	<b>06</b>	País Vasco	<b>16</b>
Castilla y León	<b>07</b>	La Rioja	<b>17</b>
Castilla La Mancha	<b>08</b>	Ceuta	<b>18</b>
Cataluña	<b>09</b>	Meiella	<b>19</b>
Comunidad Valenciana	<b>10</b>	Centro Coordinador	<b>90</b>

2) **Número de notificación:** número asignado por cada Centro Autonómico de Farmacovigilancia (CAFV) a sus notificaciones. Para dar de alta una notificación, solo se aceptan números de notificación que no hayan sido asignados por ese CAFV. En caso de que, por error se asignara un número ya utilizado, rechazaría la instrucción de alta. Este mecanismo evita que existan en el sistema notificaciones repetidas, y además, ha sido aprovechado en este estudio para crear campos índice, existiendo una identificación perfecta e inequívoca de cada notificación, AADV y vacuna implicada.

3) **Tipo de Notificación:** fue codificada con los siguientes valores:

- Notificación espontánea/Tarjeta Amarilla (**01**)
- Publicación literaria (**02**)
- Notificación individual procedente de los estudios en Fase IV, tanto estudios experimentales como observacionales (**03**)

- 
- Notificación individual procedente de los estudios de Morbilidad y Mortalidad **(04)**
  - Notificación procedente de la Industria Farmacéutica **(05)**
  - Notificación individual procedente de Ensayos Clínicos con fármacos/vacunas en fase de investigación **(06)**
  - Notificación individual procedente del extranjero **(07)**
  - Notificación doble origen: por Tarjeta Amarilla y además a través de la Industria Farmacéutica **(08)**
  - Programas especiales **(09)**

**4) Fecha de notificación/Fecha de carga:** la primera de ellas es la fecha que registra el notificador en la Tarjeta Amarilla. La segunda fecha tiene interés, como hemos indicado en el apartado anterior, para marcar los límites temporales de nuestra búsqueda. La Fecha de carga es aquella en la que cada CAFV introduce los datos en FEDRA.

**5) Origen y tipo de notificador:** es un campo alfanumérico de 2 dígitos.

El primer dígito codifica el origen de la notificación:

- Desconocido **(00)**
- Extrahospitalario **(10)**
- Intrahospitalarios **(20)**

El segundo dígito indica quien lo notifica:

- Desconocido **(00)**
- Médico general **(01)**
- Médico especialista **(02)**
- Farmacéutico **(03)**
- Estomatólogo/Odontólogo **(04)**
- ATS / DUE **(05)**
- Consumidores **(06)**
- Otros **(07)**

**6) Edad:** puede codificarse en años, meses, semanas y días, pero con el fin de facilitar los cálculos, todas las edades fueron convertidas en años.

---

**7) Sexo:** se trata también de un campo alfanumérico en el que se codifican las siguientes categorías:

- Desconocido (00)
- Mujer (F)
- Hombre (M)

**8) Desenlace del AADV:** Hace referencia a como se ha resuelto el AADV, los datos quedan codificados en FEDRA de la siguiente forma:

- Desconocido (00)
- Recuperado sin secuelas (01)
- Recuperado con secuelas (02)
- Todavía no recuperado (03)
- Muerte por causa del AADV (04)
- Muerte. El fármaco puede haber contribuido (05)
- Muerte no relacionada con el fármaco/vacuna (06)

**9) Demanda asistencial:** son codificables los siguientes valores, según fueron las necesidades asistenciales del paciente tras la aparición del AADV.

- Desconocido (00)
- Demanda asistencial extrahospitalaria (01)
- Urgencia Hospital (02)
- Ingreso Hospital (03)
- Prolongación de la hospitalización (04)

**10) Tratamiento:** a continuación, se indican los valores que son introducidos en FEDRA según la intervención sanitaria que se lleve a cabo para el tratamiento del AA/AADV, teniendo siempre en cuenta que, en caso de ser necesario más de un tratamiento, únicamente se introducirá el código de aquella intervención que sea de un mayor riesgo.

- Higiénico-dietético (01)
- Farmacológico (02)
- Quirúrgico (03)
- Terapia invasiva no quirúrgica (04)
- Transfusión (05)
- Terapia física (06)

---

**11) Factores contribuyentes:** se trata de cualquier patología o factor presente en el paciente, distinto del motivo de la prescripción del fármaco/vacuna sospechoso, que se asocia presumiblemente con un mayor riesgo de desarrollar la reacción adversa, siendo codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). No se ha procedido a su análisis exhaustivo en el trabajo, salvo aquellas notificaciones especialmente llamativas por su gravedad. Tiene eso sí, una gran importancia como veremos, en el cálculo automático de la categoría "Probabilidad".

**12) Secuencia temporal:** valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones del AADV. Se codifica según la siguiente puntuación:

- Administración del fármaco/vacuna antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco/vacuna **(01)**
- Administración del fármaco/vacuna anterior a la aparición del AA pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción **(02)**
- No hay suficiente información en la Tarjeta Amarilla para discernir la secuencia temporal **(03)**
- Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco/vacuna y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico **(04)**
- El AADV aparece como consecuencia de la retirada de la vacuna **(05)**

**13) Conocimiento previo:** se refiere al conocimiento anterior del AADV a través de otros casos clínicos, literatura biomédica, ficha técnica del producto etc. La codificación se realiza de la siguiente forma:

- Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico **(01)**
- Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales y sin conexión aparente compatible con el mecanismo de acción del fármaco **(02)**
- Relación fármaco/vacuna-AADV no conocida **(03)**
- Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco/vacuna-AADV **(04)**

---

**14) Efecto de la retirada fármaco/vacuna sospechoso:** valora las consecuencias de la eliminación o la reducción de la exposición al fármaco/vacuna sospechosa. FEDRA contempla 8 posibilidades que son codificadas como sigue a continuación:

- El AADV mejora con la retirada o reducción de la dosis del medicamento/vacuna, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única **(01)**
- La reacción no mejora con la retirada del fármaco/vacuna (exceptuando reacciones mortales o irreversibles) **(02)**
- El fármaco/vacuna sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora **(03)**
- No se ha retirado la medicación y sin embargo el AADV mejora **(04)**
- En la Tarjeta amarilla hay información respecto a la retirada del fármaco/vacuna o de los efectos de la retirada **(05)**
- El desenlace del AA/AADV es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los fármacos durante la gestación **(06)**
- A pesar de no retirar el fármaco/vacuna, el AADV mejora debido a la aparición de tolerancia **(07)**
- A pesar de no retirar el fármaco/vacuna, el AADV mejora debido al tratamiento de la misma **(08)**

**15) Efecto de la reexposición al fármaco/vacuna sospechoso:** en esta categoría consta la información relativa a la aparición del AA/AADV tras una nueva exposición al fármaco/vacuna, los datos introducidos en el sistema electrónico siguen la siguiente codificación:

- Positiva, es decir, el AADV aparece de nuevo tras la administración del medicamento/vacuna sospechoso **(01)**
- Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable **(02)**
- No ha habido reexposición o la notificación no tiene información al respecto **(03)**
- El efecto indeseable presenta unas características irreversibles. En este apartado se incluyen los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes **(04)**
- Existió una reacción previa, similar con especialidades distintas, pero que contienen el mismo principio activo del fármaco/vacuna considerado **(05)**

- Existió un AADV previo, similar con otro fármaco/vacuna que tenga el mismo mecanismo de acción o bien, es razonable que exista una reactividad cruzada **(06)**

**16) Existencia de causas alternativas:** en este campo se introduce la información relativa a la existencia de otras causas que puedan explicar la aparición del efecto indeseable. Son codificables los siguientes valores:

- La explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, es más verosímil que la relación causal con el fármaco/vacuna evaluado **(01)**
- La posible relación causal del AADV con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre AADV y fármaco/vacuna **(02)**
- No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar **(03)**
- Con los datos disponibles no se encuentra una explicación alternativa **(04)**

**17) Gravedad:** la evaluación de la gravedad de un AADV, siempre debe tener en cuenta la intensidad y duración del mismo, así como el contexto general en que se produce.

La Gravedad se clasifica en 4 categorías, cuya definición y codificación es la que queda expuesta a continuación:

- Leve: AADV banal, de poca importancia y corta duración, que en principio y si no hay más datos en la Tarjeta Amarilla, no afecta sustancialmente la vida normal del paciente **(01)**
- Moderada: AADV que motiva baja laboral o escolar, o bien ingreso hospitalario **(03)**
- Grave: AADV que amenaza directamente la vida del paciente **(04)**
- Mortal **(05)**

Por otra parte, la UE ha establecido otra clasificación que incluye únicamente 2 categorías:

- Grave: Cualquier reacción adversa que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez o que tenga como consecuencia la hospitalización o prolongación de la misma **(02)**
- Leve: el resto de los AADV **(01)**

**18) Categorías de Probabilidad:** a partir de Enero de 2000, la base de datos FEDRA incorpora nuevas aplicaciones, entre las que cabe destacar la categoría de "Probabilidad",

establecida en la Unión Europea. No se trata de un campo que el codificador tenga que cargar, sino que lo hace automáticamente el ordenador, devolviendo una categoría de Probabilidad al AADV en función de los pesos asignados a los diferentes valores que puedan tomar los campos: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada del fármaco, reaparición del AADV tras la reexposición al fármaco/vacuna, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, siendo todos ellos, criterios establecidos en el algoritmo de Karch Lasagna<sup>296</sup> (Tabla 35).

Como sólo existían datos a partir del año 2000, procedimos a recalcular los valores de ésta categoría para los años anteriores siguiendo los mismos criterios utilizados por FEDRA.

<i>Tabla 35. Peso específico de cada una de las categorías que intervienen en el cálculo de Probabilidad</i>			
<b><u>A. Secuencia temporal</u></b>		<b><u>D. Reexposición del fármaco/vacuna</u></b>	
Compatible	+2	Positiva: aparece la RAM	+3
Compatible pero no coherente	+1	Negativa: no aparece la RAM	-1
No hay información	0	No hay reexposición o información suficiente	0
Incompatible	-1	AADV mortal e irreversible	0
AADV aparecida por retirada de vacuna	-2	Reacción previa similar con otro fármaco	+1
<b><u>B. Conocimiento Previo</u></b>		<b><u>E. Existencia de causas alternativas</u></b>	
AADV bien conocida	+2	Explicación alternativa más verosímil	-3
AADV conocida en referencias ocasionales	+1	Explicación alternativa ≤ verosímil	-1
AADV desconocida	0	No hay información para establecerla	0
Información en contra de la relaciones	-1	Hay información suficiente para descartarla	+1
<b><u>C. Efecto de la retirada del fármaco</u></b>		<b><u>F. Factores contribuyentes</u></b>	
El AADV mejora	+2	<b><u>E. Exploraciones complementarias</u></b>	
El AADV no mejora	-2	(niveles séricos del fármaco, biopsias,	
No se retira la vacuna y el AADV no mejora	+1	exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas,	
No se retira la vacuna y el AADV mejora	-2	etc)	
No hay información	0		
AADV mortal o irreversible	0		
No retirada. Mejora AADV por tolerancia	+1		
No retirada. AADV mejora por tratamiento	+1		

Se establecen las siguientes categorías de Probabilidad:

No clasificada	<b>Falta</b>	Posible	<b>4 – 5</b>
Improbable	<b>≤ 0</b>	Probable	<b>6 – 7</b>
Condicional	<b>1 – 3</b>	Definida	<b>≥ 8</b>

#### 4.2. Fichero de Reacciones

En cada notificación se pueden describir hasta 9 AA/AADV, aunque sólo las 6 primeras serán enviadas a la OMS.

---

Se recomienda describir los signos y síntomas de forma individualizada, excepto en los casos en que configuren un síndrome perfectamente conocido y constante en sus manifestaciones.

**1) Posición del AA/AADV:** este número indica el orden de importancia que el evaluador otorga a cada AA/AADV.

**2) Código del término órgano o sistema órgano:** se pondrá el código del término órgano o sistema, siguiendo el vocabulario de RAM de la OMS (Diccionario WHO-ART).

**3) Código del término preferente:** es el código que se asigna a los AADV según el vocabulario de RAM de la OMS (Diccionario WHO-ART).

**4) Inicio/Final del AA/AADV:** es la fecha de inicio y final del AA/AADV, detallándose cada una de ellas por separado.

#### 4.3. Fichero de Fármacos

En cada línea de la base de datos se introduce un solo fármaco o especialidad farmacéutica. Si el mismo fármaco se ha administrado en dos ocasiones en dosis diferentes, se han de utilizar líneas diferentes para cambios de dosificación, pero la sospecha recae sobre una de ellas para evitar duplicidades.

Los fármacos administrados después del inicio del AADV, por ejemplo los utilizados para el tratamiento de la reacción, no se incluyen en este apartado, sino que se notifican en el apartado Comentarios Internos. Y si estos fármacos provocan una reacción adversa se debe hacer una nueva notificación.

**1) Posición del fármaco:** éste número indica el orden de importancia que el evaluador otorga a cada fármaco.

**2) Sospecha:** se codifica como sigue según el fármaco sea:

- Sospechoso de haber producido la reacción **(01)**
- No sospechoso de haber producido la reacción y se haya tomado durante el mes anterior al inicio de la reacción **(02)**
- Sospechoso de haber interaccionado con otros fármacos para producir la reacción **(03)**

**3) Código Nacional de Especialidad:** se escogerá el Código Nacional de la Especialidad Farmacéutica que se corresponda con la presentación. Si no se especifica la presentación en la notificación, se escoge la más utilizada en lo que respecta a la dosis y la que contenga menor número de dosis por envase.

**4) Código de Principio Activo:** se sigue el código de la base de datos PACTIV (Diccionario de Principios Activos). La base de datos PACTIV contiene también los principios activos que están en trámite de registro y sus nombres comienzan por "ZZTR-" y los principios activos utilizados sólo en ensayos clínicos y sus nombres comienzan por "ZZTT-".

**5) Productos Sanitarios y otros:** se codificarán en él los Productos Sanitarios y en general todos los productos elaborados, semielaborados o de partida, cuyo código no se encuentre en las bases de datos ESPES o PACTIV. En el caso que nos ocupa, encontraremos aquellas vacunas que no aparezcan en la notificación de los profesionales sanitarios como especialidad farmacéutica con su correspondiente Código Nacional, o como principio activo. En la base de datos se codificarán con el prefijo "VAC-".

A modo de resumen, las Tablas 36-38 clasifican las variables relativas a reacciones, fármacos y notificaciones empleados en nuestro estudio, según su naturaleza.

*Tabla 36. Codificación de las variables del Fichero Reacciones*

Variable	Naturaleza
Posición de AA/AADV	Categórica
Código del órgano o sistema órgano	Categórica
Código del término preferente	Categórica
Fecha de inicio del AA/AADV	Cuantitativa

*Tabla 37. Codificación de las variables del Fichero Fármacos*

Variable	Naturaleza
Posición del fármaco/vacuna	Categórica
Nivel de sospecha del fármaco/vacuna reportado	Categórica
Código Nacional de la Especialidad	Categórica
Código del Principio Activo	Categórica
Productos Sanitarios y Otros	Categórica

Tabla 38. Codificación del fichero Notificaciones

Variable	Naturaleza
Localización. Centro que tramita la notificación de sospeche de RAM	Categórica
Tipo de notificación	Categórica
Año en el que se notifica el AA/AADV	Cuantitativa
Origen y tipo de notificador	Categórica
Edad del paciente	Continua
Sexo del paciente	Categórica
Desenlace del AA/AADV	Categórica
Demanda asistencial tras el AA/AADV	Categórica
Tratamiento del AA/AADV	Categórica
Secuencia temporal entre la administración de la vacuna y aparición de AADV	Categórica
Conocimiento previo del AA/AADV	Categórica
Efecto de la retirada del fármaco/vacuna	Categórica
Efecto de la reexposición del fármaco/vacuna	Categórica
Existencia de causas alternativas	Categórica
Gravedad/Gravedad criterios de la UE	Categórica
Categoría de Probabilidad de la RAM	Categórica

## 5. Estimación de la Incidencia de AADV en Población de 0 a 2 años

La realización de un cálculo adecuado de la reactividad de una determinada vacuna, exige el conocimiento de las dosis de la misma administradas a la población general, ya que conocer únicamente el número absoluto de AADV asociados a una vacuna puede resultar engañoso, dado que por ejemplo, el hecho de que un determinado preparado vacunal tenga un mayor número de AA asociados, puede deberse únicamente a que el número de dosis administradas a la población general sea mayor. Desgraciadamente, en España no disponemos de la información necesaria que nos permita estimar la incidencia de AADV para cada una de las vacunas disponibles, y el Ministerio de Sanidad y Consumo únicamente puede proporcionarnos el número de dosis de vacunas distribuidas a cada una de las Comunidades Autónomas de forma global y sólo en la población menor de 2 años, se encuentra desglosada por tipo de vacuna (Anexo II).

Por tanto, para realizar los cálculos posteriores de tasas de incidencia de AADV, se procedió a seleccionar los AADV en los cuales estaban implicadas las siguientes vacunas: poliomielitis, DTP, *Haemophilus influenzae tipo b*, meningitis C y triple vírica. Teniendo en

cuenta evidentemente, los grupos etarios a partir de los cuales tenemos datos, tal y como hemos indicado anteriormente y para el periodo 1998-2003.

## 6. Análisis de los datos

La explotación estadística de los datos consistió en un análisis descriptivo. En las variables cuantitativas (edad, fecha de notificación), se calculó la media, mediana, moda, desviación típica, mínimo y máximo.

En las variables categóricas se calculó la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje). Además se realizaron todos los cálculos mencionados de manera estratificada según los grupos creados por las variables sexo, grupos de edad, año de notificación y órgano afectado por la reacción.

Para la evaluación de la calidad de la información de las notificaciones incorporadas en FEDRA, se ha empleado como indicador de la misma el propuesto por el grupo de trabajo del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia. Los criterios seleccionados son que aparezca información en los 5 campos que se detallan a continuación<sup>270</sup>:

- Información en la notificación del sexo del paciente
- Información de la edad del paciente
- Información del desenlace del AADV
- Información de la dosis administrada de AADV
- Secuencia temporal entre el inicio de la administración de la vacuna y el AADV

Como ya hemos mencionado anteriormente, el cálculo de las tasas de incidencia realizadas en este estudio, se llevaron a cabo a partir de los datos de distribución de vacunas empleados para el cálculo de coberturas vacunales (Anexo II).

Se contrastó además, si la distribución del sexo en cada estrato de edad, era similar a la distribución teórica en la población general según los datos del censo. Para este contraste se utilizó el test exacto que se basa en la distribución binomial.

Se procedió también, al cálculo de la reactogenicidad anual, expresada en número de AADV por cada 100.000 dosis distribuidas. Por último, se realizó un estudio del número y tipo de AADV presentados en cada vacuna (poliomielitis, DTP, *Haemophilus influenzae* tipo b, meningitis C, hepatitis B y triple vírica) por cada 100.000 dosis distribuidas, así como comparación de riesgo relativo que presentaba cada una de las vacunas.

Los cálculos y pruebas estadísticas del presente trabajo han sido realizados por los paquetes estadísticos SPSS<sup>297</sup> y SAS<sup>298</sup>.

## ***IV. RESULTADOS***

## IV. RESULTADOS

### 1. Descripción de las notificaciones de Acontecimientos Adversos detectados Después de Vacunación (AADV) en España, 1983-2003

#### 1.1. Frecuencia y distribución geográfica de notificación de AADV

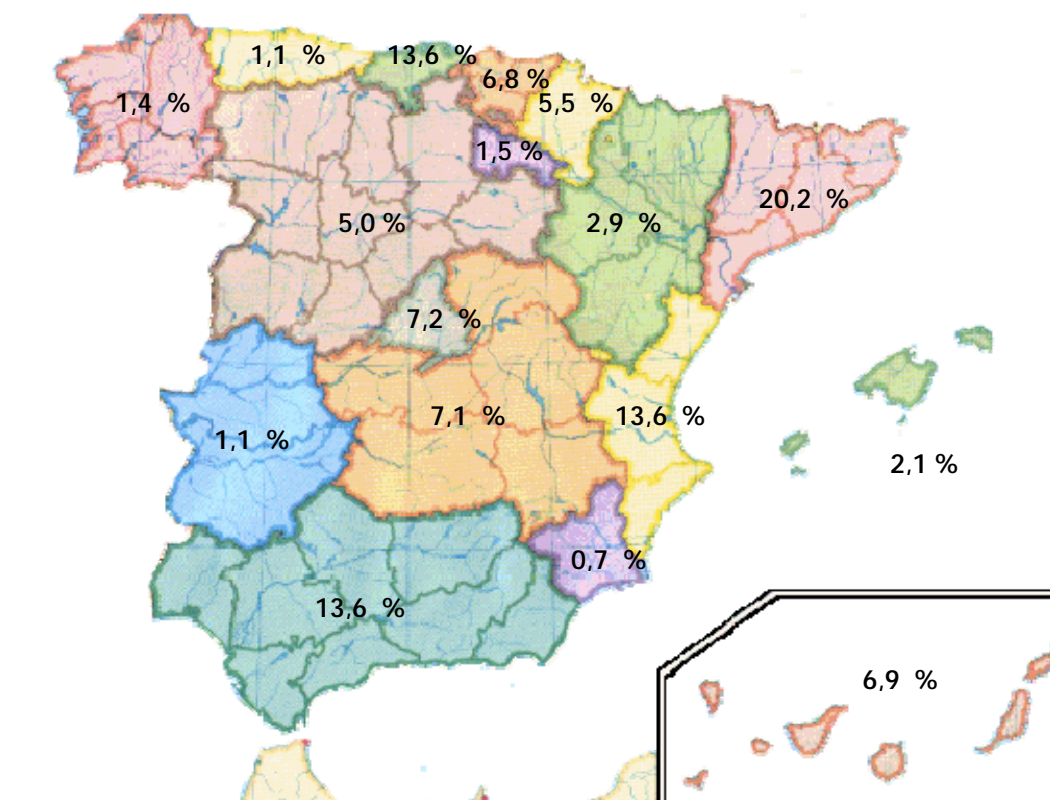
En el periodo de 20 años comprendido entre el 1 de enero de 1983 y el 30 de septiembre de 2003, se comunicaron en España un total de 5.425 notificaciones de AADV, en las que estaban implicadas 6.946 vacunas, que supone una media de 1,15 vacunas por notificación y 10.399 AADV, y se traduce en una media de 1,91 AADV por notificación.

En la Tabla 39 se refleja el número de notificaciones tramitadas por cada uno de los centros que constituyen el SEFV. Esta información se completa con la Figura 12, en la que se especifican en forma de porcentaje, el peso de cada Centro Regional en la recogida y análisis de la información reflejada en las notificaciones.

*Tabla 39. Centros que tramitaron la notificación de AADV (1983-2003)*

<i>Centros</i>	<i>Frecuencia</i>
Cataluña	1.095
Andalucía	739
Comunidad Valenciana	737
Madrid	392
Castilla La Mancha	385
Baleares	375
País Vasco	369
Navarra	296
Castilla-León	273
Aragón	159
Canarias	114
Centro Coordinador	111
La Rioja	81
Galicia	75
Cantabria	65
Asturias	62
Extremadura	59
Murcia	38
<b>Total</b>	<b>5.425</b>

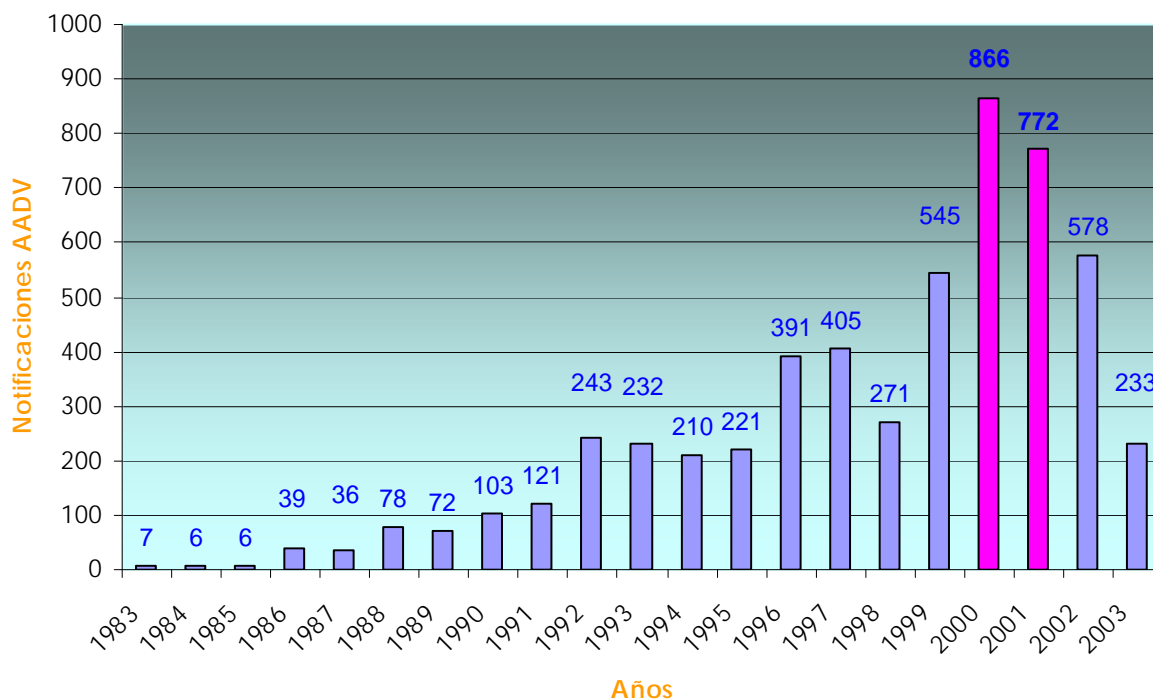
Figura 12. Distribución Geográfica de la tramitación de AADV (1983-2003)



## 1.2. Distribución temporal de las notificaciones en el territorio español

Tal y como queda de manifiesto en la Figura 13, la notificación de AADV era prácticamente inexistente hasta el año 1990, fecha en la cual por primera vez, la comunicación de AADV supera el centenar. A partir del año 1998, con la creación de los Centros Regionales de Asturias y Baleares<sup>277</sup>, se pusieron en funcionamiento el total de Centros pertenecientes al SEFV, alcanzándose en dichas fechas un índice de notificación superior a los dos centenares. Los máximos picos de notificación se produjeron en los años 2000 y 2001, alcanzándose cifras de 866 y 772 notificaciones respectivamente. La media de comunicación de AADV se situó en 246,6 notificaciones/año.

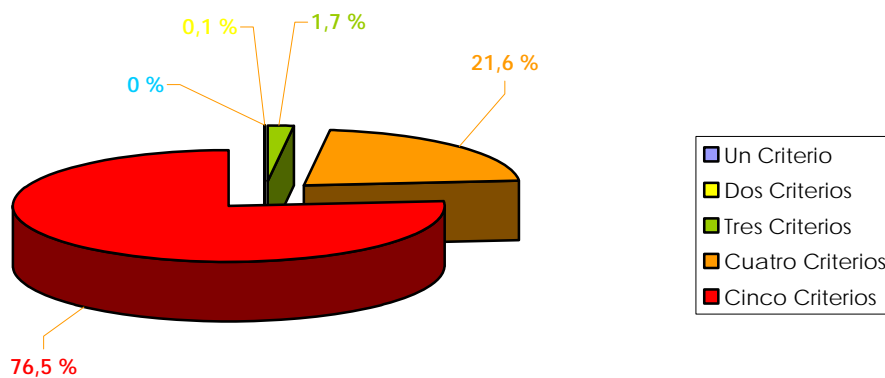
Figura 13. Evolución de las notificaciones de AADV (1983-2003)



**1.3. Calidad de la información de las notificaciones incorporadas en FEDRA**

El 76,5 % de las 5.425 notificaciones introducidas en FEDRA durante las dos décadas que abarca el estudio contienen información en los 5 campos analizados, tal y como se especificó en el apartado de Población y Métodos, cumpliendo todos los criterios de calidad tal y como se refleja en la Figura 14. Nótese por otra parte, que no existen notificaciones en las que los 5 campos analizados estén vacíos.

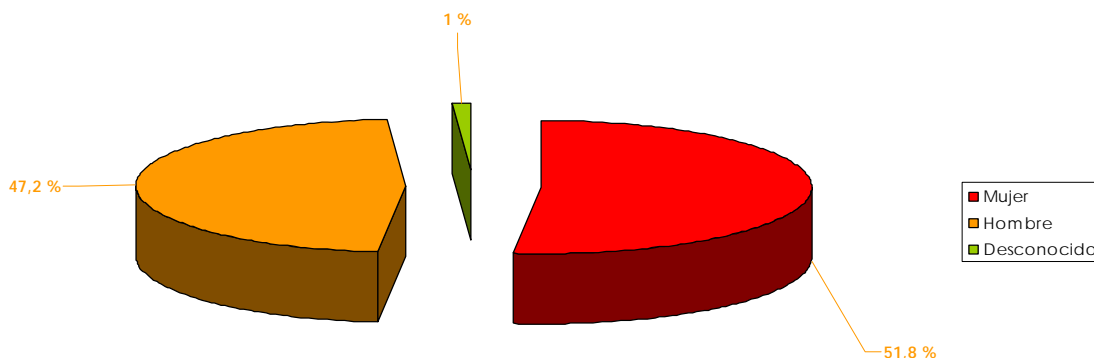
Figura 14. Calidad de la información en las notificaciones incorporadas en FEDRA



**1.4. Características de los pacientes que se incluyen en las notificaciones según edad y sexo**

Los datos de los pacientes nos indican que en un 51,8 % de los casos se trataban de AADV sufridos por mujeres y un 47,2 % por hombres (Figura 15). Un 1 % de las notificaciones no contenía información relativa al sexo del paciente.

Figura 15. Distribución por sexos de las notificaciones (1983-2003)



En la Tabla 40 se observa la distribución de la población según edad. El 58,20 % (3.159/5.425) del total de notificaciones de AADV comunicadas en España se produjeron en el intervalo de edad que abarca desde el nacimiento hasta los 14 años. La media de edad de los sujetos que sufrieron AADV en este intervalo de edad fue de 5 años (DT: 5,31) y la mediana 1,7 años.

Tabla 40. Distribución de las notificaciones según los distintos grupos de edad (1983-2003)

Grupos de Edad	Nº Absoluto	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 2 meses	143	2,63 %	2,63 %
2-3 meses	347	6,39 %	9,02 %
4-5 meses	324	5,97 %	14,99 %
6-14 meses	691	12,73 %	27,72 %
15-17 meses	102	1,88 %	29,60 %
18-47 meses	414	7,63 %	37,23 %
4-10 años	599	11,04 %	48,27 %
11-14 años	539	9,93 %	58,20 %
15-19 años	505	9,30 %	67,50 %
20-25 años	99	1,82 %	69,32 %
26-64 años	1.202	22,20 %	91,52 %
≥ 65 años	434	8,00 %	99,52 %
Desconocido	26	0,48 %	100
<b>Total</b>	<b>5.425</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

Por último, el mayor número de notificaciones de AADV en menores de 15 años se produjo en hombres (52,52 %), mientras que en mayores de 15 años el porcentaje de notificación fue más alto en mujeres (61,58 %). Los resultados son desglosados en la Tabla 41.

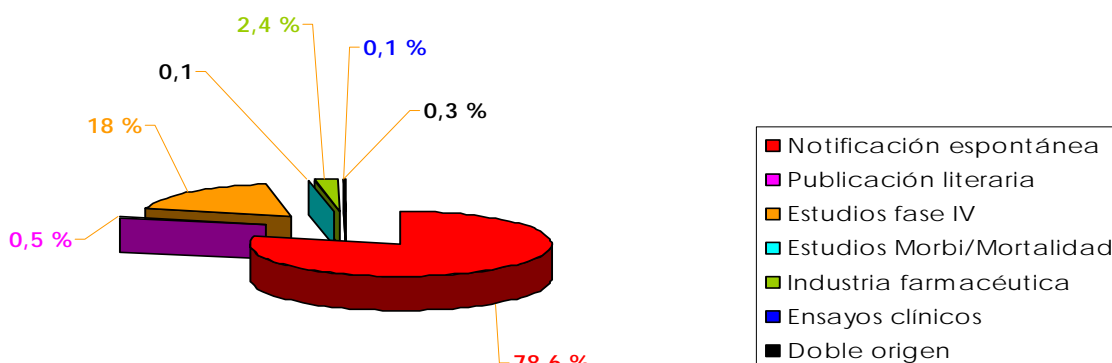
Tabla 41. Relación sexo/edad de los pacientes incluidos en las notificaciones de AADV

	< 15 años		≥ 15 años		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo del paciente</b>						
Mujer	1.659	47,48 %	1.140	61,58 %	2.799	52,36 %
Hombre	1.835	52,52 %	711	38,42 %	2.546	47,64 %
<b>Total</b>	<b>3.494</b>	<b>100 %</b>	<b>1.851</b>	<b>100 %</b>	<b>5.345</b>	<b>100 %</b>
Notificaciones sin datos de sexo/edad					<b>80</b>	<b>1,47 %</b>

1.5. Fuente de la notificación. Profesional sanitario notificador

Del total de las notificaciones recibidas durante este periodo de casi 20 años, 4.264 fueron comunicadas a través de los formularios tipo "Tarjeta Amarilla" (78,6 %), siguiéndole en importancia los datos de seguridad obtenidos en los estudios de fase IV. La Figura 16 refleja con exactitud la distribución de frecuencias según el origen de la notificación.

Figura 16. Porcentaje de notificaciones según su origen (1983-2003)



El 88,11 % (4.780/5.425) de las notificaciones tuvieron origen extrahospitalario, mientras que 605/5.425 fueron intrahospitalarias, lo que supuso un 11,15 % del total. Solamente en 0,73 % de las notificaciones (40/5.425) no existía información relativa al origen de las mismas. Asimismo, FEDRA proporciona información a cerca del origen asistencial de los notificadores que generan las comunicaciones de AADV (Tabla 42).

Tabla 42. Origen asistencial de los profesionales notificadores al SEFV

<i>Profesionales sanitarios</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Médico general	2.772	51,09 %
Médico especialista	1.229	22,66 %
ATS/DUE	927	17,09 %
Farmacéutico	306	5,65 %
Otros	57	1,06 %
Consumidores	4	0,07 %
Estomatólogo/odontólogo	2	0,03 %
Desconocidos	128	2,35 %
<b>Total</b>	<b>5.425</b>	<b>100 %</b>

#### 1.6. Secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV

Como era de esperar, en un 98,9 % (5.367/5.425) de las notificaciones, la administración de la vacuna se produjo antes de la aparición del acontecimiento adverso descrito, siendo la secuencia temporal compatible con el mecanismo de acción de la vacuna y/o con el proceso fisiopatológico del AADV. En un 0,8 % (46/5.425) de los AADV notificados, la administración de la vacuna se produjo antes de la aparición de dicha reacción adversa, pero ésta es incompatible con el mecanismo de acción de la vacuna y/o con el proceso fisiopatológico.

Únicamente en 3/5.425 notificaciones (0,05 %), no existió secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y el proceso fisiopatológico.

Por último, solo en 9 de las 5.425 notificaciones (0,16 %), no existió información suficiente para discernir la secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV.

#### 1.7. Conocimiento previo del AADV notificado y posibles causas alternativas

En los datos recogidos en España durante las casi dos décadas que abarca el estudio, en 4.804/5.425 notificaciones (88,55 %) se conocía la relación causal entre la administración de la vacuna y la RAM a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico de la vacuna sospechosa. En 275/5.425

notificaciones (5,06 %), la relación causal se conocía a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente con el mecanismo de acción de la vacuna. La relación entre la administración de la vacuna y la reacción era desconocida en 344/5.425 notificaciones, lo que supuso un 6,34 % de las comunicaciones de AADV a estudio. Sólo en 2/5.425 notificaciones (0,04 %) la relación entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV era completamente desconocida.

Respecto a la existencia de causas alternativas diferentes a la administración de la vacuna, que pudieran explicar la aparición del AADV, solamente en 71/5.425 notificaciones, la explicación alternativa poseía más verosimilitud que la administración de la vacuna. En 157/5.425 notificaciones, la posible relación causal del AADV con la enfermedad de base o con la medicación tomada de manera concomitante, presenta una verosimilitud parecida o menor, a la relación causal entre el AADV y la administración de la vacuna. En la mayoría de los casos (4.748/5.425 notificaciones) y con los datos disponibles, no se encuentra una explicación alternativa al AADV que no sea la administración de la propia vacuna. No existió información suficiente en la notificación para poder evaluar la relación causal en sólo el 8,27 % de los casos (449/5.425 notificaciones).

### **1.8. Desenlace, demanda asistencial y tratamiento del AADV**

La información relativa al desenlace de los AADV nos muestra como afortunadamente en 4.293/5.425 notificaciones (79,14 %), se refieren a la recuperación sin la existencia de secuelas posteriores, mientras que en un 5,97 % de los casos (323/5.425) todavía no se había recuperado y en 39/5.425 notificaciones (0,72 %), el paciente se recuperó con secuelas como consecuencia del AADV. Así mismo, el desenlace del AADV fue mortal en 34/5.425 notificaciones (0,63 %). Por último, en 735/5.425 notificaciones (13,54 %), no existía en la notificación información relativa al desenlace del AADV.

Únicamente existe información relativa a la demanda asistencial tras el AADV en el 33,10 % de las notificaciones (1.796/5.425), mientras que el 66,90 % restante fue clasificado por FEDRA dentro del apartado "Desconocido" (Figura 17).

FEDRA proporciona también información relativa a los tratamientos administrados tras la aparición del AADV, y en un 80,81 % de las notificaciones (4.384/5.425), se desconocía el tipo de tratamiento empleado o no existía información al respecto. Solo en el 19,18 % (1.041/5.425 notificaciones) se cumplimentó la información relativa a este aspecto. Desglosando el tipo de tratamientos empleados, observamos que en la mayor parte de los casos fue empleada la terapia farmacológica (82,90 %, 863/1.041 notificaciones), tal como se puede observar en la Tabla 43.

Figura 17. Demanda asistencial tras el AADV.

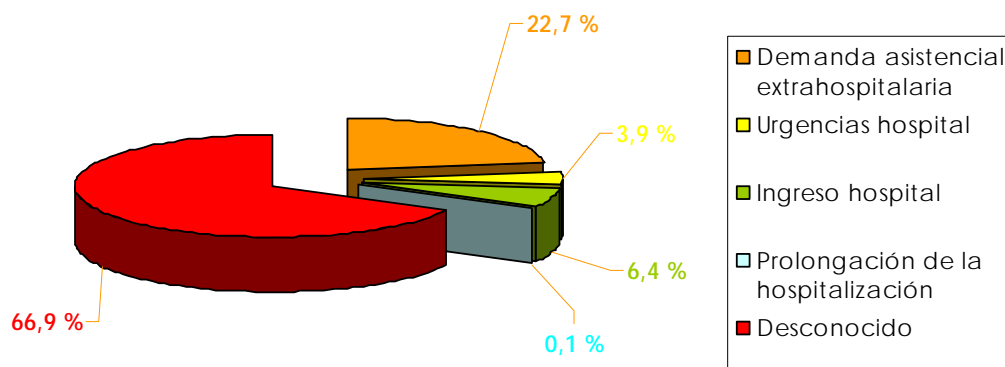


Tabla 43. Tratamiento de los AADV detectados

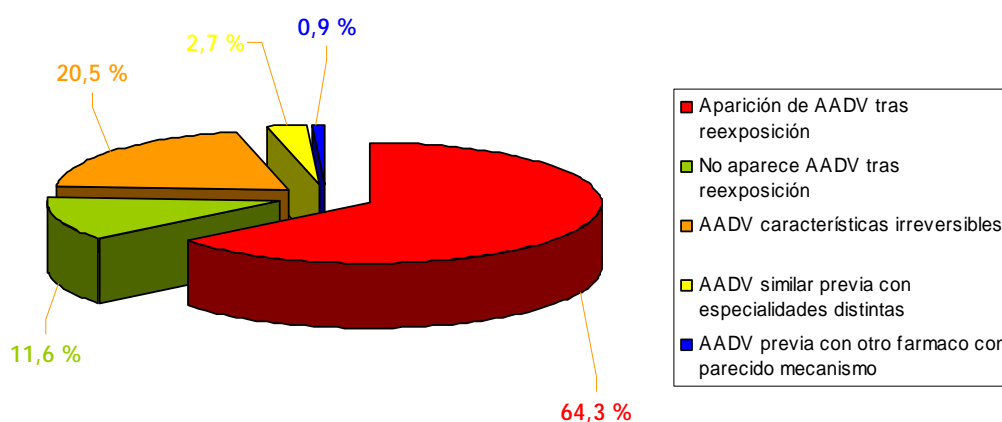
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Tratamiento farmacológico	863	15,90 %	82,90 %
Tratamiento higiénico dietético	143	2,63 %	13,73 %
Quirúrgico	19	0,35 %	1,83 %
Terapia física	9	0,16 %	0,87 %
Terapia invasiva no quirúrgica	6	0,11 %	0,58 %
Transfusión	1	0,01 %	0,09 %
Desconocidos y perdidos por el sistema	4.384	80,84 %	
<b>Total</b>	<b>5.425</b>	<b>100 %</b>	

### 1.9. Evaluación de la retirada/reexposición de la vacuna

En el 85,38 % de las notificaciones (4.632/5425), se indicaba que el AADV mejoraba tras la retirada de la vacuna, mientras que no existió mejora alguna e incluso el efecto fue irreversible en un 1,88 % de los casos (102/5.425 notificaciones). El número de notificaciones en las que no existió información relativa al efecto de la retirada de la vacuna ascendió a 691, lo que supuso un 12,73 %.

En la mayor parte de las notificaciones de AADV que fueron analizadas en FEDRA 5.201/5.425 (95,87 %), no hubo reexposición a la vacuna sospechosa de haber producido el AADV, y sólo en el 4,12 % (224/5.425) la información indicaba que esta se había producido. Dentro de este grupo los resultados son los indicados en la Figura 18.

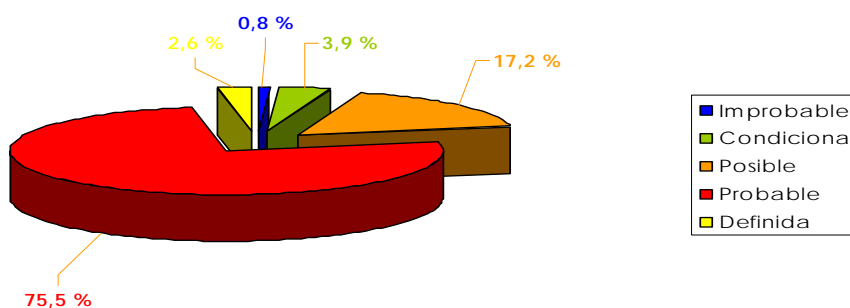
Figura 18. Efecto de la reexposición a la vacuna sospechosa



### 1.10. Evaluación de la Categoría de Probabilidad generada por FEDRA

Como indicábamos en el Capítulo de Población y Métodos, FEDRA genera automáticamente una categoría de Probabilidad que determina la posible relación entre el acontecimiento adverso y la administración de la vacuna. Los resultados generados por la Base de Datos en éste campo son reflejados en la Figura 19, en la que es de resaltar que 78,11 % de las notificaciones (4.238/5.425) fueron clasificadas en las categorías "Probable" y Definida".

Figura 19. Evaluación de la Probabilidad en FEDRA (1983-2001)



## 2. Estudio de los AADV en España en el periodo 1983-2003

### 2.1. Distribución de las notificaciones según el número de AADV que contengan

Cada una de las notificaciones que llegan al SEFV y son procesadas e introducidas en FEDRA, pueden describir más de un AADV, ya que la administración de la vacuna puede estar asociada temporalmente a la aparición de más de un síntoma, y cada uno de ellos se describe como un AADV, y así se introduce en la base de datos. La Tabla 44 describe la distribución de las notificaciones según el número de AADV que contienen.

Tabla 44. Distribución de notificaciones según el número de AADV que contienen (1983-2003)

Número de AADV por notificación	N	%
1 AADV	2.508	46,23 %
2 AADV	1.599	29,47 %
3 AADV	845	15,58%
4 AADV	299	5,51 %
5 AADV	115	2,12 %
6 AADV	37	0,68 %
7 AADV	13	0,25 %
8 AADV	7	0,12 %
9 AADV	2	0,04 %
<b>Total</b>	<b>5.425</b>	<b>100 %</b>

### 2.2. Clasificación anatómica de los AADV notificados en el periodo de estudio

Las 5.425 notificaciones evaluadas en este estudio observacional, contienen un total de 10.399 AADV y pueden ser clasificadas en 30 grupos diferentes según los distintos órganos o sistemas corporales, siguiendo los criterios establecidos por WHO-ART. Los resultados de esta clasificación anatómica son descritos en la Tabla 45.

Tabla 45. Clasificación anatómica de los AADV de FEDRA en España (1983-2001)

<i>Órganos/sistemas (Código WHO-ART)</i>	<i>AADV</i>	<i>Porcentaje</i>
Reacciones en la zona de aplicación (1820)	3.213	30,90 %
Trastornos generales (1810)	2.872	27,62 %
Piel y anejos (100)	1.165	11,2 %
Sistema nervioso central y periférico (410)	835	8,03 %
Alteraciones gastrointestinales (600)	501	4,82 %
Aparato respiratorio (1100)	410	3,94 %
Sistema músculo esquelético (200)	264	2,54 %
Psiquiatría (500)	233	2,24 %
Alteraciones de leucocitos y Sistema reticulo endotelial (1220)	162	1,58 %
Sistema nervioso autónomo (420)	122	1,17 %
Alteraciones del sistema de defensa (1830)	122	1,17 %
Trastornos cardiovasculares generales (1010)	91	0,87 %
Trastornos de la visión (431)	66	0,64 %
Alteraciones de las plaquetas (1230)	66	0,64 %
Trastornos vasculares extracardiacos (1040)	49	0,48 %
Hígados y vías biliares (700)	41	0,39 %
Nutrición y metabolismo (800)	41	0,39 %
Aparato urinario (1300)	39	0,38 %
Sistema endocrino (900)	25	0,24 %
Trastornos del ritmo cardiaco (1030)	21	0,20 %
Trastornos del colágeno (300)	13	0,12 %
Alteraciones del neonato (1600)	12	0,11 %
Alteraciones de los hematíes (1210)	11	0,10 %
Trastornos de la audición (432)	5	0,05 %
Alteraciones mio-, endo-, pericardio, válvulas (1020)	5	0,05 %
Trastornos reproductivos de la mujer (1420)	5	0,05 %
Trastornos del feto (1500)	5	0,05 %
Trastornos reproductivos del hombre (1410)	3	0,03 %
Neoplasias (1700)	1	0,00 %*
Trastornos de otros órganos sensitivos (433)	1	0,00 %*
	<b>Total:</b>	<b>10.399</b>
		<b>100 %</b>

\*Porcentaje menor de 0,01

### 2.3. Distribución de los AADV notificados según los diferentes grupos de edad

En primer lugar, estableceremos la distribución del total de 10.399 AADV en los distintos grupos de edad establecidos (Tabla 46) para posteriormente, ir desglosando los AADV más frecuentes en cada uno de los diferentes grupos de edad.

Tabla 46. Distribución de AADV en los diferentes grupos de edad (1983-2003)

Grupos de Edad	Nº Absoluto	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 2 meses	253	2,43 %	2,43 %
2-3 meses	674	6,48 %	8,91 %
4-5 meses	639	6,14 %	15,05 %
6-14 meses	1.259	12,11 %	27,16 %
15-17 meses	189	1,82 %	28,98 %
18-47 meses	668	6,42 %	35,40 %
4-10 años	972	9,35 %	44,75 %
11-14 años	1.223	11,76 %	56,51 %
15-19 años	1.049	10,08 %	66,59 %
20-25 años	219	2,10 %	68,69 %
26-65 años	2.418	23,26 %	91,95 %
≥ 65 años	789	7,60 %	99,55 %
Desconocido	47	0,45 %	
<b>Total</b>	<b>10.399</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

#### 2.3.1. Grupo de edad: < 2 meses

Los AADV más comunes en los menores de 2 meses, tal y como se describe en la Tabla 47 son los que se produjeron en el lugar de aplicación, incluyendo dolor, inflamación, edema y absceso entre otros, y supusieron un 33,99 % de los casos (86/253 notificaciones).

Tabla 47. Distribución de los AADV en el grupo de edad < 2 meses (1983-2003)

AADV	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Reacciones en el lugar de aplicación	86	33,99 %	33,99 %
Fiebre	37	14,62 %	48,61 %
Vómito	10	3,95 %	52,56 %
Rash eritematoso	6	2,37 %	54,93 %
Urticaria	4	1,58 %	56,51 %
Malestar general	3	1,18 %	57,69 %
Rash	3	1,18 %	58,87 %
Síncope	3	1,18 %	60,05 %
Convulsiones	2	0,79 %	60,84 %
Otros	99	39,16 %	
<b>Total</b>	<b>253</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

### 2.3.2. Grupo de edad: 2-3 meses

La distribución de los AADV en éste grupo de edad se describen en la Tabla 48, siendo las reacciones en el lugar de aplicación y la fiebre, al igual que lo que vimos en el apartado anterior, las complicaciones vacunales más frecuentes, suponiendo un 42,43 % del total, 286/674 casos.

Tabla 48. Distribución de los AADV en el grupo de edad 2-3 meses (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	164	24,33 %	24,33 %
Fiebre	122	18,10 %	42,43 %
Llanto anormal	57	8,46 %	50,89 %
Hipotonía	29	4,30 %	55,19 %
Cianosis	23	3,41 %	58,60 %
Palidez	21	3,11 %	61,71 %
Nerviosismo	20	2,97 %	64,68 %
Sincope	20	2,97 %	67,65 %
Rash eritematoso	19	2,81 %	70,46 %
Convulsiones	12	1,80 %	72,26 %
Otros	187	27,74 %	
<b>Total</b>	<b>674</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

### 2.3.3 Grupo de edad: 4-5 meses

Más de 50 % (331/639) de los AADV que fueron comunicados en este rango de edad consistieron una vez más, en reacciones en el lugar de aplicación tales como la inflamación y el dolor, y reacciones sistémicas como la fiebre. Los AADV que le siguen en importancia según su frecuencia absoluta se resumen en la Tabla 49.

Tabla 49. Distribución de los AADV en el grupo de edad 2-3 meses (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	184	28,79 %	28,79 %
Fiebre	147	23,00 %	51,79 %
Llanto anormal	49	7,66 %	59,45 %
Nerviosismo	22	3,44 %	62,89 %
Rash eritematoso	18	2,81 %	65,70 %
Vómitos	14	2,19 %	67,89 %
Alteraciones en la piel	13	2,04 %	69,93 %
Hipotonía	12	1,88 %	71,81 %
Cianosis	11	1,73 %	73,54 %
Palidez	9	1,42 %	74,96 %
Otros	160	25,04 %	
<b>Total</b>	<b>639</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2.3.4. Grupo de edad: 6-14 meses

En este rango de edad, la fiebre fue el AADV comunicado con mayor frecuencia, seguido de cerca por las reacciones en el lugar de aplicación. Este tipo de complicaciones tal y como se indica en la Tabla 50, representaron un 44,23 % de los AADV notificados, 557/1259 casos. Obsérvese también la importancia en frecuencia que tienen los distintos tipos de Rash en este rango de edad.

Tabla 50. Distribución de los AADV en el grupo de edad 6-14 meses (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Fiebre	289	22,95 %	22,95 %
Reacciones en el lugar de aplicación	268	21,28 %	44,23 %
Rash eritematoso	68	5,40 %	49,63 %
Vómitos	44	3,49 %	53,12 %
Rash	41	3,25 %	56,37 %
Llanto anormal	32	2,55 %	58,92 %
Nerviosismo	32	2,55 %	61,47 %
Convulsiones	30	2,39 %	63,86 %
Rash maculo popular	26	2,07 %	65,93 %
Urticaria	25	1,99 %	67,92 %
Otros	404	32,08 %	
<b>Total</b>	<b>1.259</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2.3.5. Grupo de edad: 15-17 meses

En el rango de edad que va desde los 15 a los 17 meses, la fiebre supone el 26,98 % del total del AADV notificados, 51/189 AADV. Le siguen en importancia diversos tipos de Rash, que tuvieron una frecuencia del 19,57 % sobre el total, 37/189 AADV. Los resultados obtenidos se desglosan en la Tabla 51.

Tabla 51. Distribución de los AADV en el grupo de edad 15-17 meses (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Fiebre	51	27,00 %	27,00 %
Rash eritematoso	14	7,41 %	34,41 %
Rash	13	6,88 %	41,29 %
Reacciones en el lugar de aplicación	12	6,35 %	47,64 %
Rash Maculo-Papular	10	5,29 %	52,93 %
Urticaria	6	3,17 %	56,10 %
Convulsiones	4	2,12 %	58,22 %
Convulsiones febriles	4	2,12 %	60,34 %
Linfadenopatía	4	2,12 %	62,46 %
Púrpura trombocitopénica	4	2,12 %	64,58 %
Otros	67	35,42 %	
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

### 2.3.6. Grupo de edad: 18-47 meses

Las reacciones en el lugar de aplicación y la fiebre fueron las AADV que con más frecuencia fueron comunicadas en este grupo de edad, suponiendo casi el 57 % del total notificado, 380/668 casos, tal y como queda patente en la Tabla 52.

Tabla 52. Distribución de los AADV en el grupo de edad 18-47 meses (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	251	37,57 %	37,57 %
Fiebre	129	19,31 %	56,88 %
Rash eritematoso	26	3,92 %	60,80 %
Vómitos	21	3,14 %	63,94 %
Urticaria	17	2,54 %	66,48 %
Convulsiones	11	1,65 %	68,13 %
Linfadenopatía	11	1,65 %	69,78 %
Diarrea	9	1,35 %	71,13 %
Rash maculo-papular	8	1,20 %	72,33 %
Edema	7	1,05 %	73,38 %
Otros	178	26,62 %	
<b>Total</b>	<b>668</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

### 2.3.7. Grupo de edad: 4-10 años

Los resultados de la búsqueda de AADV en pacientes de 4 a 10 años quedan reflejados en la Tabla 53. Destacan las reacciones en el lugar de aplicación, la fiebre y dolor de cabeza como complicaciones vacunales más frecuentes, suponiendo un 53,29 % de los casos, 518/972 casos.

Tabla 53. Distribución de los AADV en el grupo de edad 4-10 años (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	359	36,93 %	36,93 %
Fiebre	120	12,34 %	49,27 %
Dolor de cabeza	39	4,01 %	53,28 %
Rash eritematoso	33	3,39 %	56,67 %
Urticaria	29	2,98 %	59,65 %
Vómitos	24	2,46 %	62,11 %
Síncope	22	2,27 %	64,38 %
Linfadenopatía	19	1,96 %	66,34 %
Prurito	17	1,75 %	68,09 %
Convulsiones	14	1,45 %	69,54 %
Otros	296	30,46 %	
<b>Total</b>	<b>972</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2.3.8. Grupo de edad: 11-14 años

En relación a su frecuencia, los AADV más importantes fueron las reacciones en el lugar de aplicación y trastornos de tipo general como fiebre, dolor de cabeza, mareo y vómitos, que supusieron un 60,42 % del total de AADV (739/1223 casos) comunicados en este rango etario, tal y como desglosamos en la Tabla 54.

Tabla 54. Distribución de los AADV en el grupo de edad 11-14 años (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	337	27,55 %	27,55 %
Fiebre	164	13,40 %	40,95 %
Dolor de cabeza	140	11,44 %	52,39 %
Mareo	63	5,15 %	57,54 %
Vómitos	35	2,86 %	60,40 %
Somnolencia	34	2,78 %	63,18 %
Rash eritematoso	31	2,54 %	65,72 %
Nauseas	27	2,21 %	67,93 %
Dolor abdominal	26	2,13 %	70,06 %
Mialgia	25	2,05 %	72,11 %
Otros	341	27,89 %	
<b>Total</b>	<b>1.223</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2.3.9. Grupo de edad: 15-19 años

Las reacciones en el lugar de aplicación y trastornos sistémicos, fundamentalmente fiebre, dolores de cabeza, mareos y malestar general, constituyen la mayor parte de los AADV notificados en este rango de edad (66,53 %, 698/1.049 casos), tal y como se describe en la Tabla 55.

Tabla 55. Distribución de los AADV en el grupo de edad 15-19 años (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	356	33,93 %	33,93 %
Fiebre	217	20,69 %	54,62 %
Dolor de cabeza	79	7,53 %	62,15 %
Malestar general	46	4,38 %	66,53 %
Mareo	40	3,81 %	70,34 %
Linfadenopatía	24	2,28 %	72,62 %
Rash eritematoso	17	1,62 %	74,24 %
Urticaria	16	1,53 %	75,77 %
Prurito	12	1,15 %	76,92 %
Parestesia	11	1,05 %	77,97 %
Otros	231	22,03 %	
<b>Total</b>	<b>1.049</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2.3.10. Grupo de edad: 20-25 años

La Tabla 56 describe los AADV más frecuente entre los 20 y los 25 años, intervalo en el que las reacciones en el lugar de aplicación supusieron casi el 30 % de las 219 comunicadas, tendencia que hemos ido observando en la mayoría de los grupos etarios anteriores.

Tabla 56. Distribución de los AADV en el grupo de edad 20-25 años (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	64	29,22 %	29,22 %
Fiebre	32	14,61 %	43,83 %
Prurito	13	5,93 %	49,76 %
Malestar general	9	4,11 %	53,87 %
Dolor de cabeza	7	3,20 %	57,07 %
Rash eritematoso	7	3,20 %	60,27 %
Vómitos	7	3,20 %	63,47 %
Linfadenopatía	6	2,74 %	66,21 %
Rash	5	2,28 %	68,49 %
Nausea	4	1,83 %	70,32 %
Otros	65	29,68 %	
<b>Total</b>	<b>219</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2.3.11. Grupo de edad: 26-65 años

Es este rango de edad se comunicaron un total de 2.418 AADV. Las reacciones adversas en el lugar de aplicación y la fiebre fueron las complicaciones que se asociaron a la administración de vacunas más frecuentemente, casi un 46,90 %, 1.134/2.418 casos (Tabla 57). Resalta la existencia, dentro de los 10 AADV más frecuentes, de AA que afectan al sistema músculo esquelético, mialgia y artralgia (3,80 %, 92/2.418 casos).

Tabla 57. Distribución de los AADV en el grupo de edad 26-65 años (1983-2003)

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	848	35,07 %	35,07 %
Fiebre	286	11,82 %	46,89 %
Malestar general	86	3,56 %	50,45 %
Rash eritematoso	79	3,27 %	53,72 %
Prurito	75	3,10 %	56,82 %
Dolor de cabeza	54	2,23 %	59,05 %
Mialgia	51	2,11 %	61,16 %
Artralgia	41	1,70 %	62,86 %
Astenia	35	1,45 %	64,31 %
Linfadenopatía	35	1,45 %	65,76 %
Otros	828	34,24 %	
<b>Total</b>	<b>2.418</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

2.3.12. Grupo de edad: >65 años

En aquellos individuos con una edad superior a los 65 años se comunicaron un total de 789 AADV de los cuales, el 21,80 % se trataron de dolor, edema e inflamación en el lugar de aplicación de la vacuna. De nuevo le siguió en importancia la fiebre, con un 9 % del total notificado en este grupo etario, tal y como se refleja en la Tabla 58. Destaca también el hecho de que aparezca sintomatología respiratoria como la tos, síntomas gripales, disnea y neumonía dentro de los AA más frecuentes.

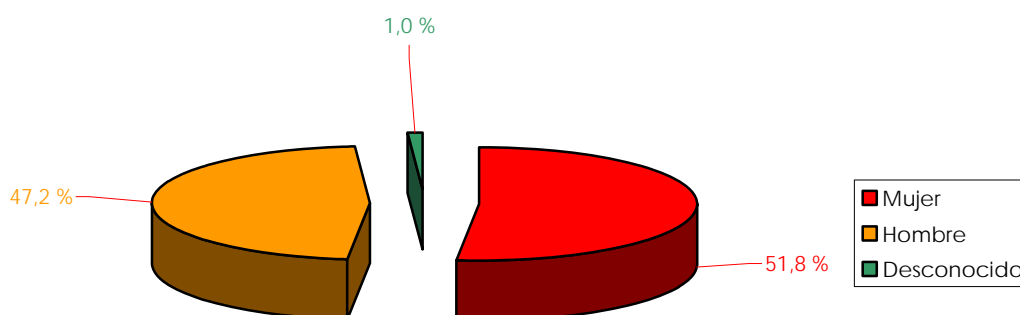
Tabla 58. Distribución de los AADV en el grupo de edad > 65 años (1983-2003)

AADV	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Reacciones en el lugar de aplicación	172	21,80 %	21,80 %
Fiebre	71	9,00 %	30,80 %
Malestar general	31	3,92 %	34,7 %
Sintomas gripales	24	3,04 %	37,7 %
Tos	22	2,79 %	40,5%
Empeoramiento de la condición general	21	2,66 %	43,2 %
Prurito	20	2,53 %	45,7 %
Urticaria	18	2,28 %	48,0 %
Rash eritematoso	17	2,15 %	50,2 %
Disnea	15	1,90 %	52,1 %
Neumonía	15	1,90 %	54,0 %
Otros	363	46,00 %	
<b>Total</b>	<b>789</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

2.4. Distribución de los AADV según el sexo de los pacientes

Tal y como indicamos al principio del capítulo de resultados, en el periodo de casi 20 años que abarca el estudio se notificaron 10.399 AADV, cuya distribución según sexo se indica en la Figura 20. Obsérvese que el número de AADV en los que no consta esta información es muy pequeña, únicamente 120 /10.399 AADV.

Figura 20. Distribución de AADV por sexo (1983-2003)



La Tabla 59 desglosa los 4.837 AADV en los que el sujeto implicado fue un hombre. El único criterio empleado a la hora de incluir los AADV en la Tabla, a parte del sexo, ha sido su frecuencia, ya que en apartados posteriores, los AADV se analizarán según otros criterios como la gravedad o la importancia clínica. Las reacciones en el lugar de aplicación supusieron el 28,15% (1.372/4.873) de los AADV .

Tabla 59. AADV notificados en hombres periodo 1983-2003

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	1.372	28,15 %	28,15 %
Fiebre	830	17,03 %	45,18 %
Rash eritematoso	153	3,14 %	48,32 %
Dolor de cabeza	151	3,09 %	51,41 %
Malestar general	104	2,13 %	53,54 %
Vómitos	88	1,80 %	55,34 %
Urticaria	85	1,74 %	57,08 %
Llanto anormal	81	1,66 %	58,74 %
Rash	72	1,48 %	60,22 %
Prurito	66	1,35 %	61,57 %
Mareo	59	1,21 %	62,78 %
Linfadenopatía	56	1,14 %	63,92 %
Mialgia	55	1,12 %	65,04 %
Síncope	53	1,08 %	66,12 %
Rash máculo-papular	52	1,06 %	67,18 %
Astenia	50	1,03 %	68,21 %
Nerviosismo	48	0,98 %	69,19 %
Somnolencia	42	0,87 %	70,06 %
Diarrea	40	0,83 %	70,89 %
Artralgia	36	0,73 %	71,62 %
Convulsiones	35	0,72 %	72,34 %
Hipotonía	34	0,71 %	73,05 %
Tos	33	0,68 %	73,73 %
Broncoespasmo	32	0,65 %	74,38 %
Angioedema	30	0,62 %	75,00 %
Edema	30	0,62 %	75,62 %
Nauseas	29	0,60 %	76,22 %
Palidez	29	0,60 %	76,82 %
Dolor abdominal	28	0,58 %	77,44 %
Disnea	28	0,58 %	77,98 %
Síntomas de gripe	28	0,58 %	78,56 %
Condición basal agravada	27	0,56 %	79,12 %
Otros	1.017	20,88 %	
<b>Total</b>	<b>4.873</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

La Tabla 60 describe aquellos AADV que se produjeron en el sexo femenino. Al igual que lo observado en hombres, los AADV más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de aplicación tales como el dolor, edema, inflamación etc, y supusieron un 32,55 % de las 5.406 notificadas.

Tabla 60. AADV notificados en mujeres periodo 1983-2003

<i>AADV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Reacciones en el lugar de aplicación	1.760	32,55 %	32,55 %
Fiebre	824	15,24 %	47,79 %
Dolor de cabeza	187	3,46 %	51,25 %
Rash eritematoso	179	3,27 %	54,52 %
Malestar general	112	2,07 %	56,59 %
Prurito	103	1,90 %	58,49 %
Urticaria	100	1,84 %	60,33 %
Vómitos	94	1,73 %	62,06 %
Mareo	84	1,55 %	63,61 %
Linfadenopatía	75	1,39 %	65,00 %
Llanto anormal	69	1,28 %	66,28 %
Rash	67	1,24 %	67,52 %
Convulsiones	51	0,94 %	68,46 %
Astenia	49	0,91 %	69,37 %
Diarrea	46	0,85 %	70,22 %
Somnolencia	46	0,85 %	71,07 %
Mialgia	43	0,79 %	71,86 %
Edema	41	0,76 %	72,62 %
Rash maculo-papular	41	0,76 %	73,38 %
Nerviosismo	39	0,72 %	74,10 %
Artralgia	38	0,70 %	74,80 %
Nauseas	36	0,66 %	75,46 %
Sincope	35	0,65 %	76,11 %
Parestesias	34	0,64 %	76,75 %
Broncoespasmo	31	0,58 %	77,33 %
Cianosis	31	0,58 %	77,91 %
Rigidez	31	0,57 %	78,48 %
Sintomas gripales	30	0,56 %	79,04 %
Alteraciones en la piel	30	0,56 %	79,60 %
Dolor abdominal	28	0,53 %	80,13 %
Hipotonía	28	0,53 %	80,66 %
Tos	27	0,51 %	81,17 %
Otros	1.017	18,83 %	
<b>Total</b>	<b>5.406</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

La Tabla 61, relaciona los AADV comunicados tras la administración de los preparados vacunales en los distintos grupos etarios en los que clasificamos la población de estudio, y su distribución según sexo. Con el fin de observar si existen diferencias significativas, se han incluido los resultados obtenidos tras la aplicación del Test de la Binomial, frente a los datos de distribución de población proporcionados por el censo de 1991. En color rojo oscuro, aparecen resaltados los resultados en las que las diferencias se mostraron estadísticamente significativas. Según ellos, se observa una mayor reactividad en hombres en la niñez, concretamente en los grupos etarios 6-14 meses y 18-47 meses. Por el contrario, en mujeres se observó una mayor tendencia a sufrir complicaciones asociadas a la vacunación en edad adulta, concretamente entre los 20 y los 60 años.

Tabla 61. AADV en cada grupo de edad y sexo (1983-2003)

	<i>Datos poblacionales (Censo 1991)</i>	<i>AADV notificados (periodo 1983-2003)</i>		<i>p valor</i>
	Porcentajes (Hombre/Mujer)	Frecuencias (Hombre/Mujer)	Porcentajes (Hombre/Mujer)	
< 2 meses	51,0 %/49,0 %	57/70	44,8 %/55,2 %	0,1447
2-3 meses	51,0 %/49,0 %	178/167	51,6 %/48,4 %	0,9277
4-5 meses	51,0 %/49,0 %	158/166	48,7 %/51,3 %	0,3520
6-14 meses	51,0 %/49,0 %	379/303	55,6 %/44,4 %	<b>0,0274</b>
15-17 meses	51,0 %/49,0 %	57/45	55,8 %/44,2 %	0,3651
18-47 meses	51,0 %/49,0 %	275/204	57,4 %/42,6 %	<b>&lt; 0,001</b>
4-10 años	51,0 %/49,0 %	311/314	49,8 %/50,2 %	0,4471
11-14 años	51,0 %/49,0 %	420/390	51,8 %/48,2 %	0,7063
15-19 años	51,0 %/49,0 %	75/69	52,1 %/47,9 %	0,8256
20-29 años	50,0 %/50,0 %	108/146	42,2 %/57,8 %	<b>0,0083</b>
30-39 años	50,0 %/50,0 %	125/223	35,9 %/64,1 %	<b>&lt; 0,001</b>
40-49 años	49,0 %/51,0 %	93/224	29,3 %/70,7 %	<b>&lt; 0,001</b>
50-59 años	48,0 %/52,0 %	94/164	36,4 %/63,6 %	<b>&lt; 0,001</b>
60-69 años	46,0 %/54,0 %	106/156	40,4 %/59,6 %	<b>0,0403</b>
≥ 70 años	39,0 %/61,0 %	110/158	41,1 %/58,9 %	0,4168

## 2.5. Duración de los acontecimientos adversos

La duración media de los AA asociados al menos temporalmente a la vacunación ha sido de 6,3 días (valor mínimo 1 día y máximo 1464). Otro dato de interés fue la moda que se situó en 1 día.

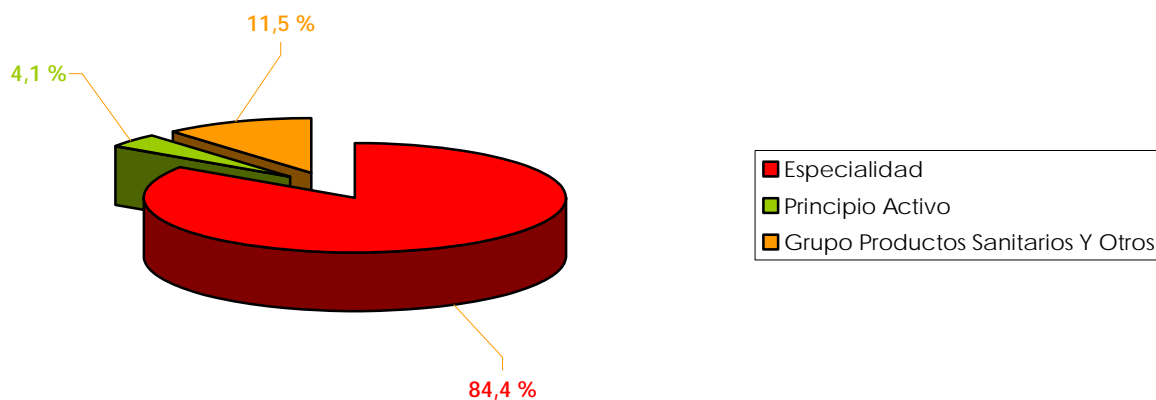
### 3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV notificados

#### 3.1. Frecuencia y forma de notificación

En las 5.425 notificaciones estudiadas, se incluyeron un total de 6.946 vacunas, de las cuales 6.525/6.946 vacunas (93,94 %), fueron clasificadas como sospechosas de ser las responsables de la aparición del AADV, mientras que 405/6.946 vacunas, fueron clasificadas como no relacionadas con la aparición del efecto no deseado. Por último, sólo 16/6.946 fueron sospechosas de producir el AADV por interacción con otros fármacos.

La Figura 21 refleja la forma en que fueron notificadas las vacunas sospechosas de haber producido el AADV, según se hubiera realizado por su nombre comercial y Código Nacional (Especialidad), principio activo o en el caso de que no fueran ninguna de las dos anteriores, si se notificaron dentro del grupo que hace las funciones de "cajón de sastre" llamado "Otros y Productos Sanitarios".

Figura 21. Frecuencia de vacunas notificadas según la forma de comunicación(1983-2003)



El siguiente paso que vamos a realizar es clasificar las notificaciones dependiendo del número de vacunas que contienen (Tabla 62). Tal y como podemos observar, la mayor parte de las notificaciones contuvieron una única vacuna sospechosa de haber producido el AADV (81,5 %).

Tabla 62. Distribución de notificaciones según número de vacunas que contienen (1983-2003)

Número de Vacunas por notificación	N	%
1 Vacuna	4.424	81,5 %
2 Vacunas	595	11,0 %
3 Vacunas	305	5,6 %
4 Vacunas	88	1,6 %
5 Vacunas	13	0,2 %
<b>Total</b>	<b>5.425</b>	<b>100 %</b>

Las vacunas que con mayor frecuencia aparecen implicadas en los AADV son las que a continuación aparecen en la Tabla 63. Los preparados que presentaron un mayor número absoluto de AADV fueron: Difteria-Tétanos, Tétanos, Difteria-Tétanos-Pertussis, y gripe que supusieron un 55,5 % del total notificado. Obsérvese en este caso que la suma del total de AADV no son 10.399, sino 11.008. La diferencia se debe al hecho de que si en una notificación A, tenemos 2 AADV producidos por las vacunas A y B, esos 2 AADV aparecerán tanto cuando desglosemos los resultados para la vacuna A como para la B, convirtiéndose en 4 en la totalización ("multiple choice"). Debemos destacar el hecho además, de que la mayor parte de los AADV se producen en la infancia, con excepción de aquellos relacionados con la vacuna de la Gripe y Tétanos.

Tabla 63. Frecuencia de notificación de los distintos tipos de vacunas. Distribución según edad

Vacunas	AADV (N)	% (N/10.399)	<15 años	≥15 años
DT/Td	2.745	26,39 %	62,5 %	37,5 %
Tétanos	1.148	11,03 %	19,6 %	80,4 %
DTP	953	9,16 %	99,4 %	0,6 %
Gripe	927	8,91 %	4,7 %	95,3 %
Triple Virica	792	7,61 %	97,1 %	2,9 %
Meningitis C	792	7,61 %	93,3 %	6,7 %
Hepatitis B	786	7,55 %	64,2 %	35,8 %
Poliomielitis	747	7,18 %	99,1 %	0,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i> Tipo B	521	5,01 %	98,3 %	1,7 %
<i>Haemophilus influenzae</i> Tipo B +DTP	481	4,62 %	98,7 %	0,3 %
Hepatitis B + DTP	300	2,88 %	100 %	-
Meningitis A+C	108	1,04 %	83,3 %	16,7 %
Otras Vacunas	708	6,80 %	29,4 %	70,6 %

### 3.2. Estudio descriptivo de las vacunas más reactogénicas según los AADV notificados

A continuación se procede a realizar un desglose de los AADV notificados con las vacunas que son sospechosas de haber producido un mayor número de complicaciones vacunales. Asimismo, en cada una de las tablas se indica la distribución según edad, es decir mayores o menores de 15 años, sexo y porcentaje de AADV, en los cuales la probabilidad causal ha sido considerada como "Definida" o "Probable". Además, en cada una de las vacunas, se analizarán algunos de los problemas de seguridad que en los últimos tiempos han sido imputados a la administración de las mismas.

#### 3.2.1. Difteria Tétanos (DT/Td)

Cerca de la mitad de los AA asociados a la administración de la vacuna de DT/Td, 1345/2745 casos (48,8 %), fueron reacciones en el lugar de aplicación de la vacuna, le siguieron en importancia AA de tipo sistémico como la fiebre, el dolor de cabeza y el malestar general, tal y como se analiza en la Tabla 64. En la mayor parte de los casos, la asociación entre la aparición de la complicación y la administración de la vacuna fue definida como "Probable". Con la excepción del dolor de cabeza, la mayor parte de los AA se produjeron en mayores de 15 años. Asimismo, casi todos los AADV afectaron en mayor medida a mujeres, con la excepción de la fiebre.

Tabla 64. AADV asociadas con mayor frecuencia con la administración de DT/Td (N=2.745)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Dolor de cabeza	Malestar general
<b>Total Reacciones</b>	1.342 (48,88 %)	508 (18,50 %)	169 (6,15 %)	68 (2,47 %)
<b>Relación</b>				
Definida	1,1 %	1,4 %	0,6 %	-
Probable	85,3 %	83,7 %	84,6 %	97,1 %
<b>Edad</b>				
<15 años	38,8 %	34,7 %	56,8 %	4,4 %
≥ 15 años	61,2 %	65,3 %	43,2 %	95,6 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	39,8 %	50,1 %	47,3 %	42,6 %
Mujeres	60,2 %	49,9 %	52,7 %	57,4 %

En el análisis de los AA que en los últimos tiempos se han asociado a la administración de la vacuna DT/Td, no se han encontrado casos de encefalopatía, muerte súbita de lactante o enfermedades desmielinizantes, pero sí en cambio, hemos encontrado 8 casos (8/2.745, 0,29 %) de artritis asociados con la administración de la vacuna DT/Td (Tabla 65), en ninguno de los cuales la relación entre la aparición de este AA y la administración de la vacuna fue clasificada como "Definida".

Tabla 65. Casos de artritis asociados a la administración de la vacuna DT/Td.

ARTRITIS	n=8	n/N= 8/2.745	0,29 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	12,5 %	Leve	50,0 %
≥ 15 años	87,5 %	Moderada	50,0 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	75,0 %	Definida	-
Mujer	25,0 %	Probable	75,0 %

3.2.2. Vacuna del Tétanos

La vacuna del tétanos estuvo asociada a la aparición de reacciones en el lugar de aplicación en 556/1.148 casos (48,43 %), le siguieron en importancia la fiebre, el rash eritematoso y el prurito. En la mayor parte de los casos, la relación causal entre la administración de la vacuna y la aparición de el AA se juzgó como "Probable". En todos los AADV analizados en la Tabla 66, el grupo etario con más frecuencia implicado fue el de mayores de 15 años y el sexo, el femenino.

Tabla 66. AADV asociadas con mayor frecuencia con la administración de vacuna del Tétanos (N=1.148)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Rash eritematoso	Prurito
<b>Total Reacciones</b>	556/1.148 (48,43 %)	127 /1.148 (11,06 %)	58/1.148 (5,05 %)	52/1.148 (4,52 %)
<b>Relación</b>				
Definida	5,0 %	3,9 %	6,9 %	5,7 %
Probable	78,4 %	81,1 %	74,1 %	71,1 %
<b>Edad</b>				
<15 años	13,2 %	17,5 %	15,8 %	11,5 %
≥ 15 años	86,8 %	82,5 %	84,2 %	88,4 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	37,2 %	32,3 %	31,6 %	29,4 %
Mujeres	62,8 %	67,7 %	68,4 %	70,6 %

La vacuna del tétanos se ha asociado en los últimos años de una forma no suficientemente justificada, con la aparición de casos de enfermedades desmilitinantes y artritis. En nuestro estudio se han encontrado dos casos de artritis y uno de síndrome tipo esclerosis múltiple, que se detallan en la Tabla 67, en los cuales observamos que en ninguno de los casos la relación causal fue "Definida".

Tabla 67. Problemas de seguridad asociados en los últimos años a la vacuna del Tétanos

Notificación	AADV	Edad	Sexo	Gravedad	Probabilidad
15580	Artritis	66 años	Mujer	Leve	Condicional
03368	Artritis	25 años	Mujer	Moderada	Condicional
18355	Sd. tipo esclerosis múltiple	39 años	Mujer	Grave	Improbable

3.2.3. Difteria Tétanos Pertussis (DTP)

Las principales complicaciones asociadas con esta vacuna fueron de nuevo las reacciones en el lugar de aplicación y la fiebre, que supusieron más de la mitad de los AADV notificados. La edad estuvo por debajo de los 15 años en la mayoría de los casos, produciéndose la mayor parte de ellos, con la excepción de la confusión, en hombres. Los datos desglosados pueden verse en la Tabla 68.

Tabla 68. AADV asociados a la administración de la vacuna DTP (N=953)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Llanto anormal	Confusión
<b>Total Reacciones</b>	317/953 (33,26 %)	222 /953 (23,29 %)	37/953 (3,88 %)	30/953 (3,14 %)
<b>Relación</b>				
Definida	2,8 %	2,2 %	5,4 %	3,3 %
Probable	78,5 %	81,5 %	78,4 %	73,3 %
<b>Edad</b>				
<15 años	98,7 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	1,3 %	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	53,6 %	52,3 %	54,1 %	34,5 %
Mujeres	46,3 %	47,7 %	45,9 %	65,5 %

Al realizar el análisis de los problemas de seguridad atribuidos a esta vacuna, hemos encontrado 5 casos de encefalopatía, 4 de muerte súbita del lactante y 2 de autismo asociados temporalmente a la administración de la vacuna DTP, en ninguno de ellos la relación causal fue clasificada como "Definida", los datos se resumen en la Tablas 69-71.

Tabla 69. Casos de encefalopatía asociados a la administración de la vacuna DTP

ENCEFALOPATÍA	n=5	n/N= 5/953	0,52 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	12,5 %	Leve	50,0 %
≥ 15 años	87,5 %	Moderada	50,0 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	75,0 %	Definida	-
Mujer	25,0 %	Probable	75,0 %

Tabla 70. Casos de muerte súbita asociados a la administración de la vacuna DTP

MUERTE SÚBITA	n=4	n/N= 4/953	0,41 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Mortal	100 %
≥ 15 años	-		
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	50,0 %	Definida	-
Mujer	50,0 %	Probable	-

Tabla 71. Casos de autismo asociados a la administración de la vacuna DTP

AUTISMO	n=2	n/N= 2/953	0,21 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Grave	50,0 %
≥ 15 años	-	Moderada	50,0 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	100 %	Definida	-
Mujer	-	Probable	-

### 3.2.4. Vacuna de la Gripe

La mayor parte de los 927 AADV asociados a la administración de la vacuna de la gripe se produjeron en el grupo de edad perteneciente a los mayores de 15 años, afectando ligeramente más a mujeres que a hombres, aunque en el caso de las reacciones en el lugar de aplicación esta diferencia es muy patente. El AADV que con más frecuencia estuvo asociada a esta vacuna fue la fiebre, seguida de las reacciones en el lugar de aplicación, los síntomas tipo gripe y el malestar general. A pesar de ello, los datos presentan una gran dispersión, y suponen sólo el 25,11 % del total de AA asociados a esta vacuna (Tabla 72).

Tabla 71. AADV asociados a la administración de la vacuna de la Gripe (N=927)

	Fiebre	Reacciones en el lugar de aplicación	Síntomas tipo gripe	Malestar general
<b>Total Reacciones</b>	82/927 (8,84 %)	57/927 (6,14 %)	50/927 (5,39 %)	44/927 (4,74 %)
<b>Relación</b>				
Definida	1,2 %	-	8,0 %	-
Probable	75,6 %	82,4 %	54,0 %	86,4 %
<b>Edad</b>				
<15 años	8,5 %	10,5 %	4,0 %	-
≥ 15 años	91,4 %	89,5 %	96,0 %	100 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	48,2 %	29,8 %	49,0 %	50,0 %
Mujeres	51,8 %	70,2 %	51,0 %	50,0 %

El asma es uno de los problemas de seguridad que en los últimos años se ha imputado a vacunas. En nuestro análisis, se han encontrado 3 casos asociados al menos temporalmente, a la administración de este preparado vacunal, no clasificándose en ninguno de los casos por FEDRA dentro de la categoría de relación causal con la administración de la vacuna "Definida" (Tabla 73).

Tabla 73. Casos de asma asociados a la administración de la vacuna de la Gripe

ASMA	n=3	n/N= 3/792	0,38 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	-	Leve	33,3 %
≥ 15 años	100 %	Moderada	66,7 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	33,3 %	Definida	-
Mujer	66,7 %	Probable	66,7 %

### 3.2.5. Vacuna Triple Virica

La vacuna Triple Virica estuvo implicada en la producción de 792 AADV en un periodo de casi 20 años, de los cuales la fiebre fue el mayoritario, suponiendo un 20,1 % del total comunicado. Tuvo también una gran importancia la aparición de rash y rash eritematoso tras la administración del preparado vacunal, que supusieron un 14,13 % de total de los AA comunicados. La mayor parte de los AADV se produjeron en menores de 15 años, y ligeramente de forma más frecuente en hombres, con la excepción del rash. La relación causal, tal y como se desglosa en la Tabla 74, fue clasificada mayoritariamente como "Probable".

Tabla 74. AADV asociados a la administración de la vacuna Triple Virica (N=792)

	Fiebre	Rash eritematoso	Rash	Reacciones en el lugar de aplicación
<b>Total Reacciones</b>	159/792 (20,07 %)	66/792 (8,33 %)	46/792 (5,80 %)	44/792 (5,55 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	76,7 %	86,4 %	82,6 %	84,1 %
<b>Edad</b>				
<15 años	96,9 %	95,4 %	100 %	97,7 %
≥ 15 años	3,1 %	4,6 %	-	2,3 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	52,5 %	54,0 %	43,5 %	65,9 %
Mujeres	47,5 %	46,0 %	56,5 %	34,1 %

Durante nuestro análisis, no encontramos datos relativos a la aparición de casos de diabetes mellitus tipo I, síndrome de Crohn o meningitis aséptica, pero sí en cambio, 7 casos de artritis y 6 de encefalopatía y 1 caso de autismo que destacaron por su gravedad, siendo analizados en las Tablas 75-77.

Tabla 75. Casos de artritis a asociados a la administración de la vacuna Triple Virica

ARTRITIS	n=7	n/N= 7/792	0,9 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Leve	42,9 %
≥ 15 años	-	Moderada	57,1 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	71,4 %	Definida	-
Mujer	28,6 %	Probable	71,4 %

Tabla 76. Casos de encefalopatía a asociados a la administración de la vacuna Triple Virica

ENCEFALOPATÍA	n=6	n/N= 6/792	0,7 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Grave	83,3 %
≥ 15 años	-	Moderada	16,4 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	83,3 %	Definida	-
Mujer	16,4 %	Probable	60,0 %

Tabla 77. Casos de autismo asociados a la vacuna Triple Virica

Notificación	AADV	Edad	Sexo	Gravedad	Probabilidad
11513	Autismo	Desconocida	Hombre	Grave	Posible

### 3.2.6. Vacuna de la Meningitis C

El número de AADV notificados en los que estuvo implicada esta vacuna ascendió a un total de 792, de los cuales los principales según su frecuencia, fueron las reacciones en el lugar de aplicación, tales como dolor, inflamación y edema (19,57 %), seguidos de trastornos generales, entre los cuales la fiebre es la más frecuente (18,81 %). Le siguen en importancia los vómitos y el dolor de cabeza. Mayoritariamente estos efectos no deseados se produjeron

en población menor de 15 años. Las reacciones en el lugar de aplicación se produjeron de una manera ligeramente más frecuente en hombres, mientras que en el resto, prácticamente no existieron diferencias en frecuencia absoluta. La relación causal, tal y como queda de manifiesto en la Tabla 78, fue clasificada en la mayor parte de los casos como "Probable".

Tabla 78. AADV asociados a la administración de la vacuna de la meningitis C (N=792)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Vómitos	Dolor de cabeza
<b>Total Reacciones</b>	155/792 (19,57 %)	149/792 (18,81 %)	39/792 (4,92 %)	31/792 (3,91 %)
<b>Relación</b>				
Definida	0,6 %	1,3 %	-	-
Probable	83,9 %	81,8 %	92,3 %	87,1 %
<b>Edad</b>				
<15 años	91,6 %	94,6 %	92,3 %	61,3 %
≥ 15 años	8,4 %	5,4 %	7,7 %	38,7 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	57,4 %	50,0 %	48,7 %	48,5 %
Mujeres	42,6 %	50,0 %	51,3 %	51,6 %

Asociada a la administración de este preparado vacunal, se han encontrado 2 casos de encefalopatía y 2 de muerte súbita, en ninguno de ellos, FEDRA estableció que la relación de la aparición de estas complicaciones con la inmunización fuera "Definida" (Tablas 79 y 80).

Tabla 79. Casos de encefalopatía asociados a la administración de la vacuna de la meningitis C

ENCEFALOPATÍA	n=2	n/N= 2/792	0,2 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Moderada	100 %
≥ 15 años	-		
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	100 %	Definida	-
Mujer	-	Probable	50,0 %

Tabla 80. Casos de muerte súbita asociados a la administración de la vacuna Triple Virica

MUERTE SÚBITA	n=2	n/N= 2/792	0,2 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Mortal	100 %
≥ 15 años	-		
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	50,0 %	Definida	-
Mujer	50,0 %	Probable	-

### 3.2.7. Vacuna de la Hepatitis B

La complicación más frecuente que fue achacada a este preparado vacunal fue la fiebre, de la cual se comunicaron un total de 79/786 AADV (10,05 %), tal y como se explicita en la Tabla 80. Otros trastornos que tuvieron importancia derivada de su frecuencia de notificación fueron, el dolor de cabeza (5,85 %), las reacciones en el lugar de aplicación (4,71 %) y los mareos (4,32 %). Estas complicaciones se produjeron fundamentalmente en menores de 15 años e implicaron de una forma más frecuente al sexo femenino, sobre todo dolor de cabeza y mareos. La relación causal, tal como vemos en la Tabla 81, fue definida como "Probable" en la mayoría de los casos.

Tabla 81. AADV asociados a la administración de la vacuna de la Hepatitis B (N=786)

	Fiebre	Dolor de cabeza	Reacciones en el lugar de aplicación	Mareo
<b>Total Reacciones</b>	79/786 (10,05 %)	46/786 (5,85 %)	37/786 (4,71 %)	34/786 (4,32 %)
<b>Relación</b>				
Definida	8,9 %	-	-	17,6 %
Probable	78,5 %	69,6 %	94,6 %	61,8 %
<b>Edad</b>				
<15 años	65,8 %	67,4 %	83,8 %	70,6 %
≥ 15 años	34,2 %	32,6 %	16,2 %	29,4 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	46,4 %	28,3 %	48,7 %	18,2 %
Mujeres	53,6 %	71,7 %	51,3 %	81,8 %

En el periodo de 2 décadas que abarca el estudio se han notificado 2 casos de diabetes mellitus y 1 caso de empeoramiento de una esclerosis múltiple preexistente. En ningún caso FEDRA clasificó la relación causal como definida (Tabla 82).

Tabla 82. Problemas de seguridad asociados en los últimos años a la vacuna de la Hepatitis B

Notificación	AADV	Edad	Sexo	Gravedad	Probabilidad
10311	Diabetes	15 años	Mujeres	Moderada	Condicional
00344	Diabetes	1 año	Hombre	Grave	Condicional
00567	Empeoramiento de esclerosis múltiple preexistente	33 años	Hombre	Moderada	Posible

### 3.2.8. Vacuna de la Poliomielitis

En la Tabla 83 se establece la relación de los AADV más frecuentes notificados tras la administración de la vacuna de la Polio.

Tabla 83. AADV asociados a la administración de la vacuna de la Poliomielitis (N=744)

	Fiebre	Reacciones en el lugar de aplicación	Llanto anormal	Nerviosismo
<b>Total Reacciones</b>	168/744 (22,58 %)	148/744 (19,89 %)	40/744 (5,37 %)	26/744 (3,49 %)
<b>Relación</b>				
Definida	3,0 %	2,7 %	-	-
Probable	79,2 %	86,5 %	87,5 %	73,1%
<b>Edad</b>				
<15 años	99,4 %	96,6 %	100 %	100 %
≥ 15 años	0,6 %	3,7 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	52,4 %	50,7 %	50,0 %	48,0 %
Mujeres	47,6 %	49,3 %	50,0 %	52,0 %

Tal como hemos podido observar, más del 50 % del total de AA asociados a este preparado vacunal consistieron en fiebre, reacciones en el lugar de aplicación y llanto anormal. Las complicaciones vacunales analizadas se produjeron prácticamente sin excepción en menores de 15 años, no existiendo diferencias importantes entre sexos. “Probable” fue la categoría en la que mayoritariamente FEDRA clasificó la relación causal entre la inmunización y la aparición del AA.

Se ha detectado un caso de parálisis asociada a la vacunación de la polio, que implicó a una niña de dos años de edad. FEDRA evaluó la relación causal como “Posible”. No se encontraron casos de Síndrome de Guillain-Barré ni de VIH entre los datos analizados.

### 3.2.9. Vacuna *Haemophilus influenzae* tipo B

La vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B estuvo implicada en la producción de 521 AADV, de los cuales más de la mitad (53,54 %) consistieron en reacciones en el lugar de aplicación y fiebre. Destaca de manera evidente el hecho de que la práctica totalidad

de los AADV se produjeron en menores de 15 años, siendo afectados con mayor frecuencia los hombres, con la excepción del nerviosismo. Como en los casos anteriores, la relación causal fue evaluada como "Probable" en la mayor parte de los casos, como queda de manifiesto en la Tabla 84.

Tabla 84. AADV asociados a la administración de la vacuna frente Hib (N=521)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Llanto anormal	Nerviosismo
<b>Total Reacciones</b>	163/521 (31,28 %)	116/521 (22,26 %)	47/521 (9,02 %)	18/521 (3,45 %)
<b>Relación</b>				
Definida	3,1 %	1,7 %	6,4 %	-
Probable	78,9 %	83,6 %	83,0 %	83,3 %
<b>Edad</b>				
<15 años	98,9 %	99,1 %	100 %	100 %
≥ 15 años	1,2 %	0,9 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	48,5 %	52,6 %	53,3 %	66,7 %
Mujeres	51,5 %	47,4 %	46,8 %	33,3 %

Consideramos importante señalar el hecho de que se detectaron y comunicaron 2 casos de encefalitis y uno de muerte súbita del lactante, aunque en ningún caso se evaluó la relación causal como "Definida" (Tabla 85).

Tabla 85. Problemas de seguridad asociados en los últimos años a la vacuna frente a Hib

Notificación	AADV	Edad	Sexo	Gravedad	Probabilidad
15778	Encefalopatía	8 meses	Hombre	Moderada	Posible
15513	Encefalopatía	2 meses	Hombre	Moderada	Posible
05901	Muerte súbita del lactante	2 meses	Mujer	Mortal	Improbable

### 3.2.10. Vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo B+DTP

Esta vacuna combinada fue responsable de la producción de 481 AADV, de los cuales el 46,56 % fueron reacciones en el lugar de aplicación. Le siguieron en importancia la fiebre, el llanto anormal y el rash eritematoso. Al igual que en los casos anteriores, en la mayoría de las ocasiones la relación causal entre la administración de la vacuna y la aparición del evento indeseable fue evaluada como "Probable". Las complicaciones vacunales se produjeron fundamentalmente en menores de 15 años y, con la excepción del rash eritematoso, de manera ligeramente más frecuente en hombres (Tabla 86).

Tabla 86. AADV asociados a la administración de la vacuna Hib+DTP (N=481)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Llanto anormal	Rash eritematoso
<b>Total Reacciones</b>	224/481 (46,56 %)	71/481 (14,76 %)	21/481 (4,36 %)	16/481 (3,33 %)
<b>Relación</b>				
Definida	3,1 %	2,8 %	4,8 %	-
Probable	84,4 %	78,9 %	85,7 %	81,2 %
<b>Edad</b>				
<15 años	98,2 %	97,1 %	100 %	100 %
≥ 15 años	1,8 %	2,9 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	52,0 %	62,0 %	52,4 %	43,8 %
Mujeres	48,0 %	38,0 %	47,6 %	56,2 %

Dentro de los problemas de seguridad que se han imputado a esta vacuna, destacamos la comunicación de 3 casos de encefalopatía y 1 caso de muerte súbita del lactante, en ninguno de los cuales se evaluó la causalidad como "Definida" (Tablas 87-88).

Tabla 87. Casos de encefalopatía asociados a la administración de la vacuna Hib+DTP

ENCEFALOPATÍA	n=3	n/N= 3/481	0,6 %
<b>Edad</b>		<b>Gravedad</b>	
< 15 años	100 %	Moderada	33,4 %
≥ 15 años	-	Grave	66,6 %
<b>Sexo</b>		<b>Probabilidad</b>	
Hombre	66,6 %	Definida	-
Mujer	33,4 %	Probable	33,3 %

Tabla 88. Casos de muerte súbita del lactante asociados a la vacuna Hib+DTP

Notificación	AADV	Edad	Sexo	Gravedad	Probabilidad
01184	Muerte súbita del lactante	2 meses	Hombre	Mortal	Condiciona

### 3.2.11. Vacuna de la Hepatitis B+DTP

Un total de 300 AADV estuvieron en relación con la administración de la vacuna combinada de la Hepatitis B+DTP, siendo el más frecuente las reacciones en el lugar de aplicación, que supusieron un 40,33 % del total comunicado (121/300 casos). La mayor parte de las complicaciones asociadas a esta vacuna tuvieron lugar en menores de 15 años. Respecto a la distribución según sexo, destacan los episodios de llanto anormal que se produjeron mayoritariamente en mujeres. La relación causal entre la administración de la

vacuna y la aparición del evento no deseado fue evaluada en la mayor parte de los casos como "Probable" (Tabla 89).

Tabla 89. AADV asociados a la administración de la vacuna Hepatitis B+DTP (N=300)

	Reacciones en el lugar de aplicación	Fiebre	Llanto anormal	Hipotonía
<b>Total Reacciones</b>	121/300 (40,33 %)	82/300 (27,33 %)	22/300 (7,33 %)	7/300 (2,33 %)
<b>Relación</b>				
Definida	1,6 %	-	-	-
Probable	78,9 %	66,7 %	100 %	100 %
<b>Edad</b>				
<15 años	92,3 %	91,7 %	66,7 %	100 %
≥ 15 años	7,7 %	8,3 %	33,3 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	46,2 %	58,3 %	22,3 %	57,1 %
Mujeres	53,8 %	41,7 %	72,7 %	42,9 %

### 3.2.12. Vacuna Meningitis A+C

La vacuna de la Meningitis A+C ha estado implicada en la producción de 108 AADV, tal y como analizamos en la Tabla 90. Las complicaciones vacunales más frecuentes fueron de tipo general, fundamentalmente la fiebre (12,04 %) y el dolor de cabeza (11,11 %). También tuvieron importancia las reacciones dermatológicas como la urticaria (11,11 %) y las reacciones en el lugar de aplicación de la vacuna (6,5 %).

Tabla 90. AADV asociados a la administración de la vacuna Meningitis A+C (N=108)

	Fiebre	Dolor de cabeza	Urticaria	Reacciones en el lugar de aplicación
<b>Total Reacciones</b>	13/108 (12,04 %)	12/108 (11,11 %)	12/108 (11,11 %)	7/108 (6,48 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	4,8 %	-
Probable	84,6 %	66,7 %	85,7 %	81,2 %
<b>Edad</b>				
<15 años	92,3 %	91,7 %	100 %	100 %
≥ 15 años	7,7 %	8,3 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	46,2 %	58,3 %	27,3 %	57,1 %
Mujeres	53,8 %	41,7 %	72,7 %	42,9 %

Con la excepción de un caso de fiebre y otro de cefalea, que afectaron a individuos mayores de 15 años, el resto de los casos tuvieron lugar en individuos por debajo de esta edad. Respecto a la distribución según sexo, destaca el hecho de que en casi el 72,7 % de los casos, la urticaria se produjo en mujeres, estableciéndose una relación causal "Definida", en tan solo un 4,8 % de los casos.

### 3.3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV más frecuentes

A continuación, vamos a proceder a realizar un desglose de los AADV más frecuentes comunicados al SEFV, clasificados según órgano o sistema implicado, así como de las vacunas que se han asociado mayoritariamente con ellos, incluyendo la información relativa a su probabilidad causal con la administración de la vacuna calculada por FEDRA, y la información relativa al sexo y edad del individuo.

En primer lugar estableceremos una visión general que permita ponernos en situación, reflejando la clasificación de los AADV más frecuentes según el término de órgano o sistema implicado (Tabla 91). Posteriormente procederemos al estudio individual de las más frecuentes.

Tabla 91. AADV más frecuentes según órganos o sistemas implicados (1983-2003)

<i>Órgano/AADV</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Órgano/AADV</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<b>Reacciones lugar de aplicación</b>	<b>3.213</b>	<b>30,89 %</b>	<b>Alteraciones sistema de defensa</b>	<b>122</b>	<b>1,17 %</b>
Inflamación	1.179	36,69 %	Complicación vacunal	33	27,04 %
Reacción zona inyección	1.012	31,49 %	Absceso	18	14,75 %
Dolor	564	17,55 %	Herpes Zoster	15	12,29 %
Edema	178	5,53 %	Herpes Simple	11	9,01 %
<b>Trastornos generales</b>	<b>2.872</b>	<b>27,61 %</b>	<b>Sistema Nervioso Autónomo</b>	<b>122</b>	<b>1,17 %</b>
Fiebre	1.673	58,25 %	Síncope	31	25,40 %
Malestar general	216	7,52 %	Palidez	22	18,03 %
Llanto anormal	150	5,22 %	Rubefacción	13	10,65 %
Astenia	99	3,44 %	Sudoración aumentada	11	9,01 %
<b>Piel y anejos</b>	<b>1.165</b>	<b>11,20 %</b>	<b>Trastornos cardiovasculares</b>	<b>91</b>	<b>0,87 %</b>
Rash eritematoso	336	28,84 %	Cianosis	40	43,95 %
Urticaria	188	16,13 %	Síncope	20	21,97 %
Prurito	170	14,59 %	Insuficiencia circulatoria	10	10,98 %
Rash	139	11,93 %	Insuficiencia cardiaca	6	6,59 %
<b>S. Nervioso Central y Periférico</b>	<b>835</b>	<b>8,02 %</b>	<b>Trastornos de la visión</b>	<b>66</b>	<b>0,63 %</b>
Cefalea	338	40,47 %	Conjuntivitis	23	34,84 %
Mareo	144	17,24 %	Diplopía	20	30,30 %
Convulsiones	87	10,42 %	Alteración de la visión	7	10,60 %
Hipotonía	62	7,42 %	Neuritis óptica	5	7,57 %
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	<b>501</b>	<b>4,81 %</b>	<b>Alteraciones de la plaquetas</b>	<b>66</b>	<b>0,63 %</b>
Vómitos	196	39,12 %	Púrpura	21	31,81 %
Diarreas	95	18,96 %	Púrpura trombocitopénica	13	19,69 %
Nauseas	74	14,77 %	Trombocitopenia	11	16,66 %
Dolor abdominal	51	10,17 %	Hematoma	6	9,09 %
<b>Aparato respiratorio</b>	<b>410</b>	<b>3,94 %</b>	<b>Trastornos vasculares extracard.</b>	<b>49</b>	<b>0,47 %</b>
Broncoespasmo	63	15,36 %	Rubefacción	17	34,69 %
Tos	60	14,63 %	Vasculitis	10	20,40 %
Disnea	53	12,92 %	Alt. cerebro vasculares	5	10,20 %
Faringitis	31	7,56 %	Hematoma	4	8,16 %
<b>Sistema músculo esquelético</b>	<b>264</b>	<b>2,53 %</b>	<b>Hígado y vías biliares</b>	<b>41</b>	<b>0,39 %</b>
Mialgia	98	37,12 %	Aumento SGOT	9	21,95 %
Artralgia	75	28,40 %	Aumento SGPT	9	21,95 %
Artritis	44	16,66 %	Aumento enzimas hepáticos	7	17,07 %
Debilidad muscular	14	5,30 %	Hepatitis	4	9,75 %

Tabla 91. AADV más frecuentes según órganos o sistemas implicados (1983-2003). Continuación.

Órgano/AADV	N	%	Órgano/AADV	N	%
<b>Psiquiatría</b>	<b>233</b>	<b>2,24 %</b>	<b>Nutrición y metabolismo</b>	<b>41</b>	<b>0,39 %</b>
Somnolencia	91	39,05 %	Edema	11	26,82 %
Nerviosismo	89	38,19 %	Edema EEII	5	12,19 %
Anorexia	19	8,15 %	Edema periorbitario	4	9,75 %
Insomnio	8	3,43 %	Pérdida de peso	4	9,75 %
<b>Alteraciones leucocitarias</b>	<b>162</b>	<b>1,55 %</b>	<b>Aparato Urinario</b>	<b>39</b>	<b>0,37 %</b>
Linfadenopatía	132	81,48 %	Hematuria	7	17,94 %
Linfadenopatía cervical	9	5,55 %	Albuminuria	5	12,82 %
Linfangitis	4	2,47 %	Edema facial	4	10,25 %
Agranulocitosis	4	2,47 %	Insuficiencia renal aguda	3	7,69 %
<b>Sistema endocrino</b>	<b>25</b>	<b>0,24 %</b>	<b>Alt. corazón y de las válvulas</b>	<b>5</b>	<b>0,05 %</b>
Sialoadenitis	25	100 %	Pericarditis	2	40,00 %
			Ángor	1	20,00 %
			Cardiomiopatía	1	20,00 %
			Derrame pericárdico	1	20,00 %
<b>Trastornos de ritmo cardiaco</b>	<b>21</b>	<b>0,20 %</b>	<b>Trast. reproductivos de la mujer</b>	<b>5</b>	<b>0,05 %</b>
Taquicardia	8	38,09 %	Hemorragia	2	40,00 %
Bradycardia	5	23,80 %	Menstruación alterada	2	40,00 %
Bloqueo A-V	2	9,52 %	Síntomas menopausia	1	20,00 %
Taquicardiasupraventricular	2	9,52 %			
<b>Trastornos del colágeno</b>	<b>13</b>	<b>0,12 %</b>	<b>Trastornos del feto</b>	<b>5</b>	<b>0,05 %</b>
Vasculitis alérgica	4	30,76 %	Nacido muerto	1	20,00 %
Artritis reumatoide	3	23,07 %	Anencefalia	1	20,00 %
Poliomiositis	2	15,38 %	Espina bífida	1	20,00 %
Arteritis	1	7,69 %	Fisura palatina	1	20,00 %
<b>Alteraciones del neonato</b>	<b>12</b>	<b>0,11 %</b>	<b>Tras. reproductivos hombre</b>	<b>3</b>	<b>0,03 %</b>
Autismo infantil	2	16,66 %	Orquitis	2	66,60 %
Cianosis neonatal	2	16,66 %	Edema genital	1	33,40 %
Hipotonía neonatal	2	16,66 %			
Trast. desarrollo psicomotor	1	8,33 %			
<b>Alteraciones de los hematíes</b>	<b>11</b>	<b>0,10 %</b>	<b>Neoplasias</b>	<b>1</b>	<b>0,00 %*</b>
Anemia hemolítica	3	27,27 %	Carcinoma de pulmón	1	100 %
Esplenomegalia	1	9,09 %			
Aplasia médula ósea	1	9,09 %			
Anemia aplásica	1	9,09 %			
<b>Trastornos de la audición</b>	<b>5</b>	<b>0,04 %</b>	<b>Tras. organos sensitivos</b>	<b>1</b>	<b>0,0 %*</b>
Otalgia	2	40,00 %	Alteración del gusto	1	100 %
Sordera	1	20,00 %			
Acufenos	1	20,00 %			
Alteración vestíbulo	1	20,00 %			

\* Porcentajes &lt; 0,01

Los porcentajes calculados en color negro se realizan sobre el total de AADV de cada órgano o sistema

### 3.3.1. Reacciones en el lugar de aplicación

Con el fin de facilitar su análisis se agruparon en este apartado los siguientes AADV: dolor, inflamación, edema, fibrosis, absceso y necrosis. La frecuencia absoluta de este tipo de efectos no deseados tras la administración de vacunas fue de 3.213/10.399 (30,89 %). En la Tabla 92 desglosamos su frecuencia y las principales vacunas implicadas, así como su distribución según edad, sexo y probabilidad causal. Es importante el hecho de que 4 de las vacunas que presentaron con mayor frecuencia reacciones locales en el sitio de administración de la misma, contenían el toxoide tetánico, y dos de ellas, el tetánico y

diftérico. También hemos de resaltar el hecho de que en las vacunas DT/Td y la del tétanos, las reacciones en el lugar de aplicación se produjeron en individuos con edad superior a los 15 años.

Tabla 92. Principales vacunas implicadas en la producción de reacciones en el lugar de aplicación

	Vacuna DT/Td	Vacuna Tétanos	Vacuna DTP	Vacuna Hib+DTP
<b>Total Reacciones</b>	1.342 (41,76 %)	556 (17,30 %)	317 (9,87 %)	224 (6,97 %)
<b>Relación</b>				
Definida	1,1 %	5,0 %	2,8 %	3,1 %
Probable	85,3 %	78,4 %	78,5 %	84,4 %
<b>Edad</b>				
<15 años	38,8 %	13,1 %	99,2 %	98,3 %
≥ 15 años	61,2 %	86,8 %	0,8 %	1,7 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	39,8 %	37,2 %	52,9 %	51,6 %
Mujeres	60,2 %	62,8 %	47,1 %	48,4 %

En las 4 vacunas analizadas, la relación entre la aparición de las reacciones en el lugar de aplicación y la administración de las mismas, fue evaluada mayoritariamente como "Probable" por FEDRA.

### 3.3.2. Trastornos generales

#### 3.3.2.1. Fiebre

La fiebre fue el segundo AADV más frecuente en nuestro periodo de estudio, y es a su vez el trastorno de tipo general más importante, con una frecuencia de 1.673/10.399 (16,08%), tal y como podemos observar en la Tabla 93. La vacuna DT/Td (30,4 %) y la de la poliomielitis (13,3 %) fueron las vacunas asociadas más frecuentemente a este AADV. En todas las vacunas estudiadas la mayor parte de los AADV se produjeron en pacientes menores de 15 años, en las vacunas de la poliomielitis, DTP e Hib, en porcentajes del 100 % o próximos. Respecto a la distribución según sexo, no se observaron diferencias significativas, dándose una ligerísima tendencia a que se produzcan con mayor frecuencia en hombres. Respecto a la causalidad, el número de AADV en las que la relación con la administración de la vacuna fue evaluada como "Definida", no superó el 3 %.

#### 3.3.2.2. Malestar General

En el periodo de estudio se notificaron 216/10.399 casos de malestar general, que supusieron un 2,07 % del total. Las vacunas implicadas con mayor frecuencia fueron las DT/Td, Gripe, Tétanos y Hepatitis B (Tabla 93). En ningún caso la causalidad fue considerada por FEDRA dentro de la categoría "Definida", tras la administración de las vacunas DT/Td y

de la Gripe, pero sí que se situaron dentro de esta categoría, cerca de un 10 % de los casos asociados a la administración de las vacunas del tétanos y de la hepatitis B. En todos los casos, la aparición de este evento no deseado se produjo mayoritariamente en mayores de 15 años, de la misma forma que fueron las mujeres las que con más frecuencia estuvieron implicadas en la aparición del mismo.

### 3.3.2.3. Llanto anormal

El llanto anormal (Figura 22) es uno de los principales trastornos de tipo general que se produjeron tras la administración de vacunas, suponiendo un 1,44 % del total de AADV comunicados (150/10.399). La vacuna de Hib, poliomielitis, DTP y la combinada Hepatitis B+DTP estuvieron relacionados con la mayoría de los casos de llanto anormal comunicados (Tabla 93). En todos los casos, este evento adverso se produjo en pacientes menores de 15 años, siendo los hombres los que con más frecuencia han estado involucrados en el mismo. La relación causal entre la aparición de este trastorno y la administración de la vacuna, fue evaluada como "Probable" en la mayor parte de los casos.

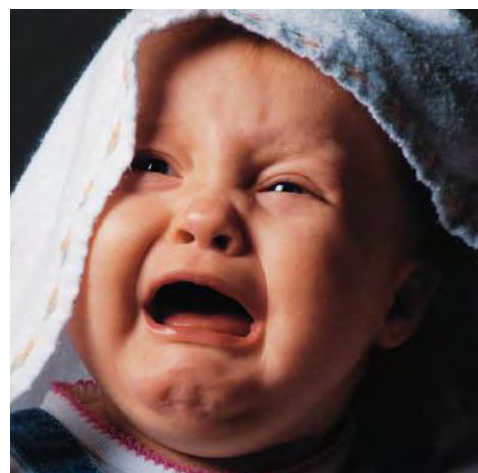


Figura 22. Llanto anormal<sup>35</sup>

### 3.3.2.4. Astenia

La astenia se clasifica también dentro de los trastornos de tipo general, siendo el cuarto en importancia dentro de este grupo. En el periodo del estudio, se comunicaron un total de 99/10.399 casos (0,95 %). El 31,31 % de los casos de astenia estuvieron asociados al menos temporalmente, a la administración de la vacuna de la hepatitis B. Los casos de astenia se produjeron de manera más frecuente en mayores de 15 años, en las 4 vacunas que se analizan en la Tabla 93. Destaca la vacuna del tétanos por dos aspectos, en primer lugar porque el 66,7 % de los casos de astenia asociados al menos temporalmente, se produjeron en mujeres; y en segundo lugar, porque en un 11,1 % de los casos de astenia, la relación de su aparición con la administración de la vacuna fue evaluada como "Definida".

Tabla 93. Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos generales

FIEBRE				
	Vacuna DT/Td	Vacuna DTP	Vacuna Poliomielitis	Vacuna TV
<b>Total Reacciones</b>	508 (30,36 %)	222 (13,26 %)	168 (10,04 %)	159 (9,50 %)
<b>Relación</b>				
Definida	1,4 %	2,2 %	3,0 %	-
Probable	83,6 %	81,5 %	78,5 %	76,7 %
<b>Edad</b>				
<15 años	34,7 %	100 %	99,4 %	96,8 %
≥ 15 años	65,3 %	-	0,6 %	3,1 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	50,1 %	52,3 %	52,4 %	52,5 %
Mujeres	49,9 %	47,7 %	47,6 %	47,5 %
MALESTAR GENERAL				
	Vacuna DT/Td	Vacuna Gripe	Vacuna del Tétanos	Vacuna Hepatitis B
<b>Total Reacciones</b>	68 (31,48 %)	44 (20,37 %)	30 (13,88 %)	21 (9,72 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	10,0 %	9,5 %
Probable	97,1 %	86,4 %	90,0 %	66,7 %
<b>Edad</b>				
<15 años	4,4 %	-	-	42,9 %
≥ 15 años	95,6 %	100 %	91,7 %	57,1 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	42,7 %	50,0 %	36,7 %	47,6 %
Mujeres	57,3 %	50,0 %	63,3 %	52,4 %
LLANTO ANORMAL				
	Vacuna Hib	Vacuna Poliomielitis	Vacuna DTP	Vacuna Heptatitis B+DTP
<b>Total Reacciones</b>	47 (31,33 %)	40 (26,66 %)	37 (24,66 %)	22 (14,66 %)
<b>Relación</b>				
Definida	6,4 %	-	5,4 %	4,5 %
Probable	83,0 %	87,5 %	78,4 %	81,8 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	53,2 %	50,0 %	54,0 %	63,6 %
Mujeres	46,8 %	50,0 %	46,0 %	36,4 %
ASTENIA				
	Vacuna Hepatitis B	Vacuna DT/Td	Vacuna de la Gripe	Vacuna del Tétanos
<b>Total Reacciones</b>	31 (31,31 %)	21 (21,21 %)	11 (11,11 %)	9 (9,09 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	11,1 %
Probable	80,6 %	47,6 %	66,6 %	66,6 %
<b>Edad</b>				
<15 años	41,9 %	42,9 %	9,1 %	11,1 %
≥ 15 años	58,1 %	57,1 %	90,9 %	88,9 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	48,4 %	52,4 %	54,5 %	33,3 %
Mujeres	51,6 %	47,6 %	45,5 %	66,7 %

### 3.3.3. Trastornos en Piel y Anejos

#### 3.3.3.1. Rash eritematoso

El rash eritematoso supuso un 3,23 % del total de AADV notificados (336/10.399), siendo la principal complicación de tipo dermatológico. Las vacunas Triple Vírica, DT/Td, tetánica y DTP fueron las vacunas asociadas con más frecuencia a este evento no deseado, tal y como se analiza en la Tabla 94. Los individuos mayores de 15 años son los que con más frecuencia sufren este tipo de complicación tras la administración de las vacunas DT/Td y del tétanos, mientras que esta complicación, fue mayoritaria en menores de 15 años siendo en este caso la vacuna Triple Vírica y DTP. Las mujeres fueron las más afectadas por esta complicación dermatológica, con la excepción de los casos observados tras la administración de la vacuna Triple Vírica, que se produjeron con más frecuencia en hombres. Destacaremos el hecho de que en un 10 % de los casos de rash eritematoso asociado a la vacuna DTP, la causalidad fue evaluada como "Definida".

#### 3.3.3.2. Urticaria

La urticaria (Figura 23) es la segunda afección dermatológica asociada al menos temporalmente, a la administración de vacunas en nuestro análisis, suponiendo un 1,81 % del total de AADV notificados (188/10.399). En la Tabla 94 podemos observar que las vacunas más frecuentemente implicadas en la producción de esta reacción dermatológica fueron la vacuna de la hepatitis B, DT/Td, meningitis C y poliomielitis. Los menores de 15 años fueron el segmento de población más afectado por la aparición de urticaria asociada a la administración de vacunas, exceptuando la asociada a DT/Td, que se observó lógicamente, en mayores de 15 años.



Figura 23. Urticaria<sup>140</sup>.

El sexo de los sujetos afectados fue fundamentalmente femenino, con la excepción de los AA atribuidos a la vacuna de la meningitis C, que se produjeron fundamentalmente en hombres. Únicamente asociados a la vacuna de la hepatitis B, existieron AA en los que la causalidad fue evaluada como "Definida" por la base de datos del SEFV.

#### 3.3.3.3. Prurito

Este trastorno de tipo dermatológico supuso un 1,63 % (170/10.399) del total de AADV comunicados, siendo la vacuna del tétanos la que con más frecuencia estuvo relacionada

con este trastorno (30,59 %), tal y como se pone de manifiesto en la Tabla 94. En cuanto a la distribución según edades, indicaremos que la mayor parte de los casos de prurito asociados a la administración de vacunas se produjeron en mayores de 15 años, con la excepción de los casos asociados a la administración de la vacuna de la hepatitis B. En la distribución por sexos, es interesante indicar que la mayor parte de los casos de prurito asociados a la administración de los preparados vacunales a estudio, se produjeron en mujeres. Por último, indicaremos que sólo en las vacunas de la hepatitis B y del Tétanos se encontraron casos de prurito, en los cuales su asociación con la administración de vacunas fue evaluada como "Definida".

#### 3.3.3.4. Rash



Figura 24. Rash cutáneo<sup>322</sup>.

El rash cutáneo (Figura 24) aparece en nuestro trabajo como el cuarto AADV en frecuencia que afecta al sistema piel y anejos. Esta complicación supuso un 1,34 % (139/10.399) del total de los AADV comunicados, observándose que en casi un 28 % de los casos, la aparición de este efecto indeseable se relacionó con la administración de la vacuna triple vírica, lo que supone una frecuencia 3 veces superior a la que presenta la vacuna DT/Td, que le sigue en importancia. En todos los casos, el evento adverso apareció con mayor frecuencia en la población con edad inferior a los 15 años.

Respecto a la distribución por sexo, destacaremos el caso de la vacuna de la hepatitis B donde un 61,5 % de los casos de rash tuvieron lugar en mujeres (Tabla 94).

#### 3.3.3.5. Rash Maculo-Papular

Este tercer tipo de rash, supuso un 0,95 % del total de AADV comunicados (99/10.399), siendo la vacuna triple vírica la que con más frecuencia está relacionada con su aparición (34,34 %). El rash máculo-papular se produjo fundamentalmente en pacientes menores de 15 años, con excepción de la vacuna DT/Td, debiendo destacar además, con respecto a la distribución según sexo, que los casos de este evento dermatológico no deseado se produjeron mayoritariamente en hombres. Por último, indicaremos que en la vacuna DT/Td, un 7,7 % de los casos de rash máculo-papular tuvo una relación causal "Definida" con la administración de la vacuna, resultados que aparecen desglosados en la Tabla 94.

Tabla 94. Principales vacunas implicadas en los trastornos de piel y anejos

RASH ERITEMATOSO				
	Vacuna Triple Vírica	Vacuna DT/Td	Vacuna del Tétanos	Vacuna DTP
<b>Total Reacciones</b>	66 (19,64 %)	62 (18,45 %)	58 (17,26 %)	30 (8,93 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	1,6 %	6,9 %	10,0 %
Probable	86,4 %	90,3 %	74,1 %	83,3 %
<b>Edad</b>				
<15 años	95,4 %	48,4 %	15,8 %	100 %
≥ 15 años	4,6 %	51,6 %	84,2 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	54,0 %	48,4 %	31,6 %	46,7 %
Mujeres	46,0 %	51,6 %	68,4 %	53,3 %
URTICARIA				
	Vacuna Hepatitis B	Vacuna DT/Td	Vacuna Meningitis C	Vacuna Poliomielitis
<b>Total Reacciones</b>	29 (15,42 %)	26 (13,82 %)	24 (12,76 %)	19 (10,10 %)
<b>Relación</b>				
Definida	3,4 %	-	-	-
Probable	82,7 %	61,5 %	75,0 %	84,2 %
<b>Edad</b>				
<15 años	65,5 %	26,9 %	87,5 %	100 %
≥ 15 años	34,5 %	73,1 %	12,5 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	42,9 %	34,6 %	58,3 %	42,1 %
Mujeres	57,1 %	65,4 %	41,7 %	57,9 %
PRURITO				
	Vacuna Tétanos	Vacuna DT/Td	Vacuna Hepatitis B	Vacuna Gripe
<b>Total Reacciones</b>	52 (30,59 %)	33 (19,41 %)	23 (13,52 %)	16 (9,41 %)
<b>Relación</b>				
Definida	5,8 %	-	8,7 %	-
Probable	71,1 %	90,9 %	82,6 %	83,3 %
<b>Edad</b>				
<15 años	11,5 %	15,2 %	52,2 %	6,2 %
≥ 15 años	88,5 %	84,8 %	47,8 %	93,8 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	29,4 %	36,4 %	34,8 %	31,3%
Mujeres	70,6 %	63,6 %	65,2 %	68,7 %
RASH				
	Vacuna Triple Vírica	Vacuna DT/Td	Vacuna Meningitis C	Vacuna Hepatitis B
<b>Total Reacciones</b>	46 (33,09 %)	16 (11,51 %)	14 (10,07 %)	13 (9,35 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	7,7 %
Probable	82,6 %	93,7 %	64,3 %	84,6 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	56,2 %	100 %	53,8 %
≥ 15 años	-	43,7 %	-	46,2 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	43,5 %	50,0 %	50,0 %	38,5 %
Mujeres	56,5 %	50,0 %	50,0 %	61,5 %

Tabla 94. Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos de piel y anejos. Continuación

RASH MACULO PAPULAR				
	Vacuna Triple Virica	Vacuna DT/Td	Vacuna Meningitis C	Vacuna Poliomieltitis
<b>Total Reacciones</b>	34 (34,3 %)	13 (13,1 %)	11 (11,1 %)	9 (9,0 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	7,7 %	-	-
Probable	85,3 %	76,9 %	90,9 %	100 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	30,7 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	69,3 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	64,7 %	61,5 %	90,9 %	55,5 %
Mujeres	35,3 %	38,5 %	9,1 %	45,5 %

### 3.3.4. Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico (SNC y SNP)

#### 3.3.4.1. Cefalea

La cefalea supuso un 3,25 % de los AADV notificados en el periodo de estudio (338/10.399), y es el trastorno más frecuente que afecta al Sistema Nervioso Central. La vacuna DT/Td es responsable de casi la mitad de los casos de cefalea notificados, tal y como se desglosa en la Tabla 95. En todas las vacunas, con excepción de la vacuna de la gripe, los casos de cefalea se produjeron fundamentalmente en individuos menores de 15 años. En cuanto a la distribución según sexos, destaca la vacuna de la hepatitis B, en la cual observamos que un 71,7 % de los casos de cefaleas sospechosos de estar en relación con la administración de esta vacuna tuvieron lugar en mujeres. Señalaremos también, que en un 19,6 % de los casos, la relación entre la administración de la vacuna de la hepatitis B y la aparición de cefaleas fue evaluada como "Definida" por FEDRA.

#### 3.3.4.2. Mareo

Los mareos tras la administración de preparados vacunales tuvieron una frecuencia de 144/10.399, lo que supone un 1,38 % del total de los AADV comunicados. El 45,13 % de los casos estuvo asociado a la vacuna de DT/Td. La mayor parte de los casos de mareo se produjeron en menores de 15 años, con la excepción de los sospechosos de estar en relación con la vacuna DT/Td y de la gripe, en esta última vacuna, todos los casos tuvieron lugar en mayores de 15 años. Señalaremos además, que en la vacuna de la hepatitis B un 81,8 % de los casos de mareo se produjeron en mujeres, mientras que en la de la gripe se invierte la tendencia, observándose un 87,5 % en hombres (Tabla 95). Por último, debemos destacar que la relación entre la administración de la vacuna de la hepatitis B y la aparición de mareos, se evaluó como "Definida" en casi un 18 % de los casos.

3.3.4.3. Convulsiones

Las convulsiones supusieron un 0,8 % del total de AADV comunicados en estas dos décadas (87/10.399). La vacuna DTP y la de la poliomielitis estuvieron relacionadas con más del 50 % de los casos de convulsiones analizadas. La mayor parte de estos eventos no deseados se produjeron en el grupo de edad de menores de 15 años, y en los casos de la vacuna DTP y triple vírica, fundamentalmente en mujeres. La causalidad entre las inmunizaciones y la aparición de convulsiones, fue evaluada como "Probable" en la mayoría de los casos estudiados, tal y como se desglosa en la Tabla 95.

Tabla 95. Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos del SNC y SNP

CEFALEA				
	Vacuna DT/Td	Vacuna Hepatitis B	Vacuna Meningitis C	Vacuna Gripe
<b>Total Reacciones</b>	169 (50,00 %)	46 (13,60 %)	31 (9,17 %)	19 (5,62 %)
<b>Relación</b>				
Definida	0,6 %	19,6 %	-	-
Probable	84,6 %	69,5 %	87,1 %	79,0 %
<b>Edad</b>				
<15 años	56,8 %	67,4 %	61,3 %	-
≥ 15 años	43,2 %	32,6 %	38,7 %	100 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	47,3 %	28,3 %	48,4 %	42,1 %
Mujeres	52,7 %	71,7 %	51,6 %	57,9 %
MAREO				
	Vacuna DT/Td	Vacuna Hepatitis B	Vacuna Meningitis C	Vacuna de la Gripe
<b>Total Reacciones</b>	65 (45,13 %)	34 (23,61 %)	14 (9,72 %)	8 (5,55 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	17,6 %	-	12,5 %
Probable	98,5 %	61,7 %	78,6 %	62,5 %
<b>Edad</b>				
<15 años	49,2 %	70,6 %	64,3 %	-
≥ 15 años	50,8 %	29,4 %	35,7 %	100 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	44,6 %	18,2 %	35,7 %	87,5 %
Mujeres	55,4 %	81,8 %	64,3 %	12,5 %
CONVULSIONES				
	Vacuna DTP	Vacuna Poliomielitis	Vacuna Triple Vírica	Vacuna Meningitis C
<b>Total Reacciones</b>	30 (34,48 %)	23 (26,43 %)	16 (18,39 %)	10 (11,49 %)
<b>Relación</b>				
Definida	3,3 %	4,3 %	-	-
Probable	73,3 %	69,6 %	68,7 %	60,0 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	95,6 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	4,4 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	34,5 %	50,0 %	25,0 %	50,0 %
Mujeres	65,5 %	50,0 %	75,0 %	50,0 %

### 3.3.5. Alteraciones gastrointestinales

#### 3.3.5.1. Vómitos

Los vómitos tras la administración del preparado vacunal supusieron un 1,88 % del total de AADV notificados (196/10.399), y se trató de la principal alteración de tipo gastrointestinal. Tal y como podemos observar en la Tabla 96, la vacuna de la Meningitis C fue la que con más frecuencia estuvo implicada en la producción de este efecto no deseado. Le siguieron en importancia la vacuna de la Hepatitis B, DT/Td y poliomielitis.

#### 3.3.5.2. Diarrea

Las alteraciones gastrointestinales tipo diarrea supusieron un 0,91 % (95/10.399) del total de AADV comunicados. En la Tabla 96, podemos observar que la vacuna que con más frecuencia se asoció a la aparición de diarreas fue la vacuna de la meningitis C (21,05 %). En todos los casos, este tipo de alteración se produjo mayoritariamente en pacientes menores de 15 años, con una tendencia además, de que se presenten de manera más frecuente en hombres, exceptuando los casos asociados a la vacuna de la meningitis C. Destaca por último la vacuna DTP, en la cual se observa que en un 15,4 % de los casos, la relación entre la diarrea y la administración de esta vacuna fue evaluada como "Definida" por FEDRA.

Tabla 96. Principales vacunas implicadas en la producción de alteraciones gastrointestinales

VÓMITOS				
	Vacuna Meningitis C	Vacuna Hepatitis B	Vacuna DT/Td	Vacuna Poliomielitis
<b>Total Reacciones</b>	39 (19,89 %)	32 (16,32 %)	28 (14,28 %)	21 (10,71 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	6,25 %	7,14 %	-
Probable	92,3 %	90,6 %	85,7 %	76,2 %
<b>Edad</b>				
<15 años	92,3 %	81,2 %	100 %	100 %
≥ 15 años	7,7 %	18,8 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	48,7 %	34,8 %	50,0 %	47,6 %
Mujeres	51,3 %	65,2 %	50,0 %	52,4 %
DIARREA				
	Vacuna Meningitis C	Vacuna Poliomielitis	Vacuna Hepatitis B	Vacuna DTP
<b>Total Reacciones</b>	20 (21,05 %)	17 (17,89 %)	15 (15,78 %)	13 (13,68 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	11,7 %	-	15,4 %
Probable	85,0 %	52,9 %	86,7 %	30,7 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	60,0 %	100 %
≥ 15 años	-	-	40,0 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	35,0 %	70,6 %	66,7 %	64,3 %
Mujeres	65,0 %	29,4 %	33,3 %	35,7 %

### 3.3.6. Trastornos del Sistema Músculo Esquelético (SME)

#### 3.3.6.1. Mialgia

La mialgia es el AADV más frecuente dentro de aquellos que afectan al sistema músculo esquelético, comunicándose 98/10.399 casos, lo que supone un 0,94 % del total de AADV notificados. La vacuna DT/Td fue la que más frecuentemente estuvo asociada a la aparición de mialgias (33,7 %). Con excepción de la vacuna DT/Td, en el resto de vacunas sospechosas, los casos de mialgia notificados se produjeron en población de más de 15 años. La distribución según sexo, indica que esta complicación muscular se produjo de forma ligeramente más frecuente en hombres, exceptuando en el caso de la vacuna del tétanos, donde esta complicación se produjo de forma más frecuente en mujeres. En ningún caso, la causalidad fue evaluada como "Definida" en las 4 vacunas analizadas en la Tabla 97.

Tabla 97. Vacunas implicadas con mayor frecuencia en la producción de alteraciones del SME

MIALGIA				
	Vacuna DT/Td	Vacuna de la Gripe	Vacuna Hepatitis B	Vacuna del Tétanos
<b>Total Reacciones</b>	33 (33,7 %)	23 (23,5 %)	19 (19,4 %)	7 (7,1 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	100 %	69,6 %	73,7 %	85,7 %
<b>Edad</b>				
<15 años	60,6 %	-	26,3 %	-
≥ 15 años	39,4 %	100 %	73,7 %	100 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	57,6 %	56,5 %	52,6 %	42,8 %
Mujeres	42,4 %	43,5 %	47,4 %	57,2 %

### 3.3.7. Alteraciones psiquiátricas

#### 3.3.7.1. Somnolencia

La somnolencia se ha clasificado dentro de las alteraciones de tipo psiquiátrico relacionadas con la administración de vacunas. En los casi 20 años de duración de este estudio descriptivo, se notificaron un total de 91/10.399 (0,87 %) casos de somnolencia. La vacuna DT/Td fue la que con mayor frecuencia (36,26 %), estuvo implicada en la aparición de este efecto no deseado. Mayoritariamente, este evento no deseado se produjo en menores de 15 años en las 4 vacunas analizadas. La somnolencia se asoció más frecuentemente en hombres tras la administración de las vacunas frente a la poliomielitis y a *Haemophilus influenzae* tipo B. Destacaremos el caso de la vacuna Hib, cuya administración se relacionó de manera "Definida" con la aparición de somnolencia en un 33,3 % de los casos (Tabla 98).

3.3.7.2. Nerviosismo

El nerviosismo es clasificado también por el sistema dentro de las alteraciones de carácter psiquiátrico, siendo según su frecuencia, la segunda en importancia. Se comunicaron un total de 88/10.399 casos, lo que supuso un total del 0,84 % de los AADV comunicados. La vacuna de la poliomielitis fue la que con más frecuencia estuvo relacionada con la aparición de ese trastorno, tal y como describimos en la Tabla 98, asociándose a un 29,54 % de los casos. En la misma tabla, queda patente que este tipo de alteración asociada al menos temporalmente, a la administración de vacunas, se produjo principalmente en individuos cuya edad es inferior a 15 años. En las 4 vacunas a estudio observamos además, que son los hombres la población afectada con una mayor frecuencia. Finalmente es importante señalar, que la asociación entre administración de la vacuna DTP y la aparición de nerviosismo fue evaluada como “Definida” en un 23,1 % de los casos.

Tabla 98. Principales vacunas implicadas en la producción de alteraciones psiquiátricas

SOMNOLENCIA				
	Vacuna DT/Td	Vacuna Poliomielitis	Vacuna Hib	Vacuna HepatitisB
<b>Total Reacciones</b>	33 (36,26 %)	11 (12,08 %)	9 (9,89 %)	8 (8,79 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	33,3 %	-
Probable	100 %	100 %	22,2 %	75,0 %
<b>Edad</b>				
<15 años	72,7 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	27,2 %	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	39,4 %	54,5 %	33,3 %	62,5 %
Mujeres	60,6 %	45,5 %	66,7 %	37,5 %
NERVIOSISMO				
	Vacuna Poliomielitis	Vacuna Hib	Vacuna DTP	Vacuna Hib+DTP
<b>Total Reacciones</b>	26 (29,54 %)	18 (20,45 %)	13 (14,77 %)	9 (10,22 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	23,1 %	-
Probable	73,1 %	83,3 %	69,2 %	77,8 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	48,0 %	66,7 %	53,8 %	66,7 %
Mujeres	52,0 %	33,3 %	46,2 %	33,3 %

3.3.8. Alteraciones leucocitarias

3.3.8.1. Linfadenopatías

Las linfadenopatías (Figura 25) se clasifican dentro de las alteraciones leucocitarias, suponiendo un 1,26 % del total de AADV comunicados (132/10.399), siendo así la complicación más frecuente dentro de este grupo.

Las vacuna DT/Td, TV, tetánica y DTP, estuvieron asociadas de una forma más frecuente a la aparición de esta alteración, tal y como se analiza en la Tabla 99. Podemos observar que en las vacunas DT/Td y tétanos, la mayoría de los casos de esta complicación vacunal se produjeron en mayores de 15 años. En la vacuna frente al tétanos, destaca también que el 80% de los casos de linfadenopatías se produjeron en mujeres. FEDRA no evaluó en ningún caso como "Definida" la relación causal entre la inmunización y la aparición del efecto no deseado.



Figura 25. Linfadenopatía cervical<sup>323</sup>

Tabla 99. Vacunas implicadas con mayor frecuencia en la producción de alteraciones leucocitarias

LINFADENOPATÍAS				
	Vacuna DT/Td	Vacuna Triple Vírica	Vacuna del Tétanos	Vacuna DTP
<b>Total Reacciones</b>	49 (37,1 %)	26 (19,7 %)	20 (15,1 %)	7 (5,3 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	81,6 %	73,8 %	100 %	85,7 %
<b>Edad</b>				
<15 años	22,5 %	96,1 %	15,0 %	100 %
≥ 15 años	77,5 %	3,9 %	85,0 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	41,7 %	73,1 %	20,0 %	42,9 %
Mujeres	58,3 %	26,9 %	80,0 %	57,1 %

3.3.9. Trastornos tipo general/Alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo(SNA)/Trastornos cardiovasculares (CV)

3.3.9.1. Síncope

El síncope es un AADV que ha sido clasificado en WHO-ART dentro de las alteraciones de 3 tipos de órganos y sistemas: sistema nervioso autónomo (31 AADV), cardiovasculares (20

AADV) y trastornos de tipo general (37 AADV), de tal forma que el número de casos de síncope comunicados en el periodo de estudio fueron 88/10.399, que constituyeron un 0,84 % del total de AADV comunicados en estos casi 20 años. Las vacunas frente a meningitis C, hepatitis B, DTP y hepatitis A+B estuvieron implicados en un 64,76 % de los casos de síncope observados. La mayoría de los casos de este AADV estudiados en nuestro análisis se produjeron en menores de 15 años, mayoritariamente en hombres, con la excepción de los asociados a la vacuna DTP. En la Tabla 100, observamos que la causalidad entre la administración de la vacuna combinada frente a la hepatitis A+B y la aparición de esta complicación vacunal, fue evaluada como "Definida" en un 9,1 % de los casos.

Tabla 100. Vacunas implicadas con mayor frecuencia en la producción de trastornos generales/CV/SNA

SÍNCOPE				
	Vacuna Meningitis C	Vacuna Hepatitis B	Vacuna DTP	Vacuna Hepatitis A+B
<b>Total Reacciones</b>	19 (21,59 %)	15 (17,04 %)	12 (13,63 %)	11 (12,50 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	9,1 %
Probable	78,9 %	66,7 %	75,0 %	90,9 %
<b>Edad</b>				
<15 años	94,7 %	80,0 %	100 %	90,9 %
≥ 15 años	5,3 %	20,0 %	-	9,1 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	68,4 %	73,3 %	50,0 %	63,6 %
Mujeres	31,6 %	26,7 %	50,0 %	36,4 %

### 3.4. Distribución de los AADV en el periodo 1983-2003

En la Figuras 26 y 27 se representa la distribución temporal de los AADV en el periodo 1983-2003. Se representaron aquellas vacunas en las que su administración fue asociada con más frecuencia a la aparición de efectos no deseados. Destacan los picos de notificación de AADV asociados a la administración de la vacuna DT/Td en los años 1996, 2000 y 2001, con 420, 743 y 793 AADV respectivamente. En el año 1993 en cambio, se observó un importante incremento en el índice de notificación de la vacuna de la hepatitis B, llegándose a la comunicación de 180 AADV en el citado año. El año 1998 supuso un incremento del número de AA relacionados con la administración de la vacuna de la Meningitis A+C que se habían producido hasta la fecha, llegándose a notificar 258 casos. La vacuna de la poliomielitis conoció sus máximos de notificación en los años 1999 y 2000, con 239 y 210 casos respectivamente. Por último, también en el año 2000, la comunicación de efectos no deseados en relación a la administración de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B alcanzó su máximo, con niveles superiores a los 250 casos.

Figura 26. Distribución temporal de los AADV a vacunas Meningitis C, Hepatitis B, Polio, Hib, Hib+DTP, Meningitis A+C(1983-2003)

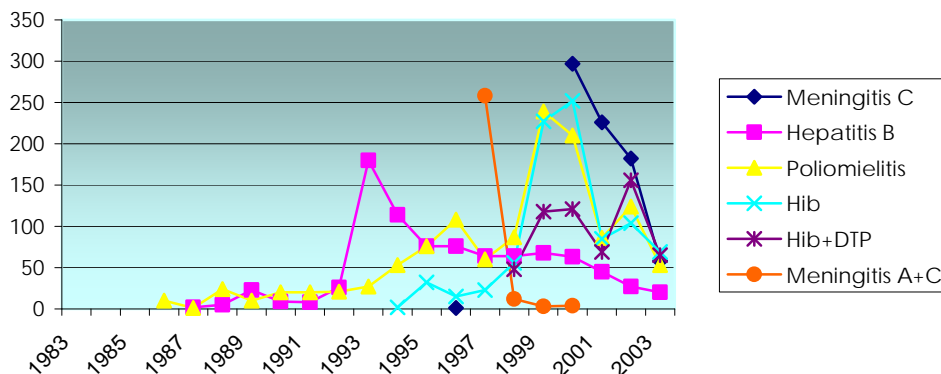
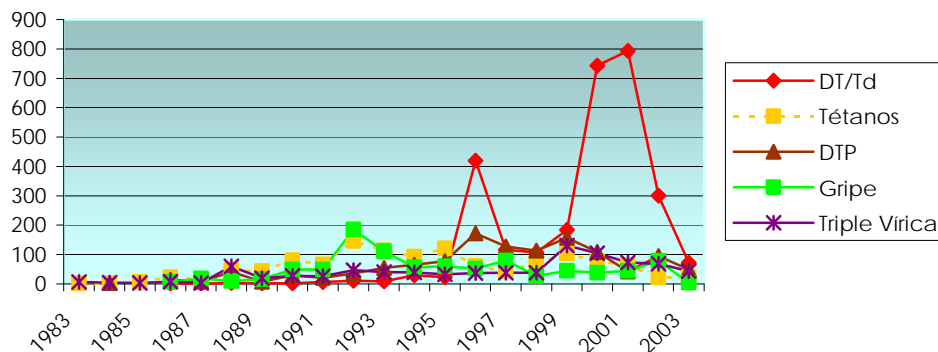


Figura 27. Distribución temporal de los AADV a vacunas DT/Td, Tétanos, DTP, Gripe y Triple Virica (1983-2003)



#### 4. Estudio de los AADV graves y mortales notificados en España, 1983-2003

La mayor parte de las notificaciones comunicadas en el periodo de estudio, fueron clasificadas como leves y moderadas (96,5 %), mientras que sólo un 3,5 % (156) fueron clasificadas como graves y dentro de ellas, tan sólo en 34 notificaciones (0,6 %) el desenlace fue mortal (Figura 28).

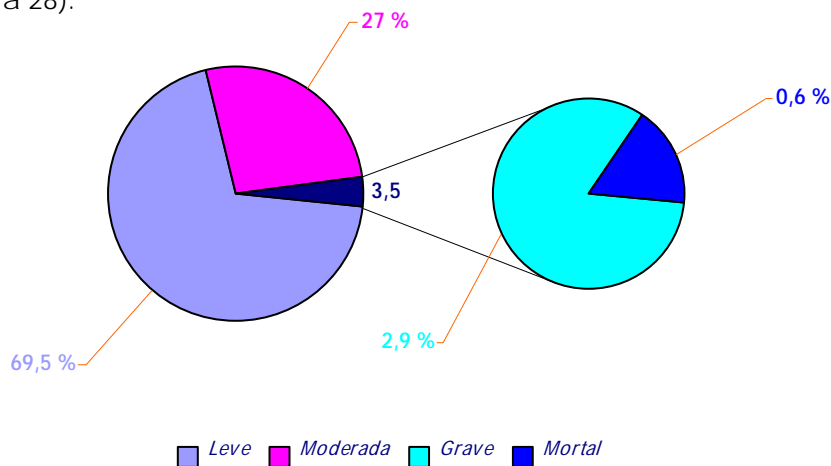
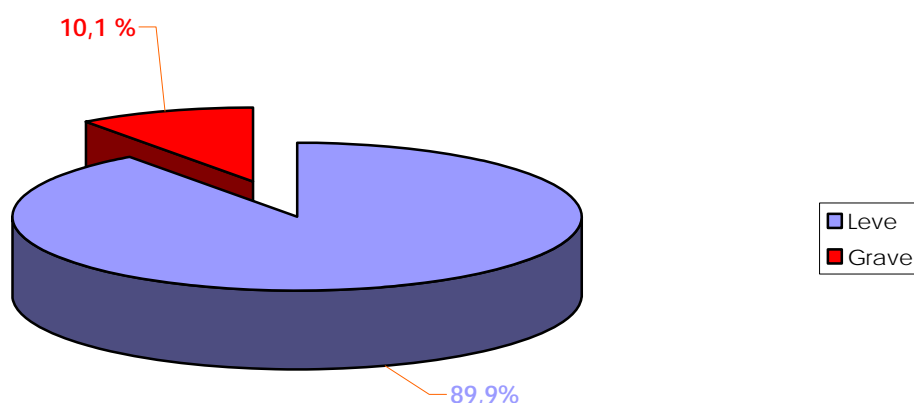


Figura 28. Distribución de las notificaciones de AADV según los criterios de gravedad, 1983-2003

#### 4.1. Frecuencia y categoría de probabilidad

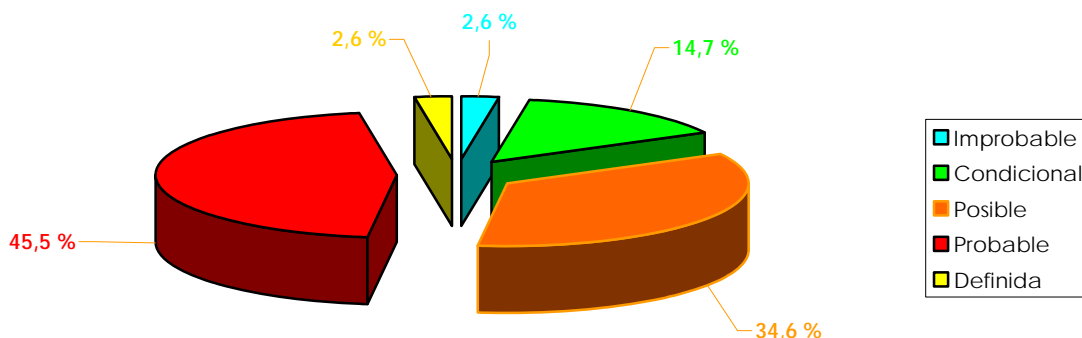
Siguiendo los criterios de gravedad de la Unión Europea que solamente diferencia entre AADV leves y graves, la distribución quedaría de la forma que se describe en la Figura 29, en la que volvemos a observar que la mayor parte de las notificaciones, tuvieron un carácter banal, de forma que casi el 90 % de los efectos no deseados tras la administración de vacunas tuvieron una naturaleza leve.

Figura 29. Clasificación de las notificaciones según criterios de gravedad de la UE



Las 156 notificaciones de AADV clasificados como graves según los criterios expuestos al principio de este apartado, fueron clasificadas a su vez en distintas categorías dependiendo de la relación causal calculada automáticamente por FEDRA, de forma que en el 80,1 % de las notificaciones, la relación causal entre la aparición del AA y la administración de la vacuna fue clasificada como Posible o Probable, resultados que se exponen en la Figura 30.

Figura 30. Categoría probabilidad de las notificaciones de AADV graves 1983-2003



#### 4.2. Distribución según órgano/aparato

Las 156 de notificaciones de AADV clasificadas como graves y comunicadas en el periodo de casi 20 años que abarca el estudio, contienen un total de 333 AADV, lo que supone una media de 2,1 AADV graves por notificación. El órgano/aparato afectado con mayor frecuencia fue el SNC con 84/333 AADV, es decir un 25,22 % del total. La Tabla 101 refleja los AADV graves más frecuentes, entre ellos destaca una complicación de tipo general como es la fiebre (5,70 %) y otra que afecta al Sistema Nervioso como es el caso de las convulsiones (4,80 %). En relación a la distribución por edad, la mayor parte de los AADV graves se produjeron en menores de 15 años (60,9 %), y 51,9 % de los mismos, tuvo lugar en mujeres.

Tabla 101. AADV graves notificados en el periodo 1983-2003

<i>AADV graves</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Fiebre	19	5,70 %	5,70 %
Convulsiones	16	4,80 %	10,50 %
Shock anafiláctico	14	4,20 %	14,70 %
Encefalopatía	11	3,30 %	18,00 %
Cianosis	11	3,30 %	21,30 %
Broncoespasmo	11	3,30 %	24,60 %
Neuritis	7	2,10 %	26,70 %
Sincope	6	1,80 %	28,50 %
Hipotonía	6	1,80 %	30,30 %
Disnea	6	1,80%	32,10 %
Edema facial	6	1,80 %	33,90 %
Apnea	5	1,50 %	35,40 %
Diarrea	4	1,20 %	36,60 %
Pancreatitis	4	1,20 %	37,80 %
Prurito	4	1,20 %	39,00 %
Síndrome de Stevens Johnson	2	0,60 %	39,60 %
Bronquitis	2	0,60 %	40,20 %
Coma	2	0,60 %	40,80 %
Disfonia	2	0,60 %	41,40 %
Estridor	2	0,6 0%	42,00 %
Hipertermia	2	0,60 %	42,60 %
Meningitis	2	0,60 %	43,20 %
Otros	190	56,80 %	
<b>Total</b>	<b>333</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

### 4.3. AADV asociados a la administración de cada vacuna

Procederemos a realizar ahora un estudio en el cual se determinarán el número de AADV graves asociados a la administración de cada una de las vacunas (Tabla 102).

La vacuna que estuvo implicada en un mayor número de AADV graves fue la vacuna de la gripe, la cual se asoció a un 21,0 % de los AADV graves comunicados. Asimismo, en la mayor parte de las vacunas, los AADV graves se produjeron en menores de 15 años, mientras que sólo en las vacunas de la gripe, tétanos, BCG y hepatitis A tuvieron lugar en adultos.

Tabla 102. Frecuencia de AADV graves de los distintos tipos de vacunas. Distribución según edad

Vacunas	AADV graves (N)	% (N/333)	<15 años	≥15 años
Gripe	70	21,02 %	4,3 %	95,7 %
Triple Virica	58	17,42 %	84,5 %	15,5 %
DTP	49	14,71 %	100 %	-
Poliomielitis	47	14,11 %	100 %	-
Meningitis C	23	6,91 %	100 %	-
<i>Haemophilus influenzae</i> Tipo B	18	5,40 %	100 %	-
Hepatitis B	18	5,40 %	94,4 %	5,6 %
Tétanos	12	3,60 %	25,0 %	75,0 %
BCG	7	2,10 %	-	100 %
DT/Td	6	1,80 %	100 %	-
<i>Haemophilus influenzae</i> Tipo B+DTP	5	1,50 %	100 %	-
Hepatitis B+DTP	4	1,20 %	100 %	-
Hepatitis A	3	0,90 %	-	100 %
Varicela	2	0,60 %	100 %	-
Meningitis A+C	1	0,30 %	100 %	-
Otras Vacunas	37	11,11 %	5,4 %	94,6 %

El siguiente paso a realizar será el estudio individualizado de los 10 AADV graves más frecuentes así como las vacunas implicadas en los mismos. En el primer análisis que se realiza en la Tabla 103, estudiamos la distribución de los mencionados AADV graves más frecuentes, así como su distribución según edad y sexo. En todos los casos como veremos, la mayoría de las complicaciones graves se produjeron en menores de 15 años, con la excepción del shock anafiláctico, que tiene una distribución igualitaria entre grupos de edad. Globalmente no existen grandes diferencias en la frecuencia de AADV graves entre sexos, tal vez señalar puntualmente, las observadas en el shock anafiláctico, donde un 70 % de los casos tuvieron lugar en hombres.

Tabla 103. AADV graves más frecuentes y distribución según edad

<i>AADV graves</i>	<i>n</i>	<i>n/333 (%)</i>	<i>&lt; 15 años</i>	<i>≥ 15 años</i>	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>
Fiebre	19	5,70 %	78,9 %	21,1 %	44,4 %	55,6 %
Convulsiones	16	4,80 %	93,7 %	6,3 %	60,0 %	40,0 %
Shock anafiláctico	14	4,20 %	50,0 %	50 %	71,4 %	28,6 %
Encefalopatía	11	3,30 %	81,8 %	18,2 %	63,6 %	36,4 %
Cianosis	11	3,30 %	90,9 %	9,1 %	18,2 %	81,8 %
Broncoespasmo	11	3,30 %	30,0 %	70,0 %	40,0 %	60,0 %
Neuritis	7	2,10 %	14,3 %	85,7 %	57,1 %	42,9 %
Síncope	6	1,80 %	83,3 %	16,4 %	42,8 %	57,2 %
Hipotonía	6	1,80 %	100 %	-	16,7 %	83,3 %
Disnea	6	1,80 %	33,3 %	66,7 %	33,3 %	66,7 %
Otros	226	67,90 %	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>333</b>	<b>100 %</b>	<b>60,9 %</b>	<b>39,1 %</b>	<b>48,1 %</b>	<b>51,9 %</b>

En el segundo análisis, estudiamos cada AADV grave y las vacunas asociadas como mínimo temporalmente a él. También se procedió a realizar un análisis de la distribución según edad y sexo, así como de aquellos AADV en los cuales la relación causal con la administración de la vacuna fue definida como "Probable" o "Definida" (Tabla 104).

La fiebre fue el AADV grave que con más frecuencia se recogió en nuestro estudio, relacionada fundamentalmente con las vacunas de la poliomielitis, DTP, triple vírica y meningitis C. Destaca así mismo, la gran importancia que tienen dentro de los AA graves, aquellos que afectaron al Sistema Nervioso Central y Periférico, entre las que destacaron las convulsiones, encefalopatías, neuritis e hipotonía.

Una revisión general de los datos, pone de manifiesto como por otra parte era de esperar, que las vacunas más frecuentemente implicadas en los AADV graves fueron aquellas de aplicación sistemática en la población (poliomielitis, triple vírica, DTP), con la excepción remarcable de las vacunas desensibilizante y antigripal. La primera fue el preparado más frecuentemente implicado en el shock anafiláctico y en las alteraciones del aparato respiratorio, tales como el broncoespasmo y la disnea. La gripe a su vez, se relacionó con la aparición de neuritis.

Por último, indicaremos que solo en un caso de convulsiones, atribuidas a la administración conjunta de la vacuna de la poliomielitis y DTP y otro de shock anafiláctico, en relación a la administración de un preparado desensibilizante, la relación causal fue evaluada como "Definida".

Tabla 104. Vacunas implicadas con mayor frecuencia en los AADV graves, relación causal, edad y sexo

<b>FIEBRE</b>	<b>Vacuna Poliomielitis</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>Vacuna Triple Vírica</b>	<b>Vacuna meningitis C</b>
<b>Total Reacciones</b>	5 (26,31 %)	3 (15,78 %)	3 (15,78 %)	3 (15,78 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	60,0 %	66,6 %	100 %	66,6 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	40 %	33,3 %	70,7 %	-
Mujeres	60 %	70,7 %	33,3 %	100 %
<b>CONVULSIONES</b>	<b>Vacuna Poliomielitis</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>Vacuna Triple Vírica</b>	<b>Vacuna meningitis C</b>
<b>Total Reacciones</b>	8 (50,00 %)	6 (37,50 %)	4 (25,00 %)	2 (12,50 %)
<b>Relación</b>				
Definida	12,5 %	16,6 %	-	-
Probable	25,0 %	33,3 %	25 %	50 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	62,5 %	66,6 %	25,0 %	50 %
Mujeres	37,5 %	33,4 %	75,0 %	50 %
<b>SHOCK ANAFILÁCTICO</b>	<b>V. Desensibilizante</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>Vacuna Gripe</b>	<b>Vacuna Tétanos</b>
<b>Total Reacciones</b>	5 (35,71 %)	3 (21,42 %)	2 (14,28 %)	2 (14,28 %)
<b>Relación</b>				
Definida	20,0 %	-	-	-
Probable	80,0 %	100 %	100 %	100 %
<b>Edad</b>				
<15 años	20,0 %	100 %	-	-
≥ 15 años	80,0 %	-	100 %	100 %
<b>Sexo</b>				
Hombres	100 %	33,4 %	100 %	50,0 %
Mujeres	-	66,6 %	-	50,0 %
<b>ENCEFALOPATÍA</b>	<b>Vacuna Triple Vírica</b>	<b>V. Poliomielitis</b>	<b>Vacuna Meningitis C</b>	<b>Vacuna DTP</b>
<b>Total Reacciones</b>	5 (45,45 %)	5 (45,45 %)	2 (18,18 %)	2 (18,18 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	40,0 %	20,0 %	50,0 %	-
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	80,0 %	60,0 %	50,0 %	50,0 %
Mujeres	20,0 %	40,0 %	50,0 %	50,0 %
<b>CIANOSIS</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>V. Poliomielitis</b>	<b>Vacuna Hib</b>	<b>Vacuna Meningitis C</b>
<b>Total Reacciones</b>	7 (63,63 %)	5 (45,45 %)	3 (27,27 %)	2 (18,18 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	85,7 %	80,0 %	100 %	50,0 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	28,5 %	-	33,4 %	50,0 %
Mujeres	71,5 %	100 %	66,6 %	50,0 %

Tabla 104. Vacunas implicadas con mayor frecuencia en los AADV graves, relación causal, edad y sexo (Continuación)

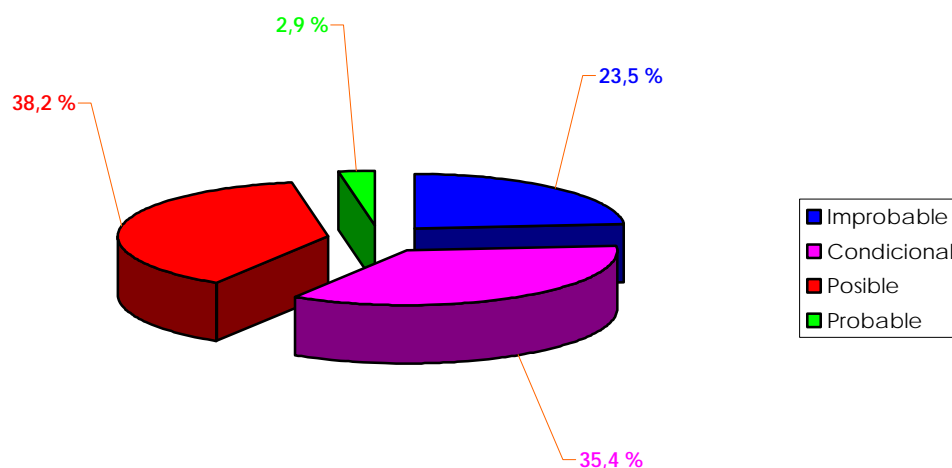
<b>BRONCOESPASMO</b>	<b>V. desensibilizante</b>	<b>Vacuna Gripe</b>	<b>Vacuna Meningitis C</b>	<b>V. Poliomieltis</b>
<b>Total Reacciones</b>	3 (30,00 %)	3 (30,00 %)	1 (10,00 %)	1 (10,00 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	66,6 %	100 %	100 %	-
<b>Edad</b>				
<15 años	-	-	100 %	100 %
≥ 15 años	100 %	100 %	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	33,4 %	-	100 %	-
Mujeres	66,6 %	100 %	-	100 %
<b>NEURITIS</b>	<b>Vacuna Gripe</b>	<b>V. Meningitis A+C</b>	<b>V. Pneumococica</b>	<b>V. Fiebre Amarilla</b>
<b>Total Reacciones</b>	4 (57,14 %)	1 (14,28 %)	1 (14,28 %)	1 (14,28 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	50,0 %	-	-	-
<b>Edad</b>				
<15 años	-	100 %	-	100 %
≥ 15 años	100 %	-	100 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	33,4 %	100 %	100 %	100 %
Mujeres	66,6 %	-	-	-
<b>SÍNCOPE</b>	<b>V. Poliomieltis</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>Vacuna Gripe</b>	<b>Vacuna Triple Vírica</b>
<b>Total Reacciones</b>	4 (66,66 %)	4 (66,66 %)	1 (16,66 %)	1 (16,66 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	75,0 %	75,0 %	100 %	-
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	-	100 %
≥ 15 años	-	-	100 %	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	25,0 %	25,0 %	100 %	-
Mujeres	75,0 %	75,0 %	-	100 %
<b>HIPOTONÍA</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>V. Poliomieltis</b>	<b>Vacuna Hib</b>	<b>Vacuna Meningitis C</b>
<b>Total Reacciones</b>	5 (83,33 %)	3 (50,00 %)	3 (50,00 %)	2 (33,33 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	100 %	100 %	100 %	100 %
<b>Edad</b>				
<15 años	100 %	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	-	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	20,0 %	-	33,3 %	50,0 %
Mujeres	80,0 %	100 %	66,6 %	50,0 %
<b>DISNEA</b>	<b>V. Desensibilizante</b>	<b>V. Poliomieltis</b>	<b>Vacuna DTP</b>	<b>Vacuna Hepatitis B</b>
<b>Total Reacciones</b>	2 (33,33 %)	2 (33,33 %)	1 (16,66 %)	1 (16,66 %)
<b>Relación</b>				
Definida	-	-	-	-
Probable	100 %	100 %	100 %	100 %
<b>Edad</b>				
<15 años	-	100 %	100 %	100 %
≥ 15 años	100 %	-	-	-
<b>Sexo</b>				
Hombres	50,0 %	50,0 %	-	100 %
Mujeres	50,0 %	50,0 %	100 %	-

## 5. Estudio de los AADV mortales notificados en España, 1983-2003

Otro de los objetivos que nos habíamos marcado en este estudio era conocer la frecuencia y distribución según sexo, edad y probabilidad causal de los AADV que tuvieron como resultado la muerte del paciente. En el periodo de 20 años que abarca nuestro análisis, se comunicaron un total de 34 notificaciones con resultado de exitus, lo que supuso únicamente un 0,6 % del total de las 5.425 comunicadas. En las 34 notificaciones hubo un total de 45 vacunas implicadas, lo que supuso una media de 1,3 vacunas por notificación. A su vez, en cada notificación con desenlace mortal, existió una media de 2,8 AADV. Con respecto a la distribución por edades y sexo se pudo observar que el 51,3 % de las notificaciones de AADV mortales se produjeron en mayores de 15 años, siendo un 56,2 % de los casos predominantes en hombres.

En relación al establecimiento de un nexo causal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV mortal, podemos decir que el 73,6 % de las notificaciones mortales fueron clasificadas por FEDRA en las categorías "Posible" y "Condicional". No existió ninguna notificación en que la relación causal fuera clasificada como "Definitiva" (Figura 31).

Figura 31. Categoría Probabilidad en notificaciones de AADV mortal



La Tabla 105 desglosa el contenido de las 34 notificaciones mortales comunicadas en el estudio, especificando cada una de las vacunas implicadas, el sexo y edad de los pacientes, así como la posible relación causal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV mortal evaluada por FEDRA. En color rojo se resaltan, cuando hay varias vacunas implicadas, aquella en la que el evaluador consideró una mayor asociación con el AADV mortal.

Tabla 105. Notificaciones de AADV mortales comunicadas en España entre 1983-2003

Notificación	Vacunas	AADV	Edad	Sexo	Probabilidad
00036	Vacuna Triple Virica	Faringitis Rinitis Fiebre Bronquitis Muerte	1 año	♀	Posible
00411	Vacuna DTP Vacuna Poliomieltis	Muerte súbita infantil	7 meses	♂	Improbable
00548	Vacuna DTP Vacuna Poliomieltis Vacuna BCG	Muerte súbita infantil	2 meses	♀	Condicional
00684	Vacuna Gripe	Neumonía Muerte	90 años	♂	Improbable
00690	Vacuna Gripe	Muerte	53 años	♂	Improbable
00691	Vacuna Gripe	Condición agravada Bronquitis Muerte	83 años	Desc	Posible
00750	Vacuna Meningitis C	Palidez Dolor Insuficiencia circulatoria Sudoración fría Muerte	3 meses	♂	Posible
01123	Vacuna DTP Vacuna Polio	Malestar general Vómitos Fiebre Diarrea Muerte	7 meses	♀	Improbable
01169	Vacuna Meningitis C	Sepsis Muerte	10 meses	♀	Condicional
01184	Vacuna Meningitis C Vacuna Hib+DTP Vacuna Poliomieltis	Muerte súbita infantil	2 meses	♂	Condicional
01191	Vacuna Hepatitis B+DTP Vacuna Hib	Llanto anormal Muerte	50 días	♀	Improbable
01660	Vacuna Meningitis C	Repuesta terapéutica disminuida Meningitis Muerte	35 meses	♀	Posible
01790	Vacuna Meningitis C	Sepsis Muerte	18 meses	♂	Condicional
02089	Vacuna Gripe	Infección respiratoria Insuficiencia cardiaca Muerte	Desc	Desc	Improbable
02276	Vacuna Tétanos	Espina bifida Anencefalia Nacido muerto Muerte	23 años	♀	Condicional
02529	Vacuna Gripe	Agranulocitosis Muerte	78 años	♂	Posible
02941	Vacuna Gripe	Muerte súbita	89 años	♂	Condicional
03047	Vacuna Gripe	Mielitis Muerte	45 años	♂	Posible
03092	Vacuna Gripe	Anemia aplásica Muerte	66 años	♂	Condicional
03769	Vacuna Meningitis C	Meningitis Muerte	18 meses	♂	Posible
03856	Vacuna Gripe	Muerte Súbita	73 años	♀	Condicional

Tabla 105. Notificaciones de AADV mortales comunicadas en España entre 1983-2003. (Continuación)

Notificación	Vacunas	AADV	Edad	Sexo	Probabilidad
04165	Vacuna Meningitis C Vacuna DTP Vacuna Polio	Palidez Hipotonía neonatal Depresión respiratoria Muerte súbita	4 meses	♀	Posible
05007	Vacuna Gripe	Aplasia médula ósea Muerte	51 años	♂	Condicional
05108	Vacuna Gripe	Reflejos ausentes Mielitis Convulsiones Tetraplejía Retención urinaria Muerte	45 años	♂	Posible
05901	Vacuna DTP Vacuna Polio Vacuna Hib	Muerte súbita	2 meses	♀	Improbable
06053	Vacuna DTP	Encefalomielitis Muerte	4 meses	♂	Probable
06545	Vacuna Gripe	Sepsis Insuficiencia circulatoria Insuficiencia hepática Insuficiencia renal Diarrea Fiebre Erupción maculo popular Confusión Muerte	71 años	♀	Condicional
07725	Vacuna Tétanos	Menopausia Alteraciones cardiovasculares Alteración habla Muerte	34 años	♂	Posible
08420	Vacuna DTP	Fiebre Insuficiencia circulatoria Muerte	4 meses	♀	Improbable
08452	Vacuna DTP	Muerte súbita infantil	3 meses	♂	Condicional
08734	Vacuna Gripe	Neumonía Fiebre Dolor abdominal Alteración habla Insuficiencia respiratoria Insuficiencia circulatoria Somnolencia Muerte	53 años	♂	Condicional
12306	Vacuna Bacteriana	Necrosis epidérmica Muerte	66 años	♂	Posible
71540	Vacuna Gripe	Neuritis Muerte	85 años	♀	Posible
82721	Vacuna desensibilizante	Insuficiencia circulatoria Insuficiencia circulatoria Muerte súbita	37 años	♀	Posible

El siguiente paso que realizaremos en el análisis de los AADV mortales, es el análisis de la frecuencia de AADV mortales según el tipo de vacuna implicada, analizando además la distribución según sexo, edad y probabilidad causal. En dicho análisis queda de manifiesto, que la vacuna más frecuentemente asociada a la producción de AADV mortales es la de la

gripe, que está relacionada, al menos temporalmente, con un 45,8 % de los mismos (Tabla 106).

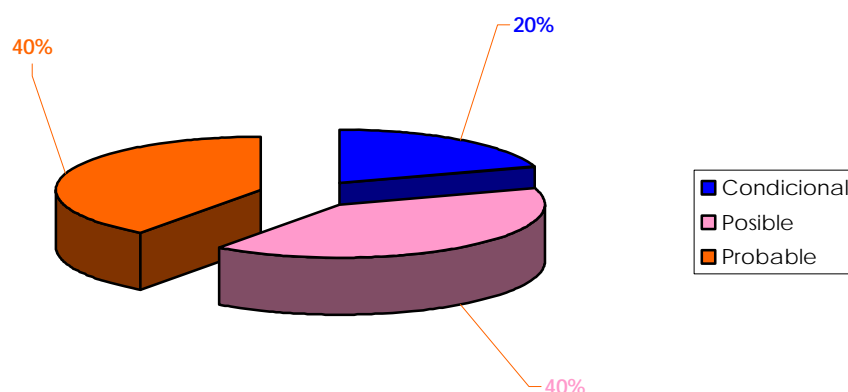
Tabla 106. Vacunas implicadas en los AADV mortales. Distribución según edad, sexo y probabilidad

Vacunas	% AADV	Edad	Sexo	Probabilidad
Vacuna gripe	44 (45,83 %)	< 15 años	-	Hombre 63,4 % Probable -
		≥ 15 años	100 %	Mujer 36,6 % Posible 34,1 %
Vacuna Meningitis C	17 (17,70 %)	< 15 años	100 %	Hombre 47,1 % Probable -
		≥ 15 años	-	Mujer 52,9 % Posible 70,6 %
Vacuna Poliomielitis	13 (13,54 %)	< 15 años	100 %	Hombre 15,4 % Probable -
		≥ 15 años	-	Mujer 84,6 % Posible 30,8 %
Vacuna DTP	11 (11,45 %)	< 15 años	100 %	Hombre 36,4 % Probable 18,2 %
		≥ 15 años	-	Mujer 63,6 % Posible -
Vacuna Tétanos	8 (8,33 %)	< 15 años	-	Hombre 50,0 % Probable -
		≥ 15 años	100 %	Mujer 50,0 % Posible 50,0 %
Vacuna Hib+DTP	8 (8,33 %)	< 15 años	-	Hombre Probable
		≥ 15 años	-	Mujer Posible
Vacuna Triple Vírica	7 (7,29 %)	< 15 años	100 %	Hombre 28,6 % Probable -
		≥ 15 años	-	Mujer 71,4 % Posible 100 %
Vac. desensibilizante	4 (4,16 %)	< 15 años	-	Hombre Probable -
		≥ 15 años	100 %	Mujer 100 % Posible 100 %
Vacuna Hib	3 (3,12 %)	< 15 años	100 %	Hombre Probable -
		≥ 15 años	-	Mujer 100 % Posible -
Vacuna bacteriana	2 (2,08 %)	< 15 años	-	Hombre 100 % Probable -
		≥ 15 años	100 %	Mujer - Posible 100 %
Vac. Hepatitis B+DTP	2 (2,08 %)	< 15 años	100 %	Hombre Probable -
		≥ 15 años	-	Mujer 100 % Posible -
Vacuna BCG	1 (1,04 %)	< 15 años	100 %	Hombre Probable -
		≥ 15 años	-	Mujer 100 % Posible -

## 6. AADV producidos por interacción con otros fármacos

Entre los años 1983 y 2003 se comunicaron un total de 10 notificaciones, en las cuales los AADV se relacionaron con la interacción entre la vacuna y otro fármaco administrado de una manera concomitante. Con la excepción de un caso de muerte súbita, el 90 % de los AADV fueron clasificados como leves o moderados. En el 70 % de los casos, los AADV producidos por interacción tuvieron lugar en individuos mayores de 15 años, mientras que la distribución por sexo fue la misma para hombres y mujeres (50 %). Respecto a la probabilidad que calculó FEDRA entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV, podemos afirmar que el nexo causal fue definido en un 80 % de los casos como "Posible" o "Probable", tal como describe la Figura 32.

Figura 32. Probabilidad causal de los AADV por interacción



En la Tabla 107 se describen las 10 notificaciones de AADV relacionados con la interacción entre la administración concomitante de la vacuna y de otro fármaco u otro preparado vacunal.

Tabla 107. AADV producidos por interacción entre la administración de vacunas y fármacos

Notificación	Fármacos implicados	AADV	Edad	Sexo	Gravedad
00222	Vacuna Gripe Acenocumarol	Vómitos Erupción purpúrica	66 años	♀	Moderada
00224	Vacuna Gripe Acenocumarol	Disminución protrombina	76 años	♀	Moderada
00548	Vacuna BCG Vacuna Poliomielitis Vacuna DTP	Muerte súbita	2 meses	♀	Mortal
02497	Vacuna Pneumococo Vacuna Gripe Acenocumarol	Disminución protrombina	51 años	♂	Leve
05679	Vacuna Gripe Hidroclorotiazida Amlirodona	Urticaria	54 años	♀	Leve
05698	Vacuna Gripe Vacuna Pneumococo	Urticaria Broncoespasmo	75 años	♀	Moderada
07846	Vacuna Hepatitis B+DTP Vacuna Hib Vacuna Poliomielitis	Lesión granulomatosa Inflación zona inyección	4 meses	♂	Moderada
09000	Vacuna Hepatitis B+DTP Vacuna Hib Vacuna Poliomielitis	Fiebre	2 meses	♂	Moderada
17004	Vacuna Pneumococo Estavudina Didanosina Glisentida	Fiebre Estomatitis Erupción cutánea	54 años	♂	Moderada
17005	Vacuna Pneumococo Nevirapina Zudoividina Succinonitrilo	Fiebre Erupción cutánea Prurito	23 años	♂	Moderada

## 7. Estudio de los AADV atribuidos recientemente a vacunas

La Tabla 108 resume los casos encontrados de estos AADV que en los últimos tiempos se han atribuido a la administración de vacunas. Obsérvese que en ninguno de los casos, la relación causal fue clasificada por FEDRA como "Definida". Por frecuencia destacan los 8 casos de asma asociados en un 50 % de los casos a la vacuna de la gripe. No se encontró ningún caso de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a la administración de preparados vacunales. Por último, por su especial gravedad, hemos incluido el análisis de un caso de parálisis flaccida, que se asoció a la administración de la vacuna de la polio, pero cuya causalidad fue evaluada por el sistema como "Condicional".

Tabla 108. Distribución AADV atribuidos en los últimos tiempos a las inmunizaciones

AADV	Vacuna mas frecuente	N	Causalidad			
			Improbable	Condicional	Posible	Probable
Autismo	DTP (50 %)	4	-	50 %	50 %	-
Asma	Gripe (50 %)	8	-	12,5 %	-	87,5%
Diabetes mellitus	Hepatitis B (100 %)	2	-	100 %	-	-
Agravamiento EM	Hepatitis B (100 %)	1	-	-	100 %	-
Parálisis flaccida	Polio (100 %)	1	-	100 %	-	-
Sd de Crohn	-	-	-	-	-	-
Colitis Ulcerosa	-	-	-	-	-	-

EM = Esclerosis Múltiple

## 8. Reactogenicidad vacunal y tasas de incidencia de los AADV, 1998-2003

### 8.1. Reactogenicidad vacunal general

En la población menor de dos años entre los años 1998 y 2003, se distribuyeron un total de 15.221.886 vacunas<sup>300</sup> que cumplían los requisitos que se especifican en el apartado "material y métodos" de este trabajo, las cuales son desglosadas en el Anexo II. En ese periodo de 6 años, se comunicaron un total de 958 notificaciones AADV, pertenecientes a las 5 vacunas que han sido objeto de este análisis: vacuna de la meningitis C, triple vírica, DTP, *Haemophilus influenzae* tipo b y poliomielítica. Estos datos suponen unas tasas de incidencia general de 6,3 notificaciones de AADV por 100.000 dosis de vacunas distribuidas. En la Tabla 109 podemos observar el número de AADV asociados a cada una de las vacunas a estudio, así como su incidencia expresada en AADV por cada 100.000 dosis distribuidas. En dicha tabla podemos observar que las vacunas con mayor tasa de reactogenicidad han sido las de *Haemophilus influenzae* tipo b y la de la meningitis C. Por el contrario, la tasa de reactogenicidad menor fue mostrada por la vacuna DTP.

Tabla 109. Reactogenicidad de las diferentes vacunas del estudio en población menor de dos años (1998-2003)

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas	Intervalo de confianza al 95 %
Meningitis C	1.146.032	284	24,8	(22,1-27,8)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	742	23,5	(21,8-25,2)
Poliomielitis	4.378.597	705	16,1	(14,9-17,3)
Triple vírica	2.175.192	275	12,6	(11,2-14,2)
DTP	4.361.897	407	9,3	(8,5-10,3)

El siguiente análisis consistió en comparar 2 a 2 las tasas de incidencia de AADV de las vacunas, lo cual permitió determinar un riesgo relativo y su significación estadística. En los resultados que exponemos en la Tabla 110, queda de manifiesto que la vacuna de la meningitis C presenta una reactogenicidad superior al resto de las vacunas con las que se ha comparado con la excepción de la vacuna Hib, siendo los resultados estadísticamente significativos.

Tabla 110. Reactogenicidad comparada de las diferentes vacunas a estudio (1998-2003)

	V. Triple Vírica		Vacuna DTP		Vacuna Hib		V. Poliomielitis	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
Men C	1,9 (1,7-2,3)	< 0,0001	2,6 (2,3-3,0)	< 0,0001	1,0 (0,9-1,2)	0,4395	1,5 (1,3-1,8)	< 0,0001
TV			1,3 (1,1-1,6)	< 0,0001	0,5 (0,4-0,6)	< 0,0001	0,8 (0,6-0,9)	0,0007
DTP					0,4 (0,3-0,4)	< 0,0001	0,6 (0,5-0,6)	< 0,0001
Hib							1,4 (1,3-1,6)	< 0,0001

## 8.2. Tasas de incidencia de los AADV más frecuentes y vacunas implicadas

### 8.2.1. Reacciones en el lugar de aplicación

La tasa de incidencia general de las reacciones en el lugar de aplicación para las 5 vacunas a estudio fue de 2,0 notificaciones por cada 100.000 distribuidas. La vacuna que demuestra una mayor tasa de reacciones en el lugar de aplicación, fue la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Tabla 111), con resultados estadísticamente significativos al comparar esta vacuna con el resto (Tabla 112).

Tabla 111. Tasas de incidencia de las reacciones en el lugar de aplicación (1998-2003)

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas	Intervalo de confianza al 95 %
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	236	7,5	( 6,6-8,5)
Meningitis C	1.146.032	42	3,7	( 2,7-4,9)
Poliomielitis	4.378.597	141	3,2	( 2,7- 3,8)
DTP	4.361.897	113	2,6	( 2,1-3,1)
Triple vírica	2.175.192	12	0,5	( 0,3-0,9)

En último lugar, encontramos la vacuna triple vírica, que fue el preparado que presentó menor tasa de reacciones en el lugar de administración de la vacuna, siendo los resultados estadísticamente significativos al comparar con el resto de preparados vacunales.

Tabla 112. Tasas de incidencia comparadas de reacciones en el lugar de aplicación (1998-2003)

	V. Triple Virica		Vacuna DTP		Vacuna Hib		V. Poliomieltis	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
MenC	6,6 (3,5-12,3)	< 0,0001	1,4 (0,9-2,0)	0,0549	0,5 (0,3-0,7)	< 0,0001	1,1 (0,8-1,6)	0,4619
TV			0,2 (0,1-0,4)	< 0,0001	0,07 (0,0-0,6)	< 0,0001	0,2 (0,1-0,3)	< 0,0001
DTP					0,3 (0,2-0,4)	< 0,0001	0,8 (0,6-1,0)	0,0849
Hib							2,3 (1,9-2,8)	< 0,0001

### 8.2.2. Fiebre

La tasa de incidencia que presenta la fiebre en los 5 preparados vacunales que están siendo objeto de estudio, supera ligeramente el de las reacciones en el lugar de administración de la vacuna y se sitúa en 2,6 notificaciones de fiebre por cada 100.000 dosis distribuidas. Las vacunas que presentan una mayor tasa de reactividad (Tabla 113) son las de la meningitis C, seguida de la *Haemophilus influenzae* tipo b.

Tabla 113. Tasas de incidencia de los episodios febriles en las diferentes vacunas (1998-2003)

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas	Intervalo de confianza al 95 %
Meningitis C	1.146.032	64	5,6	( 4,3-7,1)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	170	5,4	( 4,6 -6,2)
Triple virica	2.175.192	84	3,8	( 3,1-4,8)
Poliomieltis	4.378.597	164	3,7	( 3,2-4,4)
DTP	4.361.897	87	1,9	(1,6-2,5)

En la Tabla 114 se observa que la vacuna de la meningitis C presenta la mayor tasa de casos de fiebre relacionados con su administración, en relación con el resto de las vacunas con las que se compara. Aunque hemos de indicar, que al comparar con la vacuna frente Hib, los resultados no presentan significación estadística, a pesar de que la reactividad es ligeramente superior. La vacuna DTP fue la que con menos frecuencia

estuvo implicada en los casos de fiebre, mostrando los resultados de comparación con el resto de los preparado vacunales significación estadística.

Tabla 114. Tasas de incidencia comparadas de episodios febriles (1998-2003)

	V. Triple Virica		Vacuna DTP		Vacuna Hib		V. Poliomieltis	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
MenC	1,4 (1,0-2,0)	0,0262	2,8 (2,0-3,1)	< 0,0001	1,0 (0,8-1,4)	0,7987	1,5 (1,1-1,9)	0,0067
TV			1,9 (1,4-2,6)	< 0,0001	0,7 (0,5-0,9)	0,0129	1,03 (0,8-1,3)	0,8198
DTP					0,4 (0,3-0,5)	< 0,0001	0,5 (0,4-0,7)	<0,0001
Hib							1,4 (1,1-1,8)	0,0009

### 8.2.3. Llanto anormal

En el periodo de 6 años que abarca el análisis, se comunicaron 103 episodios de llanto anormal (0,7 notificaciones por cada 100.000 dosis distribuidas). La vacuna de la meningitis C fue la que presentó mayor reactogenicidad para este tipo de episodios (2,9/100.000 dosis distribuidas) tal como representamos en la Tabla 115. Presentó de manera significativa, más riesgo de estar asociada a este tipo de síntomas no deseados tras su administración que el resto de vacunas, con la excepción de las vacuna frente a Hib y Meningitis C, que a pesar de presentar una reactogenicidad menor, no fueron estadísticamente significativas (Tabla 116).

Tabla 115. Tasas de incidencia de los episodios de llanto anormal en las diferentes vacunas (1998-2003)

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas	Intervalo de confianza al 95 %
Triple virica	2.175.192	63	2,9	(2,6-3,2)
Meningitis C	1.146.032	30	2,6	( 1,8-3,7)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	30	2,1	( 1,6-2,6)
Poliomieltis	4.378.597	66	1,4	( 1,1-1,8)
DTP	4.361.897	34	0,7	( 0,5-1,1)

Tabla 116. Tasas de incidencia comparada de los episodios de llanto anormal (1998-2003)

	V. Triple Virica		Vacuna DTP		Vacuna Hib		V. Poliomieltitis	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
MenC	0,9 (0,6-1,8)	0,3265	3,3 (2,9-5,5)	< 0,0001	1,2 (0,8-1,9)	0,3050	1,8 (1,2-2,8)	0,0070
TV			3,5 (2,9-5,8)	< 0,0001	1,4 (1,1-1,9)	0,2963	1,9 (1,4-2,6)	0,0030
DTP					0,4 (0,2-0,6)	< 0,0001	0,5 (0,3-0,8)	0,0040
Hib							1,4 (1,0-2,0)	0,0344

8.2.4. Rash eritematoso

La tasa de incidencia del rash eritematoso en estos 6 años ha sido de 0,4 notificaciones por cada 100.000 dosis distribuidas, siendo la vacuna triple vírica la que presenta mayor tasa de incidencia de las 5 vacunas estudiadas, situándose en 0,8 episodios de rash eritematoso por cada 100.000 dosis distribuidas (Tabla 117). A pesar de ello, cuando realizamos un estudio comparativo y determinamos los riesgos relativos, la vacuna triple vírica únicamente presenta diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan su tasa de incidencia con la de la vacuna triple bacteriana DTP, como queda de manifiesto en la Tabla 118.

Tabla 117. Tasas de incidencia de rash eritematoso en las diferentes vacunas (1998-2003)

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas	Intervalo de confianza al 95 %
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	15	0,5	( 0,3-0,8)
Meningitis C	1.146.032	8	0,7	( 0,3-1,4)
DTP	4.361.897	8	0,2	( 0,09-0,8)
Poliomieltitis	4.378.597	22	0,5	( 0,3-0,8)
Triple virica	2.175.192	17	0,8	( 0,5-1,2)

Tabla 118. Tasas de incidencia comparadas de episodios de rash eritematoso (1998-2003)

	V. Triple Vírica		Vacuna DTP		Vacuna Hib		V. Poliomieltitis	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
MenC	0,9 (0,4-2,1)	0,7922	3,8 (1,4-10,1)	0,0075	1,5 (0,6-3,5)	0,3783	1,4 (0,6-3,1)	0,4258
TV			4,3 (1,8-9,8)	0,0007	1,6 (0,8-3,3)	0,1592	1,5 (0,9-2,9)	0,1713
DTP					0,4 (0,2-0,9)	0,0291	0,4 (0,2-0,8)	0,0146
Hib							0,9 (0,5-1,8)	0,8651

### 8.3. Tasas de incidencia de los AADV graves

Entre 1998 y 2003, se comunicaron un total de 29 notificaciones de AADV graves asociados con las 5 vacunas sobre las cuales estamos realizando nuestro análisis. La tasa de incidencia total de AADV en estos preparados, fue de 0,2 notificaciones de AADV graves por cada 100.000 dosis distribuidas. La mayor tasa de AA graves se presentó asociados a la administración de la vacuna frente a la meningitis C, siendo de 1,4/100.000 dosis de vacunas distribuidas, tal y como describimos en la Tabla 119. Este preparado además, presenta un mayor riesgo de producir AA graves que el resto, mostrando resultados de significación estadística, con la excepción de cuando la comparamos con la vacuna de la poliomieltitis, donde a pesar de que existen diferencias en cuanto a la reactogenicidad, no existe significación estadística, ni epidemiológica (Tabla 120).

Tabla 119. Tasas de incidencia de AADV graves en las diferentes vacunas (1998-2003)

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas	Intervalo de confianza al 95 %
Meningitis C	1.146.032	16	1,4	(0,8-2,3)
Poliomieltitis	4.378.597	35	0,8	(0,6-1,1)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	19	0,6	(0,4-0,9)
Triple Vírica	2.175.192	11	0,5	(0,3-0,9)
DTP	4.361.897	17	0,4	(0,2-0,6)

*Tabla 120. Tasas de incidencia comparadas de AADV graves (1998-2003)*

	V. Triple Virica		Vacuna DTP		Vacuna Hib		V. Poliomieltis	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
MenC	2,8 (1,3-5,9)	0,0095	3,6 (1,8-7,1)	0,0002	2,3 (1,2-4,5)	0,0130	1,7 (0,9-3,1)	0,0646
TV			1,3 (0,6-2,7)	0,5009	0,8 (0,4-1,8)	0,6479	0,6 (0,3-1,2)	0,1853
DTP					0,6 (0,3-1,2)	0,1941	0,5 (0,3-0,9)	0,0151
Hib							0,7 (0,4-1,3)	0,3176

#### 8.4. Tasas de incidencia de los AADV mortales

En este periodo de 6 años que abarca nuestro estudio, se notificaron un total de 5 casos de muerte, lo que supuso que la tasa general de incidencia de los AADV mortales fue de 0,03/100.000 dosis distribuidas. Tal y como desglosamos en la Tabla 121, la vacuna que presenta una mayor tasa de incidencia de casos de muerte, fue la vacuna de la meningitis C.

*Tabla 121. Tasas de incidencia de casos de muerte en las diferentes vacunas (1998-2003)*

Vacuna	Dosis distribuidas	AADV	Tasas AADV por 100.000 dosis distribuidas
Meningitis C	1.146.032	2	0,2
Poliomieltis	4.378.597	2	0,04
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	3.160.168	1	0,03
DTP	4.361.897	-	-
Triple virica	2.175.192	-	-
<b>Total</b>	<b>15.221.886</b>	<b>5</b>	<b>0,03</b>

## ***V. DISCUSIÓN***

---

## V. DISCUSIÓN

Uno de los objetivos fundamentales de este estudio ha sido conocer la frecuencia de notificaciones de Acontecimientos Adversos después de Vacunación (AADV), que se produjeron en España en el periodo comprendido entre 1983 y 2003, así como la edad y sexo de la población implicada en las mismas. En varias vacunas hemos estimado las tasas de incidencia de los AADV asociadas a ellas temporalmente, lo que nos ha permitido hacernos una idea de su reactividad. A la hora de interpretar los datos obtenidos en este estudio, deben tenerse en consideración las siguientes limitaciones:

- 1) El sistema de notificación espontánea empleado en España, presenta un importante problema de infranotificación, por lo que los AADV notificados al SEFV durante el periodo de estudio, representan un porcentaje que está muy por debajo del que realmente se ha producido. La inclusión de nuevas tecnologías, como es el Programa OMI, puede suponer una mejora en este aspecto, como se observa en otros sistemas semejantes<sup>268, 279</sup>. La infranotificación está englobada en algunos trabajos en los AADV leves o que afectan a adultos.
- 2) Algunos autores<sup>281</sup> han señalado también como posible sesgo, la existencia de una sobrenotificación, que se produciría en los AA graves que coincidieran en el tiempo con la administración de la vacuna y también, que afectan a niños.
- 3) Estos sistemas presentan distinta sensibilidad dependiendo de los AADV que se estudien, de forma que los AA frente a los que presentan menor sensibilidad, son aquellos que tienen un tiempo de latencia largo con respecto a la administración de la vacuna. Además lógicamente, este tipo de sistemas de notificación espontánea presentan una sensibilidad menor que aquellos que buscan específicamente la aparición de ciertos AADV.
- 4) El hecho de que se notifiquen un mayor número de AA relacionados con la administración de una determinada vacuna, no implica que dicha vacuna presente un problema de seguridad, ya que son muchos y variados los factores que pueden influir. El primero de ellos sería el aumento de sensibilidad de los profesionales sanitarios ante un preparado recientemente comercializado, que hace que estos adopten una actitud de

---

sobrevigilancia. El segundo factor de peso, podría ser la calidad del departamento de farmacovigilancia del laboratorio fabricante.

- 5) Debe tenerse en cuenta además, el desfase entre la fecha de notificación del AADV y su fecha de introducción en FEDRA. En nuestro estudio, hemos acotado el periodo del mismo mediante la fecha de carga de la notificación en la base de datos del SEFV. Por tanto, al haberse realizado la búsqueda de los AADV en octubre de 2003, tenemos la certeza de que habrá notificaciones del mes de septiembre que todavía no estaban introducidos en FEDRA en el momento de la búsqueda.
- 6) Como indicamos en la introducción, en el momento de la realización de este trabajo se estaba procediendo a la realización de la migración de los datos contenidos en FEDRA a una nueva base de datos que empleaba el diccionario de reacciones adversas MEDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Este método facilita enormemente el intercambio de datos y la comparación de distintos estudios de seguridad, lo que como sabemos, constituía uno de los principales puntos débiles de los sistemas de farmacovigilancia pasivos.
- 7) El cálculo de las tasas de incidencia se realizó a partir de los datos proporcionados por la Dirección General de Salud Pública<sup>299</sup>, relativos a las vacunas distribuidas que no administradas en España, a partir de los cuales el Ministerio de Sanidad y Consumo, realiza el cálculo de las coberturas vacunales. Los datos empleados para nuestro análisis han sido únicamente los proporcionados a partir del año 1998, obviándose el resto, ya que a partir de esta fecha todos los Centros Regionales del SEFV estaban en funcionamiento. Además, los datos proporcionados sobre distribución de vacunas sólo hacían referencia al rango de edades entre el nacimiento y los dos años, lo que supondría que el estudio de los AADV se limita a ese rango de edad. Por último, los datos de distribución de preparados vacunales, no estuvieron desglosados según sexo, con lo cual no se pudieron hacer cálculos de tasas de incidencia de AADV según esta variable.

---

## 1. Descripción de las notificaciones de Acontecimientos Adversos detectados Después de Vacunación (AADV) en España, 1983-2003

### 1.1. Frecuencia y distribución geográfica de notificación de AADV

Los datos relativos a la frecuencia de notificación de AADV, así como los ratios de vacunas y AA por notificación, están en consonancia con los publicados por el SEFV en 1998. En ellos, y a pesar de que este estudio hacía referencia a todos los fármacos sin excepción, se observó que la notificación media existente en FEDRA era de 1,2 fármacos sospechosos de ser agentes presuntamente causales de 1,8 sospechas de reacciones adversas<sup>250</sup>. Es importante señalar que en el mismo estudio<sup>250</sup>, las notificaciones de AA en las que estuvieron implicadas vacunas, supusieron únicamente un 3,7 % del total comunicado.

El Centro Regional de Canarias por otra parte, obtuvo en el periodo 1990-2001, unas tasas de AA por notificación de 1,77 muy próximas como vemos, a las anteriormente expuestas<sup>300</sup>.

Mucho más cercano a nuestra metodología se encuentra el estudio llevado a cabo por Batalla et al<sup>301</sup>, que se ocupa de los efectos adversos asociados con la vacunación sistemática en Cataluña. Los resultados estuvieron próximos a los obtenidos en nuestro análisis, observándose que cada notificación contiene 1,26 vacunas como agentes presuntamente asociados con la aparición de 1,63 AADV<sup>301</sup>.

El número de AADV contenidos en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, aunque pueda parecer elevado, está sujeto, como hemos indicado anteriormente, a un importante problema de infranotificación, con lo cual posiblemente, los AADV que contienen sólo suponen entre un 1-10 % de los que realmente se han producido<sup>13, 302</sup>. Por otra parte, Fletcher<sup>303</sup> señaló que en ciertos AA en los cuales ya se conocía la relación causal con la administración de un determinado fármaco, el nivel de infranotificación podía llegar al 98 %.

Si comparamos este nivel de notificación, con el de otros sistemas con mayor experiencia como el VAERS en EE.UU o el sistema de vigilancia pasiva canadiense, con el fin de hacernos una idea del nivel de implantación de nuestro sistema de control de seguridad de vacunas, podemos ver que nos encontramos todavía lejos de alcanzar esos niveles de comunicación e instauración. El VAERS en el periodo 1991-2001, contenía un total de 128.717 informes de AA asociados con la vacunación<sup>304</sup>, lo que supone al año entre 10.000 y 15.000 notificaciones<sup>305-307</sup>. El sistema de vigilancia pasiva canadiense, dependiente del Bureau of Communicable Disease Epidemiology (BCDE), comunicó en el año 1992 un total de 4.279 notificaciones de AADV, lo que supone que en un año son comunicados en Canadá, casi la cifra de notificaciones de AADV que acumula el SEFV en 20 años.

---

A diferencia de lo que sucede en España, en estos sistemas, el control de la seguridad de vacunas se realiza de manera independiente al resto de los fármacos, lo cual puede ser una de las razones que expliquen estas diferencias.

Madurga et al<sup>250</sup> señalaron que en las tasas de notificación de AA a fármacos por cada millón de habitantes no existían tantas diferencias, de forma que en nuestro país, dicha tasa se situó en valores entre 150 y 199, al mismo nivel que otros países de su entorno, como Alemania y Francia, y próximos también, a los que comunican más de 200 notificaciones de AA por cada millón de habitantes, como EE.UU, Inglaterra, Irlanda y Australia. En cambio, si únicamente nos centramos en vacunas, las diferencias entre tasas de notificación aumentan, situándose en EE.UU en torno a 430 notificaciones por cada millón de habitantes<sup>269</sup>, mientras que en España, la tasa de notificación se situaría en torno a 126 comunicaciones por cada millón de habitantes.

Se ha observado también, un diferente nivel de notificación de AADV entre las 17 Comunidades Autónomas, lo que puede dar una idea del nivel de implantación de los sistemas de vigilancia pasiva en las diferentes regiones.

Dos factores determinaron el nivel de comunicación de cada Centro Regional. En primer lugar, el tiempo de funcionamiento de los Centros Regionales en las diferentes Comunidades Autónomas, de forma que los más antiguos acumulan mayor experiencia y por tanto, es mejor su funcionamiento, lo que suele traducirse en un mayor índice de comunicación. La Comunidad Catalana no sólo es pionera en las labores de farmacovigilancia, sino también lo es en la creación de un sistema de control específico de los AA asociadas a la vacunación (*Programa de Reacciones Adversas Seguidas a la Vacunación*)<sup>301</sup>, lo cual justifica que su nivel de funcionamiento esté por encima de muchas Comunidades Autónomas.

En segundo lugar, es de esperar también, que haya mayor índice de notificación de AADV en las Comunidades más pobladas y con más nacimientos, ya que esas Autonomías presentan una mayor población diana que puede ser vacunada.

Cataluña cumple esos dos requisitos, ya que fue una Comunidad pionera en el establecimiento de las actividades de farmacovigilancia en 1983<sup>250</sup> y a su vez es una de las Autonomías más pobladas y con mayor número de nacimientos, concretamente la segunda después de Andalucía<sup>308</sup>. En el otro extremo nos encontramos con Murcia, que posee el menor número absoluto de notificaciones de AADV. El Centro Regional Murciano se inauguró en el año 1993, siendo por tanto uno de los más modernos, aunque este dato no justifica unos resultados de notificación tan bajos, dado que, contaba hasta el momento de realización del análisis, con una experiencia acumulada de casi 10 años. Murcia era, en el año 2005, la décima Comunidad Autónoma según su población y la novena, según el

número de nacimientos<sup>308</sup>. Pero aun así, Comunidades como la Navarra, con menor número de habitantes y de nacimientos presenta un mayor número de notificaciones.

De hecho, tal y como observamos en la Tabla 122, donde se hace un cálculo aproximado de las tasas de notificación de AADV por cada millón de habitantes, empleando para ello los datos del año 2003. Se trata de una aproximación burda, ya que se debería realizar con las dosis administradas de vacunas en cada Comunidad Autónoma. Esta es la razón por la que no la incluimos en el apartado de resultados. A pesar de ello, esta aproximación sí es suficiente para darnos cuenta de que el principal factor limitante de la notificación no es la población diana, sino el tiempo de implantación de los Centros Regionales, así como otros factores que no podemos medir adecuadamente en este estudio, como pueden ser la información que reciben los profesionales sanitarios acerca de la importancia de la notificación espontánea de AADV, con el fin de dibujar los perfiles de seguridad de estos preparados.

Tabla 122. Notificación de AADV de las diferentes CC.AA . Población y tasa (AADV/población)<sup>308</sup>

CC.AA	Notificaciones	Población	Tasa*	CC.AA	Notificaciones	Población	Tasa*
Cataluña	1.095	6.704.146	163,3	Aragón	159	1.230.090	129,2
Andalucía	739	7.606.848	97,1	Canarias	114	1.894.868	60,2
C. Valenciana	737	4.470.885	164,8	La Rioja	81	287.390	281,8
Madrid	392	5.718.942	68,5	Galicia	75	2.751.094	27,2
Castilla La Mancha	385	1.815.781	212,0	Cantabria	65	549.690	118,2
Baleares	375	947.361	395,8	Asturias	62	1.075.388	57,6
Pais Vasco	369	2.112.204	174,7	Extremadura	59	1.073.904	54,9
Navarra	296	578.210	511,9	Murcia	38	1.269.230	29,9
Castilla-León	273	2.487.646	109,7	C. C <sup>a</sup>	111		

\*Tasa: Notificaciones por millón de habitantes C.C<sup>a</sup>: Centro Coordinador

## 1.2. Distribución temporal de las notificaciones de AADV en España

Hasta el año 1990, fecha en la cual las notificaciones de AADV superaron el centenar, la comunicación de AA asociados a vacunas fue prácticamente inexistente. Evidentemente, el nivel de seguridad exigido a los preparados vacunales es altísimo<sup>128, 309-313</sup>, sobre todo en un país como España, en el cual las enfermedades frente a las que se vacuna están prácticamente controladas, con lo cual el nivel esperado de notificaciones será mínimo. A pesar de ello, los niveles anteriores a 1990 son tan bajos, que hay que buscar una explicación alternativa que no sea únicamente la exigencia de un alto nivel de seguridad.

La explicación que buscamos puede ser el hecho de que el SEFV, a pesar de haber empezado su actividad hace más de 20 años con la apertura del Centro Regional Catalán, necesitó un tiempo para alcanzar el pleno rendimiento. Para ello, fue necesario un periodo de formación de los médicos y los distintos profesionales sanitarios españoles, con el fin de que comenzaran a emplear el sistema de notificación espontánea. Este proceso, según

---

ciertos autores, necesita cerca de 10 años, momento en el cual se observaría una estabilización de la notificación<sup>314</sup>.

El SEFV es además un sistema descentralizado, de forma que las notificaciones llegaron a los distintos Centros Regionales de las diferentes CC.AA. Estos centros fueron poniéndose en marcha a partir de la década de los 80 y 90, culminando el proceso en 1998 con la apertura de los centros de Asturias y Baleares<sup>250</sup>. Evidentemente, el aumento de los niveles de notificación no se debió solo a un aumento de la concienciación del personal sanitario, sino también a la implantación de los distintos Centros Regionales de Farmacovogilancia. Coincidiendo con el funcionamiento pleno del SEFV, con todos los Centros Regionales en activo y con algunos de ellos que acumulaban una experiencia superior a los 10 años, se alcanzaron niveles que superaron el medio millar de notificaciones en el año 1999.

Por último, en los años 2000 y 2001 se observaron dos importantes picos de notificación. Esto ocasionó que se superara incluso la barrera de las 850 notificaciones, para después recuperar niveles más bajos en el año 2002. La explicación que proponemos es la introducción de la vacuna de la meningitis C en el calendario de vacunaciones sistemáticas del año 2000. La falta de experiencia en el uso sistemático de esta vacuna, pudo hacer que los profesionales sanitarios adoptaran una actitud de sobrevigilancia, lo que hizo que aumentaran el número de notificaciones de AADV relacionados con la misma, hasta que en el año 2002 la situación se normalizó.

### **1.3. Calidad de la información de las notificaciones incorporadas en FEDRA**

Con el fin de determinar la calidad de la información contenida en las notificaciones incorporadas en FEDRA, empleamos los mismos criterios que fueron utilizados en la Memoria de Actividades de Enero a Diciembre de 2004 del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, que fue propuesto por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>315</sup>.

Este Comité indica que en las notificaciones de AADV debe existir una información mínima, y que ésta pueda servir para generar señales de alerta cuando existan problemas de seguridad. Se define señal de alarma como: "cualquier diferencia desproporcionada en la ocurrencia de un determinado evento, en la población a la que se le administra una droga (o clase de drogas), o cualquier diferencia en el ratio de notificación de un determinado evento en una droga al compararlos con los ratios de otras"<sup>282</sup>.

La información mínima se resume en 5 criterios y hace referencia a la edad y sexo del paciente, desenlace del AADV, dosis administrada y fecha de inicio de la administración de al menos una de las vacunas que se ha sospechado estar asociada, al menos temporalmente, con la aparición del AA.

---

El 76,5 % de las notificaciones del estudio, contenían información en los 5 campos que fueron utilizados para evaluar la calidad de las notificaciones enviadas a los distintos Centros Regionales. Estos datos indican un alto nivel de calidad de las mismas, hecho que queda de manifiesto al compararlos con estudios anteriores, llevados a cabo a nivel nacional y en la Comunidad de Madrid. El SEFV entre los años 2000 y 2001, introdujo un total de 12.205 notificaciones, de las cuales un 64 % cumplió los 5 criterios de calidad, nivel que está por debajo del observado en nuestro análisis. La diferencia que se observa es aun mayor si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en la Memoria sobre Actividades de Farmacovigilancia presentada por la Comunidad de Madrid en el año 2004, donde únicamente el 59,7 % de las notificaciones cumplió los 5 criterios de calidad analizados<sup>315</sup>.

Por tanto, a pesar de que estos estudios no abarcaban únicamente el ámbito de las vacunas, presentan unos niveles de calidad de las notificaciones inferiores a los observados en nuestro trabajo, que aunque elevados, evidentemente siempre son mejorables.

Por último, debemos señalar que la valoración de la calidad se está realizando sobre notificaciones ya introducidas en FEDRA, sin tener en cuenta, ya que con nuestros datos es imposible de evaluar, cómo llegaron esas notificaciones a los diferentes Centros Regionales, cuanto tiempo y contactos con los profesionales sanitarios fueron necesarios para que las notificaciones tuvieran la calidad suficiente para ser introducidas en FEDRA.

#### **1.4. Características de los pacientes que se incluyen en las notificaciones según edad y sexo**

La notificación de AADV según el sexo es mayor en mujeres que en hombres, existiendo una diferencia entre ambos sexos de un 4,6 %. Estos resultados son comparables a los obtenidos por Batalla et al<sup>301</sup> en Cataluña en el año 2003 y por Ortiz et al<sup>316</sup> en un estudio descriptivo llevado a cabo en la Comunidad de Madrid entre 1983 y 2001, donde los mayores índices de notificación fueron observados en mujeres con un 54,2 %<sup>329</sup> y un 52,8 %<sup>316</sup> respectivamente.

En los 14 primeros años de vida, las diferencias de las notificaciones en cuanto a sexo fueron mínimas, y estas aumentaron a favor del sexo femenino a partir de los 15 años, tendencia que fue observada en otros estudios descriptivos<sup>43, 270, 307, 317-319</sup>, incluso en aquellos que no solamente implicaron vacunas. Evidentemente, una explicación podría ser que según se aumenta la edad de una población, el porcentaje de mujeres aumenta, con lo cual también es posible que sea mayor el número de mujeres que se vacuna y por tanto, puede aumentar la probabilidad de que sufrieran AADV. La segunda hipótesis, sería que existiera una reactogenicidad superior en mujeres adultas que en hombres. De hecho, algunos autores han indicado que el sexo femenino se ve afectado con más frecuencia en las Reacciones Adversas a Medicamentos debido a dos factores: su mayor exposición y su

mayor susceptibilidad intrínseca. Por el contrario, se presenta una mayor gravedad en el sexo masculino<sup>139</sup>.

Desafortunadamente, ninguna de las dos hipótesis podrá ser comprobada si no tenemos conocimiento del número de dosis distribuidas de cada vacuna en las diferentes edades y sexos, ya que estos datos no están disponibles en nuestro medio.

Como era esperado, más de la mitad de las notificaciones de AADV se produjeron en menores de 15 años, que es el intervalo de edad donde se produce la administración de las vacunas pertenecientes al Calendario de Vacunaciones Sistemáticas. En la Tabla 123<sup>270, 317, 320, 321</sup>, se comparan los datos de notificación según edad en distintos sistemas de vigilancia pasiva, donde se puede observar claramente que el mayor porcentaje de notificación se produce en el intervalo de edades donde se administran las vacunas sistemáticas.

Tabla 123. Distribución de notificaciones de AADV según edad en diferentes sistemas pasivos de farmacovigilancia<sup>270, 317, 320, 321</sup>

Ortiz 2007 (España)		VAERS 2002 (EE.UU)		ADRAC 2000-2002 (Australia)		BCDE 1992 (Australia)		NIP 1999-2001 (Brasil)	
Edades (Años)	%	Edades (Años)	%	Edades (Años)	%	Edades (Años)	%	Edades (Años)	%
<1,25	29,6 %	< 1	18,1 %	< 1	18,3 %	< 2	59,5 %	< 1	31,2 %
1,25-<11	20,5 %	1-6	26,7 %	1-<2	26,2 %	2-4	11,8 %	1-4	17,9 %
11-<20	19,2 %	7-17	8,0 %	2-<7	17,5 %	5-9	12,7 %	5-14	10,2 %
20-64	22,0 %	18-64	32,6 %	7-<20	6,3 %	10-19	5,7 %	14-59	30,5 %
≥65	8,0 %	≥ 65	4,9 %	20-<65	20,9 %	20-59	8,4 %	≥ 60	10,2 %
Desconocido	0,5 %	Desconocido	9,7 %	≥ 65	8,7 %	≥ 60	0,7 %		
				Desconocido	2,0 %				

Estudios realizados con el fin de determinar las edades en las que se producen más frecuentemente las RAM, indican que, si bien se sospechan y notifican en pacientes de cualquier edad, casi las dos terceras partes de los casos se presentaban en mayores de 40 años<sup>139</sup>. No obstante, hemos de tener presente que uno de los factores fisiológicos que más puede influir en la asimilación de un medicamento es la edad. En este sentido, la etapa embrionaria-fetal y la edad infantil constituyen períodos de la vida donde los efectos adversos potenciales son más susceptibles de aparecer, como consecuencia de no haberse concluido el proceso de maduración orgánica. Por otro lado, el proceso de envejecimiento progresivo que acompaña al desarrollo humano, también hace más susceptible a la población anciana. Así pues, en los dos extremos de la vida es mayor el riesgo de sufrir reacciones graves<sup>139</sup>.

En nuestro estudio, un 29,6 % de las notificaciones se acumuló en los primeros 14 meses de vida. En los estudios con los que establecemos una comparación, se muestran

---

unos índices de notificación en los primeros 11 meses de vida que oscilan entre el 18,1 % en EE.UU y el 31,2 % en Brasil<sup>63, 321</sup> (Tabla 123).

Los intervalos de edad en los menores de 15 años, donde se concentraron el mayor número de notificaciones, fueron los grupos de 6-14 meses, 4-10 años y 11 a 14 años. Para estos resultados encontramos varias explicaciones plausibles. La primera, es el hecho de que se tratan de rangos de edad más amplios, lo que supone en un principio, que haya más probabilidad de que en ellos se acumulen mayor cantidad de notificaciones. La segunda explicación podría ser el hecho de que exista una posible relación, entre el aumento de notificaciones de AADV con la edad del sujeto. Este hecho puede estar asociado fundamentalmente a la administración de las dosis de recuerdo de ciertas vacunas. Sirvan de muestra el aumento de la aparición de ciertas reacciones locales, como el dolor y el edema y otras sistémicas, como la fiebre, asociadas a la administración de dosis de recuerdo de ciertas vacunas, como DTP, DT/Td y Tetánica<sup>324</sup>.

#### **1.5. Fuente de notificación. Profesional sanitario notificador**

La notificación espontánea a través del sistema de "Tarjeta Amarilla", fue la forma de comunicación más frecuente de AADV, siguiéndole con una importancia mucho menos significativa, los Estudios de Fase IV y la aportación de los departamentos de farmacovigilancia de la Industria Farmacéutica (Figura 16). En el estudio descriptivo llevado a cabo en la Comunidad de Madrid entre los años 1983 y 2001, la notificación espontánea vía "Tarjeta Amarilla" tuvo aun más peso, suponiendo más del 95 % de las comunicaciones. Le siguió en importancia la aportación de la Industria farmacéutica, pero curiosamente no existieron comunicaciones provenientes de los Estudios de Fase IV lo que, como hemos visto si se ha producido a nivel nacional<sup>316</sup>.

Si analizamos los resultados obtenidos por el SEFV, en relación a las notificaciones de sospecha de reacciones adversas a fármacos contenidas en FEDRA hasta 1996<sup>251</sup>, la notificación espontánea empleando los formularios "Tarjeta Amarilla", supusieron un 79% de las notificaciones y al igual que lo sucedido en nuestro trabajo, los Estudios de Fase IV fueron los segundos en importancia, con casi un 17% de las comunicaciones, lo cual indica el importante peso que tiene esta herramienta, tanto en el control de seguridad de vacunas, como en el de fármacos en general.

En EE.UU por el contrario, hasta un 36,2% de las notificaciones contenidas en el VAERS provenían de la Industria Farmacéutica, cuyo peso en el control de la seguridad de las vacunas es superior al observado en nuestro país<sup>63</sup>.

En nuestro estudio, tuvieron especial importancia los acontecimientos adversos notificados en el ámbito extrahospitalario, que supusieron un 88,1% del total de las notificaciones, mientras que los estudios no referidos únicamente a vacunas, como el de

---

Madurga et al<sup>250</sup> o el de Requena et al<sup>300</sup> llevado a cabo por el Centro Regional de Canarias, situaron la aportación del medio extrahospitalario en un 70 %.

Los profesionales que con mayor frecuencia notificaron AADV en nuestro estudio fueron los médicos de familia y los especialistas, especialmente pediatras, teniendo el colectivo ATS/DUE menor peso en la notificación. Estos resultados coinciden con los observados en los 2 estudios citados anteriormente, a pesar de que no se ocupan únicamente de la seguridad vacunal<sup>250, 301</sup>. Nuestros resultados son los que cabía esperar, ya que la administración de vacunas se realiza en su mayor parte fuera de los Hospitales, en centros de vacunación o centros de Atención Primaria por Médicos de Familia, Pediatras y ATS/DUE.

Destaca el papel de los farmacéuticos, con un 5,5 % de las notificaciones a pesar de no estar implicados directamente en su administración. Consideramos que se trata de un colectivo que puede aportar un importante apoyo en el control de seguridad de las vacunas, y se deben realizar esfuerzos para aumentar su aportación. La Oficina de Farmacia es un lugar al que los pacientes o los padres pueden acudir con facilidad a comunicar las posibles complicaciones asociadas a la administración de las vacunas. En cualquier caso, el SEFV no debe descuidar la información a los profesionales sanitarios, acerca de la existencia de un sistema de notificación espontánea de las sospechas de RAM a medicamentos, ya que algunos estudios han señalado, que un 16 % de los profesionales desconocía la existencia de dicho programa<sup>325, 326</sup>.

#### **1.6. Secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de la RAM**

Como era previsible, en un altísimo porcentaje del total de AADV comunicadas (98,9 %), la reacción adversa se produjo tras la administración de la vacuna, siendo la secuencia temporal compatible con el mecanismo de acción de la vacuna. Los resultados son prácticamente idénticos a los encontrados en la Comunidad de Madrid entre los años 1991 y 2002, en que la compatibilidad temporal se señaló al menos, en un 98,3 % de los casos.

La principal información que se puede deducir de este hecho, es que los profesionales notificadores comunican los AADV siempre y cuando, la secuencia temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del acontecimiento adverso sea compatible, intuyéndose una posible relación causal. Esto es una posible arma de doble filo ya que, en muchas ocasiones, las complicaciones vacunales que tienen un elevado tiempo de latencia, pueden pasar desapercibidas al no intuirse por el largo periodo de tiempo transcurrido entre la aparición del AA y la administración de la vacuna<sup>327, 328</sup>.

### 1.7. Conocimiento previo del AADV notificado y posibles causas alternativas

Este punto tiene bastante relación con el anterior, ya que en un 88,5 % de las notificaciones comunicadas, se conocía la relación causal entre la administración de la vacuna y la aparición del AA a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico de la vacuna. Estos datos se observaban ya en el estudio descriptivo anteriormente mencionado, llevado a cabo en la Comunidad de Madrid<sup>316</sup>, donde se tenía conocimiento previo de la relación causal en un 84,2 % de los casos.

En estudios descriptivos de la seguridad de los fármacos en general, que no se limitaron al análisis de vacunas, también llegaron a parecidos resultados. De manera que el SEFV señaló que había un conocimiento previo de la posible relación causal en un 82,9 % de los casos, mientras que en el Centro Regional de la Comunidad Canaria, el porcentaje fue superior, situándose en un 91,2 %.

La existencia de información previa que justifique o avale una posible relación causal entre la inmunización y la aparición de un efecto no deseado, ha sido señalado por ciertos autores como una de las causas de la infranotificación, indicando que en estos casos, puede llegarse a comunicar únicamente un 2 % de las complicaciones producidas<sup>156</sup>.

Asimismo, tal y como era esperado, encontramos que en un 88,2 % de las notificaciones, la administración de la vacuna es la causa que ha sido evaluada por el notificador como más probable de haber producido el AA, y únicamente en un 1,3 % la existencia de explicaciones alternativas fue más verosímil. Con lo cual, en vista de estos resultados, podemos ver la existencia de dos limitaciones importantes y paradójicas. En primer lugar, la mayor parte de los profesionales sanitarios notifica AADV sobre los que existe información previa en literatura o estudios de referencia, que en parte ya justifica una posible relación causal. Este hecho puede hacer que pasen desapercibidos aquellos eventos adversos no descritos previamente o que no tienen, como indicábamos en apartado anterior, una secuencia temporal compatible. En segundo lugar, y paradójicamente, la existencia de conocimientos previos basados en evidencias científicas, tales como los resultados de los ensayos clínicos anteriores a la comercialización del preparado vacunal, pueden conducir erróneamente a los profesionales sanitarios, a omitirlos cuando se observan al administrar la vacuna en la población general. Es fundamental por tanto, no solamente el conocimiento de las frecuencias de aparición de las complicaciones vacunales -que ya pueden ser calculadas en los primeros ensayos clínicos- sino también, los posibles cambios que se produzcan en las frecuencias esperadas.

---

### 1.8. Desenlace, demanda asistencial y tratamiento de los AADV

En consonancia con el elevado perfil de seguridad exigido a las vacunas, en casi un 80 % de los AADV notificados se produjo la recuperación sin secuelas. Además, es importante añadir que sólo en el 10,3 % de los casos, fue necesario el ingreso hospitalario de los pacientes o la utilización del Servicio de Urgencias. Estos resultados son comparables a los encontrados en la Comunidad de Madrid en el año 2003<sup>316</sup> y los mostrados por Batalla et al<sup>301</sup>, donde la hospitalización y visita al Servicio de Urgencias se produjo en un 10,4 % de los afectados. Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup>, en su estudio sobre reacciones adversas a vacunas en la población pediátrica, pone de manifiesto que los Servicios de Urgencias fueron necesarios solo en un 1,2 % de los casos.

Fuera de nuestro medio, encontramos que en Australia<sup>317</sup>, al igual que lo observado en nuestro país, los pacientes se recuperaron sin secuelas de los AADV en la mayor parte de los casos. Aunque en un porcentaje ligeramente mayor, 15,7 % de los casos, fue necesario el ingreso hospitalario para el tratamiento del efecto adverso. En la misma línea, en el estudio descriptivo llevado a cabo en Canadá en el año 1989<sup>329</sup>, los resultados indicaron que los pacientes que sufrieron complicaciones vacunales se recuperaron sin secuelas en más del 85 % de los casos.

En la mayoría de las notificaciones analizadas, no se encontró información relativa a la necesidad de asistencia sanitaria tras la aparición del AADV, probablemente debido a su carácter banal. Por el contrario, en un 19,2 % de los casos, si se especificó el tipo de intervención médica que fue necesaria tras la aparición de la complicación vacunal. En la mayor parte de los casos, el tratamiento empleado para paliar los síntomas fue el farmacológico. A pesar de que el tipo de fármacos empleados no se describe en la base de datos, atendiendo a su naturaleza podemos intuir que se trataron de antipiréticos y analgésicos.

### 1.9. Evaluación de la retirada y de la reexposición de la vacuna

Debido a las especiales características en la administración de las vacunas que constituyen el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles, en las que la inmunidad del paciente se consigue tras la administración de varias dosis de dichos preparados, separadas por un periodo de tiempo variable, según el tipo de vacuna y según las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias. Consideramos que no tiene mucho sentido someter a estudio el efecto de retirada de las mismas. La razón que esgrimimos, es que la administración no es continua durante un periodo más o menos largo, como sucede con otros fármacos, en los que esta información sería de gran utilidad. Nos interesará fundamentalmente, en el caso de que se posea, la información del efecto de la reexposición del paciente a la vacuna.

---

El estudio de las notificaciones donde existe información de reexposición a la vacuna, es fundamental, ya que nos proporciona información sobre reacciones adversas potencialmente evitables. En este sentido, la información que existe sobre reexposición es mínima y sólo está presente en 224 notificaciones, en las cuales el efecto de la misma fue positivo en un 64,3 % de los casos. Este porcentaje es ligeramente inferior al observado en el estudio de la Comunidad de Madrid por nuestro equipo en el año 2003<sup>316</sup>.

En cualquier caso, consideramos que la muestra para evaluar la reexposición no tiene el tamaño suficientemente para establecer conclusiones. Además FEDRA carece de la información relativa a si la dosis de vacuna responsable del AADV, ha sido la primera que se administró al sujeto o por el contrario, han sido las consecutivas. Esta limitación hace que no podamos discernir, si el bajo número de notificaciones con información sobre reexposición, se debe al que los AADV se producen fundamentalmente con las primeras dosis administradas o si por el contrario, los médicos evitan la reexposición, a pesar de que sólo determinados AA graves asociados a la administración de la vacuna, constituyen una auténtica limitación para su uso.

En cualquier caso consideramos muy importante la inclusión de la información relativa a si el AADV se ha producido con la primera dosis o con las dosis sucesivas, lo que permitiría estudiar la influencia de las dosis de refuerzo en la reactividad, tal como permiten realizar otros sistemas de vigilancia pasiva<sup>329</sup>.

#### **1.10. Evaluación de la Categoría de Probabilidad generada por FEDRA**

La generación de la Categoría de Probabilidad de forma automática en FEDRA, no fue incorporada hasta el año 2000, con lo cual esta información no existía en aquellas notificaciones que fueron introducidas en la base de datos del SEFV con anterioridad a la citada fecha. Para compensar esta deficiencia, se realizó el cálculo en aquellas notificaciones que no tenían esa información.

Los resultados nos indicaron que la relación causal entre la administración de la vacuna y la aparición del AADV fue evaluada como "Probable" o "Posible" en un 92,7 % de los casos. Estos resultados confirman el hecho de que la notificación por parte de los profesionales sanitarios, se produce cuando existen, según su criterio, suficientes evidencias que apoyan una posible relación causal. En cualquier caso, este tipo de sistemas de vigilancia va a servir fundamentalmente para generar señales de alarma, sobre posibles problemas de seguridad relacionados con las inmunizaciones, no para establecer una asociación causal definitiva. La confirmación definitiva de una posible relación causal debe realizarse mediante estudios específicos.

Los requisitos necesarios para que un acontecimiento adverso pueda ser atribuido a una vacuna según el American Vaccine Safety Comitee, han de ser al menos 2 ó más, de los expuestos en la Tabla 124<sup>330</sup>.

*Tabla 124. Condiciones necesarias para que un AA pueda atribuirse a la vacunación<sup>330</sup>*

1. Se conoce la relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del acontecimiento adverso (publicaciones científicas)
2. Se conoce la toxicidad o reactogenicidad de la vacuna
3. Es evidente la plausibilidad biológica de la asociación de un síndrome clínico específico con la administración de la vacuna
4. Los resultados del laboratorio confirman esta asociación
5. El acontecimiento adverso se manifiesta cuando la vacuna se administrada otra vez
6. Ensayos clínicos controlados o estudios epidemiológicos demuestran un mayor riesgo de acontecimientos adversos entre los sujetos vacunados respecto a los no vacunados

## 2. Estudio de los AADV en España en el periodo 1983-2003

### 2.1. Distribución de las notificaciones según el número de AADV que contengan

La mayor parte de las notificaciones comunicadas en nuestro medio al SEFV contuvieron un único síntoma (46,2 %), relacionado al menos temporalmente con la administración de vacunas. Los resultados obtenidos por el Programa de Reacciones Adversas Seguidas a la Vacunación de Cataluña<sup>302</sup>, aunque próximos, mostraron que casi un 55 % de las notificaciones contuvieron un único síntoma. No encontramos una justificación para la existencia de estas diferencias, ya que ambos sistemas emplean WHO-ART como método para la descripción de los AADV.

Las recomendación del SEFV, en el caso de que se produzcan efectos no deseados tras la administración de las vacunas, es que los síntomas deberán ser descritos uno a uno, a no ser que su conjunto constituya un síndrome plenamente descrito en la literatura biomédica<sup>251, 315</sup>. Es muy importante señalar que la existencia de varios AADV por notificación, unido al hecho de que como veremos en muchas ocasiones existen en la misma notificación varias vacunas implicadas, hace que se complique enormemente el establecimiento de las posibles relaciones causales<sup>63, 307, 327</sup>.

## 2.2. Clasificación anatómica de los AADV notificados en el periodo de estudio

Nuestros resultados indican que los AADV más frecuentemente notificados según su clasificación anatómica son: las reacciones en el lugar de aplicación, entre las que destacan la inflamación, el dolor y el edema. En segundo lugar, los trastornos generales como la fiebre, el malestar general, el llanto anormal y la astenia. El siguiente grupo en importancia, según la frecuencia de notificación, es el que está integrado por reacciones que suponen una afectación de la piel y los anejos, como son el rash, la urticaria y el prurito. Por último, tuvieron especial importancia la cefalea, el mareo, las convulsiones y los episodios de hipotonía, que se clasificaron dentro de las alteraciones que afectaron al sistema central y periférico.

Los datos obtenidos en nuestro estudio son similares a los descritos en la literatura biomédica<sup>310, 331-334</sup>, y en otros estudios descriptivos similares al que estamos llevando a cabo<sup>302</sup>. Aunque hemos de señalar que si comparamos estos resultados con los obtenidos por nosotros en la Comunidad Autónoma de Madrid en el año 2001, los trastornos de tipo general fueron los que aparecieron con mayor frecuencia, superando incluso a las alteraciones en el lugar de administración de la vacuna<sup>316</sup>.

Entre los años 1982-1991, Morales-Olivas et al<sup>335</sup> llevaron a cabo un estudio en el que se analizan las reacciones adversas tras la administración de fármacos, producidas en población pediátrica española. Las vacunas estuvieron implicadas en un 12,9 % del total de las 2.454 reacciones comunicadas, siendo el tercer grupo en importancia, según la frecuencia de aparición de los mismos, después de los antibióticos y los fármacos del tracto respiratorio. Las reacciones más frecuentes afectaron a la piel y anejos (rash, urticaria y prurito), aparato digestivo (diarrea) y trastornos generales (fiebre).

Posteriormente, Requena et al<sup>300</sup> realizaron una revisión de la RAM en la infancia introducidas en FEDRA. En este análisis se indicaba que los grupos más frecuentemente involucrados en la notificación fueron las vacunas (51,1 %), los antibióticos (36,4 %) y los fármacos del tracto respiratorio (22,7 %). Sobre un total de 5.824 notificaciones comunicadas, los órganos o sistemas más afectados fueron la piel y anejos (29,5 %), tracto digestivo (14,1 %), y los trastornos generales (fiebre, llanto anormal, hipotermia...), con casi un 30 %.

En la Comunidad Autónoma de Aragón, en el periodo 1991-2001, las vacunas fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia en las notificaciones, pero en este caso, el porcentaje era menor (35,0 %)<sup>336</sup>. Existen por tanto, discrepancias en los resultados encontrados entre las diferentes Comunidades Autónomas, no explicables en principio, tan sólo por el tiempo de funcionamiento de cada centro<sup>301</sup>. Llama la atención el hecho de que, a pesar de ser consideradas las vacunas como uno de los fármacos con mejor índice de seguridad, son las responsables del mayor número de notificaciones de RA en la infancia en el periodo 1990-2001<sup>300, 336</sup>. Las vacunas constituyen uno de los principales fármacos que se

---

reciben durante la infancia, junto con los antipiréticos, analgésicos y antibióticos. Evidentemente estos últimos fármacos, se diferencian de las vacunas en el hecho de que se administran cuando el niño está enfermo, mientras que en el caso de vacunas, su administración se realiza sobre un niño sano al que se pretende evitar una enfermedad, la cual en muchas ocasiones desgraciadamente, no es percibida como una amenaza real por los padres. Evidentemente, la percepción del riesgo es completamente distinta al administrar las vacunas, estableciéndose una actitud de sobrevigilancia que lleva a los padres y a los profesionales sanitarios a comunicar con más frecuencia las complicaciones asociadas a su administración.

### 2.3. Distribución de los AADV notificados según grupos de edad

En nuestro estudio observamos que el 50,6 % de los AADV tuvieron lugar durante los primeros 14 años de vida. Lógicamente, es en este periodo de tiempo donde se administra a la población una batería de vacunas de forma sistemática. Estos resultados son similares a los encontrados en el año 2003 en la Comunidad de Madrid<sup>316</sup>.

Morales-Olivas et al, en su análisis sobre reacciones adversas observadas en población pediátrica entre 1982 y 1991<sup>335</sup>, llegaron a la conclusión de que el mayor porcentaje de AA se produjo en los 4 primeros años de vida, donde se acumularon más del 50 % de los mismos. En nuestro trabajo por el contrario, se acumuló en este mismo periodo un 35,7 % de los AADV, que aunque considerable, se halla alejado de los resultados obtenidos por nuestros colegas.

Es importante señalar que tanto en la población pediátrica como en la población adulta, los 2 AADV más frecuentemente notificados tuvieron una naturaleza banal, y consistieron en reacciones en el lugar de aplicación y fiebre, no existiendo en este sentido diferencias según la edad de los sujetos. Diversos estudios llevados a cabo con vacunas, tanto en población pediátrica como adulta, han demostrado que los dos AADV más frecuentes han sido las reacciones en el lugar de aplicación y la fiebre<sup>33, 337-350</sup>. El estudio descriptivo australiano, llevado a cabo entre el año 2000-2002, diferenció los AADV más frecuentes que se produjeron en la población de menores y mayores de 7 años, observándose también el hecho de que las complicaciones más frecuentes fueron, en ambos intervalos de edad, las reacciones en el lugar de aplicación y la fiebre<sup>317</sup>.

Destaca en los primeros 10 años de vida, la aparición de las convulsiones entre los AADV más frecuentes, que en muchas ocasiones, revistieron importancia clínica, considerándose AADV graves. La vacuna que según la literatura biomédica, con más frecuencia se ha asociado a la producción de convulsiones, es la antipertussis de células enteras. Generalmente se trata de convulsiones de origen febril y con una incidencia del 0,06 %<sup>351</sup>. Tanto la vacuna DTP como DT, se administran entre el nacimiento y los 6 años de

---

edad<sup>63</sup>, lo cual es compatible con los resultados observados en nuestro análisis, donde las convulsiones se encontraron entre los más destacados AADV observados en los primeros 11 años de vida.

En los mayores de 65 años, adquirieron especial importancia los AADV que afectaron al aparato respiratorio, como fueron los síntomas gripales, tos, disnea o neumonía. Evidentemente, con independencia de la administración de las vacunas, este tipo de síntomas se asocian a patologías que tienen una incidencia importante en la población de edad avanzada. Otros estudios han señalado las reacciones en el lugar de aplicación y las alteraciones en la piel y anejos, como las principales complicaciones asociadas a la administración de vacunas en población geriátrica <sup>43, 302, 320</sup>.

Como contraste, las reacciones asociadas a la administración de fármacos en población geriátrica tuvieron naturaleza diferente. A pesar de que las alteraciones más frecuentes fueron las digestivas, las cutáneas aparecieron en segundo lugar en orden de frecuencia. En tercer lugar, destacaron en orden de importancia, las reacciones de tipo neurológico<sup>251</sup>.

#### **2.4. Distribución de los AADV según el sexo de los pacientes**

Observamos que la diferencia de notificación según sexo es un 4,6 % mayor en mujeres que en hombres, en línea con otros estudios como el llevado a cabo por Martínez Marcos et al<sup>352</sup> en Cataluña, donde la mayor parte de los AADV se presentaron en mujeres (52,1 %).

En el grupo de edad comprendido entre los recién nacidos y los 14 años de edad, según los calendarios vigentes durante el periodo de estudio, no existen diferencias en cuanto al número de dosis o vacunas administradas entre hombres o mujeres, con lo cual este hecho no explica las diferencias existentes entre los sexos.

Al igual que en otros estudios<sup>270, 307</sup>, la mayor diferencia de comunicación de AADV se produjo en la población adulta, siendo a partir de los 20 años cuando observamos una mayor diferencia en la notificación de complicaciones, en favor del sexo femenino. Estas diferencias, como vimos en el apartado de resultados, eran estadísticamente significativas, si las comparáramos mediante el Test de la Binomial, con las proporciones de sexos observados en el Censo de 1991.

Los resultados nos indican que la mayor reactogenicidad observada en el sexo femenino, en el rango etario de mayores de 20 años, no sólo es explicable por el hecho de que la distribución poblacional observada en el Censo, favorezca a las mujeres, sino que evidentemente, deben existir otro tipo de explicaciones. Entre ellas puede señalarse el hecho de que las mujeres en estas edades, se vacunan con más frecuencia, o que sencillamente, las mujeres presentan una mayor predisposición a sufrir AA asociados a la administración de

---

vacunas. Demostrar estas hipótesis, exigiría conocer adecuadamente el número de vacunas administradas en cada rango de edad, dato que por el momento, las Autoridades Sanitarias y la Administración no facilitan en nuestro país, lo que constituye uno de los principales puntos débiles de estos sistemas de vigilancia epidemiológica<sup>277, 353</sup>.

Esta tendencia de mayor reactogenicidad en el sexo femenino, se observa incluso en estudios que no se ocuparon únicamente de analizar la seguridad de vacunas, y en los cuales vemos claramente, como se producen un mayor número de AA en el sexo femenino a partir de los 20 años<sup>251</sup>.

Por el contrario, en los menores de 14 años se observan 2 rangos de edad (6-14 meses, 18-47 meses), donde la existencia de un mayor número de AADV en hombres fue estadísticamente significativa. Como indicábamos, no existen diferencias en el calendario de vacunaciones sistemáticas que lo justifiquen y evidentemente, tampoco lo hace la distribución de la población. En estos rangos de edad se procede a la administración de las dosis de recuerdo de las vacunas DTP, poliomielítica, meningocócica del grupo C, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b y triple vírica. Demostrar una mayor reactogenicidad en varones, asociada a la administración de las dosis "booster" de estas vacunas, exigiría el conocimiento del número total de vacunas administradas en estos intervalos de edad, y evidentemente, la existencia de un adecuado grupo control.

El análisis de los AADV más frecuentes distribuidos por sexos, nos muestra que tanto en hombres como en mujeres, las complicaciones asociadas a la vacunación más frecuentes consistieron en reacciones en el lugar de aplicación, trastornos de tipo general como la fiebre o el llanto anormal, alteraciones en piel y anejos como el rash, la urticaria y el prurito, alteraciones gastrointestinales como los vómitos y neurológicas como los mareos. Las diferencias entre sexos fueron mínimas y podían ser explicadas por el azar. No hemos encontrado referencias bibliográficas en las que se justifique una mayor frecuencia de este tipo de reacciones en mujeres que en hombres.

Tal vez la excepción son las reacciones en el lugar de aplicación, en las que existe una diferencia de casi 4,4 puntos a favor de las mujeres. En cualquier caso, demostrar posibles diferencias en la reactogenicidad asociada al sexo de los pacientes, exigiría la realización de estudios específicos.

### 3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV notificados

#### 3.1. Frecuencia y forma de notificación

Dentro de las tres formas indicadas, en las que una vacuna podía describirse en el formulario de comunicación del AADV, observamos una mayor tendencia a la notificación de las vacunas sospechosas en forma de su nombre comercial (84,4 %), frente a la notificación dentro del "Grupo Otros", o aquella que hace referencia a los principios activos. Esta tendencia fue igualmente observada en el estudio previo, llevado a cabo en la Comunidad de Madrid, donde de nuevo la mayor parte de las comunicaciones se realizaron empleando como referencia el nombre comercial de la vacuna<sup>316</sup>. Igualmente, en el estudio realizado por el SEFV entre 1983 y 1996<sup>251</sup>, se notificaron de esa forma el 90 % del total de fármacos sospechosos en las RAM comunicadas. Lógicamente, esto es una gran ventaja para el SEFV, ya que el nombre comercial nos proporciona mayor información sobre el fármaco o vacuna implicada, lo cual permite determinar el laboratorio fabricante, y posibilita la localización de lotes defectuosos<sup>251</sup>.

Uno de los principales problemas que se presentan en los sistemas de vigilancia pasivo, es el hecho de que las notificaciones pueden contener más de una vacuna implicada en la producción de efectos no deseados, esto evidentemente, puede complicar mucho el establecimiento de una posible relación causal<sup>270, 307, 327</sup>. En nuestro análisis, observamos que en un 81,5 % de las notificaciones hubo una única vacuna implicada, lo que evidentemente, facilitará el establecimiento de posibles hipótesis causales. Otros estudios, como el de Martínez Marcos et al<sup>283</sup>, señalaron que en un 81,0 % de las notificaciones, únicamente una vacuna estuvo implicada, lo cual es compatible con los resultados encontrados en nuestro análisis.

Las vacunas que con más frecuencia estuvieron implicadas en la producción de AADV fueron: Difteria-Tétanos, Tétanos, Difteria-Tétanos-Pertussis, gripe, triple vírica y meningitis C. La Tabla 125, resume los resultados encontrados en otros estudios epidemiológicos descriptivos<sup>43, 270, 320, 354</sup>.

Tabla 125. Vacunas implicadas más frecuentemente en los AADV<sup>43, 270, 320, 354</sup>

Ortiz (2007)		Cataluña (2001)		Australia (2000-2002)		EE.UU (1991-2001)		Canadá (1992)	
Vacunas	%	Vacunas	%	Vacunas	%	Vacunas	%	Vacunas	%
DT/Td	26,4 %	Td	24,4 %	DTP <sub>a</sub>	38,3 %	HepB	25,3 %	DTP	35,3 %
Tétanos	11,0 %	PO	11,8 %	Hib	17,4 %	TV	18,5 %	PO	26,1 %
DTP	9,2 %	MenC	10,7 %	TV	13,9 %	PO	17,9 %	Hib	19,3 %
Gripe	8,9 %	DTP <sub>a</sub> +Hib	10,6 %	PO	13,5 %	Hib	17,2 %	DTP+Polio	3,7 %
TV	7,6 %	TV	8,7 %	Gripe	11,9 %	DTP	15,3 %	TV	3,6 %
MC	7,6%	DTP	7,4 %	DTP <sub>a</sub> +HepB	9,9 %	Gripe	12,1 %	MenC	2,6 %

---

Evidentemente, estos datos van a servir para hacer una primera aproximación sobre la reactogenidad de las vacunas a estudio. La primera evidencia a la que llegamos es, como es lógico, una obviedad: las vacunas que presentaron un mayor número de AADV, fueron aquellas que forman parte de los calendarios de vacunaciones sistemáticas de los diferentes países, aunque existe una posible excepción representada por la vacuna de la gripe.

En nuestro análisis esta vacuna es la cuarta en importancia según frecuencia de notificación, apareciendo también entre las 6 más frecuentes en los estudios australiano y estadounidense<sup>270, 317</sup>. Las causas de la aparición de un alto número de complicaciones en esta vacuna, posiblemente se deba al hecho de que, en muchas ocasiones, se administra a población geriátrica.

Obsérvese además, como entre los primeros puestos empiezan a aparecer las vacunas combinadas, posiblemente debido a que se están empleando de una manera más extendida, ya que disminuyen el número de visitas al centro de vacunación, y las molestias que se ocasionan al paciente y a los padres, al disminuir el número de pinchazos<sup>355, 356, 357</sup>.

La segunda evidencia, es el hecho de que los datos no son comparables. Como podemos ver, aunque en todos los estudios las vacunas que aparecen en los primeros puestos según reactogenicidad son las mismas, se presentaron variaciones en el orden de importancia en cada análisis. Por ejemplo, en nuestro medio, sí que existe una coincidencia entre el estudio catalán y nuestro trabajo, en cuanto a la vacuna más reactogénica, ya que en ambos casos es DT/Td. Pero a partir de ese momento, empiezan a observarse diferencias, que según nuestro criterio, no son justificables únicamente por diferencias en los calendarios vacunales de las distintas CC.AA. Como sabemos, las variaciones entre los calendarios vacunales de las Autonomías, radican fundamentalmente en divergencias con respecto a las pautas de administración de las mismas. Además se debe indicar, que entre los estudios existen diferencias metodológicas: los periodos de análisis son distintos y van desde un año en el estudio catalán<sup>302</sup>, a los 10 del VAERS<sup>270</sup>, y a los casi 20 de nuestro análisis; y que además, el estudio de Batalla et al<sup>301</sup>, se centró básicamente en las vacunas de aplicación sistemática.

Al mismo tiempo, debemos tener en cuenta que los estudios que estamos comparando, analizan la seguridad vacunal en cinco poblaciones distintas, con lo cual, la única manera de poder realizar una comparación adecuada entre éstos, será mediante el número de AADV observados por dosis administrada, análisis que realizaremos al final de este capítulo, y que nos permitirá hacer una medida adecuada de la reactogenicidad.

Por último, la otra limitación de estos estudios a la hora de realizar comparaciones, es que las definiciones de caso no son totalmente homogéneas, lo cual disminuye la precisión de las comparaciones. En este sentido, es importante la puesta en marcha de grupos de

---

trabajo, como la Brighton Collaboration<sup>358-363</sup>, que está promoviendo definiciones de consenso reconocidas internacionalmente. El SEFV deberá iniciar esfuerzos en este sentido, con el fin de adaptar las definiciones de caso, a las que han sido adoptadas internacionalmente. Este tipo de iniciativas ya se han puesto en marcha en el Programa de Reacciones Adversas Seguidas a la Vacunación de Cataluña<sup>302</sup>.

### 3.2. Estudio de los AADV producidos por las vacunas más reactogénicas

En este apartado, vamos a centrarnos en los once preparados vacunales que con mayor frecuencia, se han visto involucrados en los AADV notificados en los 20 años de estudio.

#### 3.2.1. Difteria Tétanos (DT/Td)

Todas las vacunas frente a la difteria y tétanos actualmente disponibles, están desarrolladas a partir de los toxoides diftérico y tetánico purificados. La toxina diftérica se obtiene a partir de cultivos de *Corynebacterium diphtheriae* (cepa PW8) en medio líquido, adsorbida en sales de aluminio. La toxina tetánica se obtiene a partir de cultivos de *Clostridium tetani*. Ambas toxinas son tratadas con formaldehído y calor (y actualmente mediante otros procesos físico/químicos), con lo que pierde su capacidad patógena pero mantienen su inmunogenicidad. El toxoide así obtenido, se adsorbe posteriormente a una sal de aluminio<sup>102, 364-370</sup>.

En nuestro trabajo, hemos unificado el análisis de las dos formas de vacuna Difteria-Tétanos, adultos y niños, ya que únicamente podían diferenciarse en aquellas vacunas que fueron descritas por nombre comercial, no siendo posible cuando fueron descritas por principio activo o en el grupo "Otros". Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados, aunque en nuestro análisis de los AADV asociados a la vacuna, hemos tenido en cuenta las edades de los pacientes en las que se produce, lo cual puede minimizar, en cierta manera, este sesgo.

La vacuna DT/Td aparece en nuestro estudio como el preparado con un mayor número absoluto de AADV, por encima de la vacuna DTP, que tradicionalmente ha sido considerada más reactogénica<sup>371</sup>. Evidentemente, como hemos indicado anteriormente, la única manera de estudiar adecuadamente la reactogenicidad, sería comparando tasas de incidencia que tuvieran en cuenta el número de dosis administradas.

A pesar de todo, la vacuna Td, ha demostrado en algunos estudios, como el llevado a cabo en España por Gil et al con dicho preparado, que su administración se asocia a un elevado porcentaje de efectos adversos (82 %), la mayoría de ellos leves y de tipo local<sup>372</sup>. Incluso los resultados obtenidos por Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup>, mostraron que la vacuna Td

era la que presentaba mayor índice de reactividad. Resultados similares fueron obtenidos por Blenow, en niños de 10 años de edad tras administrárseles la vacuna DT<sup>373</sup>.

En general, podemos afirmar que las reacciones adversas más frecuentes, asociadas a la administración de la vacuna combinada de los toxoides tetánico y diftérico, han sido la aparición de signos inflamatorios locales<sup>374, 375</sup>, enrojecimiento, dolor y edema<sup>143</sup>, lo cual es plenamente compatible con lo recogido en nuestro estudio, y que algunos autores han relacionado con el componente tetánico.

Después de la inyección puede observarse una ligera reacción local que, en algunos casos, va seguida de la formación de un pequeño nódulo que desaparece en unos años. Estas reacciones locales pueden incrementarse en relación con el número de dosis recibidas<sup>376, 377</sup>, por lo que conviene no administrar la vacuna con más frecuencia de la indicada y mantener los intervalos indicados en los esquemas vacunales<sup>378</sup>.

Desgraciadamente, carecíamos de la información relativa al número de dosis previas administradas de cada vacuna, lo cual nos impidió analizar este aspecto. Menos frecuentes son las reacciones de tipo sistémico asociadas a esta vacuna, siendo la más destacada entre ellas la fiebre, aunque también se han descrito cefaleas, mialgias, llanto anormal y vómitos<sup>143, 341, 367, 373, 374, 379</sup> (Tabla 126). Otras reacciones más graves, como la anafilaxia o reacciones neurológicas, se presentan con carácter excepcional<sup>374</sup>.

Tabla 126. Reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de DT/Td

Estudios	Frecuencia	Estudios	Frecuencia
<i>Christofer L. Cody et al 1981</i> <sup>143</sup> Vacuna : DT		<i>F.M Turnbull et al 2001</i> <sup>379</sup> Vacuna: Td	
Dolor en el lugar de aplicación	9,9 %	Dolor en el lugar de aplicación	73 %
Fiebre (≥ 38 °C)	9,3 %	Enrojecimiento local	32 %
Edema en el lugar de aplicación	7,6 %	Edema en el lugar de aplicación	21 %
Enrojecimiento local	7,6 %	Dolor de cabeza	37 %
Anorexia	7,0 %	Fatiga	27 %
Vómitos	2,6 %	Fiebre (≥ 37,5 °C)	19 %
Llanto persistente	0,7 %		
<i>Margarita Blenow et al 1994</i> <sup>373</sup> Vacuna: DT		<i>Imke Bartels et al 2000</i> <sup>341</sup> Vacuna: Td	
Enrojecimiento local	73,0 %	Induración local	58,0 %
Edema en el lugar de aplicación	56,0 %	Edema en el lugar de aplicación	33,0 %
Dolor en el lugar de aplicación	37,0 %	Eritema	28,0 %
Dolor de cabeza	16,0 %	Dolor de cabeza	22,5 %
Nauseas	11,0 %	Fiebre (≥ 38 °C)	7,5 %
Fiebre (≥ 38 °C)	1,0 %	Mareos	2,5 %

En la mayor parte de los AADV analizados en nuestro trabajo, la edad de los sujetos implicados fue superior a los 15 años, con lo cual podríamos deducir que en estos casos, la vacuna involucrada fue la Td.

En esta línea, estudios como el de Ciofi<sup>377</sup> -que comparó la reactogenicidad de las vacunas DT y Td utilizadas como dosis de refuerzo en niños de 10 años- puso de manifiesto que, con la excepción del enrojecimiento y edema local -más frecuentes tras la administración de la vacuna DT- en el resto, las frecuencias eran muy similares<sup>377</sup>.

El estudio llevado a cabo por el VAERS<sup>340</sup> entre los años 1991-1997, en el que se comparaba la reactogenicidad de las vacunas Td y tetánica, evidenció que más del 85 % de los AADV relacionados con la administración de la vacuna Td, consistieron fundamentalmente en reacciones en el lugar de aplicación y fiebre, las cuales por otra parte, presentaron una tasa de incidencia superior a las observadas tras la administración de la vacuna tetánica.

Nuestro estudio mostró que la mayor parte de las complicaciones asociadas con la inmunización, se produjeron en el sexo femenino con la excepción de las cefaleas. Otros trabajos mostraron que las reacciones locales se produjeron más frecuentemente en mujeres que en hombres, siendo las diferencias estadísticamente significativas<sup>381</sup>.

### 3.2.2 Vacuna del Tétanos

La vacuna tetánica se constituye a partir de la toxina tetánica, tratada con formaldehído, para la obtención del toxoide. Existen dos tipos de toxoide, el adsorbido mediante precipitación de sales de aluminio y el toxoide líquido. A pesar de que los porcentajes de seroconversión obtenidos son parecidos, los títulos de anticuerpos antitoxina detectados tras el uso del toxoide adsorbido, son más altos y perduran más en el tiempo<sup>143, 364, 365, 368, 370</sup>.

La vacuna antitetánica es por lo general, bien tolerada. Pueden observarse reacciones locales, habitualmente ligeras, en un número variable de los casos. Diversos estudios señalan un aumento de las reacciones locales en relación con el número de dosis recibidas. En general, el 50-80 % de los receptores de dosis de recuerdo, presentan dolor local, el 20-30 %, edema y enrojecimiento, y menos del 2 % hinchazón importante. Se ha observado también, que cuanto más elevado es el nivel de anticuerpos, más intensas son las reacciones locales, que por lo general, aparecen a las 2-8 horas de la administración y se deben a reacciones tipo Arthus por depósito de inmunocomplejos. Para evitar esto, se recomienda llevar un adecuado control de la situación vacunal de los sujetos<sup>33</sup>.

Las reacciones locales son más frecuentes cuando la vacuna se administra por vía subcutánea (por defectos de praxis), por lo que se recomienda la estricta utilización de la vía intramuscular. Otra de las recomendaciones que se realizan, con el fin de disminuir la frecuencia de AA locales, es la atemperación de las vacunas previamente a su administración<sup>33, 382</sup>.

---

Con mucha menor frecuencia (0,5-7%) se presentan reacciones febriles, por lo general menores de 39 °C, acompañadas de reacciones locales, particularmente en los casos de reacciones intensas. Otros tipos de reacciones generales (cefalea, malestar) son muy infrecuentes<sup>364, 368, 370, 383</sup>.

En nuestro estudio, las reacciones en el lugar de aplicación supusieron casi un 50 % del total de AADV comunicados. Le siguieron en importancia la fiebre y reacciones dermatológicas como el prurito y el rash eritematoso. Estos resultados fueron similares a los encontrados en otros estudio descriptivos como el de Batalla et al<sup>33</sup>, que analizó la reactogenicidad declarada a la vacunación antitetánica, en la población adulta en Cataluña, donde el 68,1 % correspondió a reacciones de tipo local, como el edema y el dolor, y el 26,9 % a reacciones sistémicas, como la fiebre, urticaria y prurito. El trabajo antes mencionado del VAERS<sup>60</sup>, presenta resultados también compatibles con los expuestos en el nuestro.

En varios estudios se ha comparado la reactogenicidad de la vacuna DT/Td, con la vacuna tetánica. En los años 80 se llevaron a cabo 3 investigaciones, en las cuales se demostró que existían diferencias significativas en cuanto a la producción de dolor en el lugar de aplicación y enrojecimiento, que fue más frecuente con la vacuna DT/Td<sup>384-386</sup>. Estos resultados coincidieron con los encontrados por el VAERS en la década de los 90. Por el contrario, el estudio de Batalla et al<sup>33</sup> señaló que no existían diferencias significativas en cuanto a la reactogenicidad, por lo que indicaban que no existían motivos para continuar utilizando la vacuna tetánica y recomendaban administrar la Td para la inmunización de los adultos, tanto en la primovacunación como en las revacunaciones<sup>33</sup>.

Los AA asociados a la administración de la vacuna del tétanos que se analizan en nuestro trabajo, se produjeron, como era por otra parte esperado, en población adulta, datos que por otra parte coincidieron con los observados en otros estudios. En Cataluña por ejemplo, el mayor número de AADV se produjo entre los 35 y 44 años, que puede deberse a un reinicio de pautas completas de vacunación, por desconocimiento de su estado de inmunización en individuos ya vacunados<sup>33</sup>.

Es importante señalar además, que la mayor parte de las complicaciones vacunales se produjeron en nuestro análisis, en el sexo femenino, lo cual es compatible de nuevo, con lo mostrado en el estudio de Batalla et al<sup>33</sup>, donde un 76,6 % de los AADV se produjeron en mujeres<sup>50</sup>. En cualquier caso, al igual que lo sucedido entonces, las características de nuestro estudio impiden determinar si los eventos no deseados, se deben a una mayor reactogenicidad de la vacuna en mujeres, o a una mayor declaración de los mismos. Esta tendencia ha sido descrita en general, para todas las vacunas y todos los grupos de edad, aunque principalmente en los adultos, pues en los niños la diferencia es mínima<sup>33</sup>.

### 3.2.3 Difteria Tétanos Pertussis (DTP)

La vacuna triple bacteriana frente a difteria-tétanos-tos ferina, fue una de las primeras vacunas combinadas empleadas en niños, de forma sistemática para la profilaxis de estas enfermedades. Sobre su composición original se han ido haciendo modificaciones, por la reactogenicidad de sus componentes, así como por la incorporación de nuevos antígenos, consiguiendo combinaciones ventajosas en cuanto a la disminución del número de inyecciones y mejor aceptación general<sup>378</sup>.

- DTPe/DTPw: es una vacuna inactivada preparada con toxoides (anatoxinas) diftérico y tetánico y una suspensión de células enteras inactivadas de *Bordetella pertussis*. Las anatoxinas y la suspensión de células de *Bordetella*, se adsorben sobre partículas de hidróxido de aluminio<sup>364, 378</sup>.
- DTPa: es una vacuna inactivada preparada con toxoide diftérico y tetánico, y componentes antigénicos específicos atóxicos de *Bordetella pertussis* adsorbidos en sales de aluminio.

Los resultados de nuestro estudio no diferencian los tipos de vacuna DTP, ya que únicamente podía realizarse en aquellas vacunas descritas por nombre comercial. A pesar de esta limitación, la vacuna DTP aparece como la tercera con mayor número absoluto de AADV. Las principales complicaciones descritas, son las reacciones en el lugar de aplicación, seguidas de la fiebre, llanto anormal y confusión. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio descriptivo, llevado a cabo en Canadá en el año 1992<sup>320</sup>, donde los AADV más frecuentes asociados a la administración de DTPe, fueron las reacciones en el lugar de aplicación, la fiebre, el llanto anormal y los vómitos.

Por otra parte, estudios específicos de seguridad de la vacuna DTPe, evidenciaron su relación con reacciones locales de carácter leve, en un 40-50 % de los vacunados<sup>364</sup>. Similar porcentaje de los niños vacunados, presentaron febrícula. Todas estas reacciones tuvieron un carácter leve, y se resolvieron de manera espontánea. Los niños que presentan algunas de estas reacciones, tienen mayor probabilidad de que aparezcan tras dosis sucesivas<sup>143, 387</sup>.

La vacuna DTPe ha sido considerada tradicionalmente, como la vacuna más reactógena de las aplicadas sistemáticamente a los niños. Esta reactogenicidad está asociada, al parecer, al alto número de antígenos contenidos en la suspensión, la mayoría de los cuales no están relacionados con el desarrollo de la inmunidad<sup>364, 374, 388, 389</sup>. En nuestro análisis es la vacuna DT/Td la que presenta mayor número de acontecimientos adversos asociados. Estos resultados son por otra parte, compatibles con los encontrados por Cody et al<sup>143</sup>, que pusieron de manifiesto también, la mayor reactogenicidad de la vacuna DTP frente a DT.

En la Tabla 127 se resumen los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos en los que se evaluaba la seguridad de la vacuna DTPe<sup>143, 390</sup>.

Tabla 127. Resultados de seguridad asociados a la vacuna DTPe<sup>143, 390</sup>

Estudios	Frecuencia	Estudios	Frecuencia
Christopher L. Cody et al (1981)		MA Fletcher et al (2000)	
Dolor en el lugar de aplicación	50,9 %	Llanto anormal	39,0 %
Edema en el lugar de aplicación	40,7 %	Induración/Edema	24,9 %
Enrojecimiento local	37,4 %	Dolor en el lugar de aplicación	14,0 %
Fiebre	46,5 %	Eritema	3,5 %
Anorexia	20,9 %	Fiebre	2,2 %
Llanto persistente	3,1 %	Irritabilidad	0,3 %

La vacuna DTPa ha estado en relación con un menor número de AADV como reacciones en el lugar de aplicación, fiebre, anorexia y llanto anormal<sup>84</sup>, con respecto a la vacuna de células enteras<sup>391, 392</sup>. A pesar de que la frecuencia de las complicaciones aumenta con cada dosis de refuerzo, siempre serán menores que las secundarias a la administración de vacunas de células enteras<sup>339, 374, 378, 339, 393-397</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes de las vacunas de células enteras (reacción febril breve, anorexia, vómitos, somnolencia, irritabilidad y malestar general, dolor local, eritema, tumefacción) se reducen en dos tercios con las vacunas acelulares.

La introducción de la vacuna DTPa en el calendario de vacunaciones sistemáticas español, se produjo en el año 2003, con lo cual la mayoría de los datos de seguridad que tenemos en la base de datos FEDRA, son relativos a DTPe, y se necesitarán unos cuantos años más de aplicación sistemática de la vacuna acelular, para poder establecer comparaciones con la de células enteras.

Autores como Chen, han indicado que son fundamentales los datos de los sistemas de vigilancia pasiva, para completar los datos proporcionados por los ensayos clínicos<sup>398-400</sup>. Sirva como botón de muestra los datos obtenidos en un estudio descriptivo, llevado a cabo por el VAERS entre 1995-1998, en el que se compara la reactogenicidad de la vacuna acelular y de la de células enteras, en niños menores de un año<sup>399</sup> (Tabla 128).

En relación con la edad de los sujetos afectados, podemos decir, como es lógico, que cerca del 100 % de los AADV se produjeron en individuos con edad inferior a 15 años, ya que la administración de este preparado, según el calendario de vacunación español se establece entre los 2 meses y los 6 años<sup>183</sup>.

Tabla 128. AADV reportados al VAERS relacionados con DTPa y DTPe (1995-1998)<sup>399</sup>

AADV	DTPa n=913	DTPe n=1.939
Agitación	25,7 %	31,4 %
Fiebre	25,0 %	43,9 %
Síndrome grito persistente	14,1 %	26,1 %
Convulsiones	10,5 %	10,5 %
Llanto anormal	9,7 %	19,9 %
Estupor	8,8 %	9,0 %
Somnolencia	8,4 %	7,5 %
Vómitos	8,0 %	6,5 %
Rash	7,9 %	4,8 %
Urticaria	7,7 %	2,9 %
Hipotonía	7,6 %	8,4 %

### 3.2.4. Vacuna de la Gripe

Las vacunas empleadas en los 60 últimos años son de tipo inactivado, procedentes de cultivos en huevo embrionado. Sucesivamente, se han desarrollado tres tipos de vacunas inactivadas: de virus enteros, de virus fraccionados y subunidades (HA y NA) de la envoltura viral. Posteriormente, se han desarrollado vacunas adyuvadas, en las que la respuesta inmunitaria a los antígenos vacunales, se ve favorecida por la presencia de moléculas como el MF59. Cada año, la OMS realiza recomendaciones respecto a la composición de las vacunas antigripales a emplear en la siguiente temporada gripal, basándose en las tendencias registradas en la difusión de los virus gripales, en la red de vigilancia epidemiológica desplegada en más de 80 países<sup>401-403, 404</sup>.

El AADV más frecuentemente asociado a la administración de la vacuna de la gripe en nuestro análisis fue la fiebre, seguida por las reacciones en el lugar de aplicación de la vacuna, los síntomas parecidos a la gripe y el malestar general. Otro estudio descriptivo, realizado por el VAERS entre niños menores de 2 años entre 1990-2003<sup>405</sup>, señaló que la fiebre era el AADV que con más frecuencia se asociaba con la administración de esta vacuna, le siguieron en importancia las convulsiones, muchas veces acompañadas de fiebre, y el rash. Evidentemente, existen ciertas discrepancias con nuestro estudio, que podrían ser explicadas tal vez por las diferentes edades de las poblaciones objeto de estudio.

Las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)<sup>406</sup>, indicaban que, en los estudios controlados en los que se incluía grupo placebo<sup>407, 408</sup>, el efecto adverso más frecuente relacionado con la vacuna de la gripe, era el enrojecimiento. Éste se producía entre un 10-64 % de los pacientes vacunados y duraba aproximadamente 2 días. Dentro de las reacciones sistemáticas, destacan la fiebre, el malestar general, mialgia y síntomas parecidos a la gripe. Este tipo de síntomas se produce con más frecuencia, en

---

pacientes que no han tenido anteriormente exposición a los antígenos vacunales de la gripe, como es el caso de los niños de muy corta edad<sup>402</sup>.

Existen estudios con grupos placebo, llevados a cabo en pacientes ancianos y adultos jóvenes, donde se observó un alto porcentaje de reacciones sistemáticas (fiebre, malestar general, mialgia y dolor de cabeza)<sup>409-411</sup>, pero sin embargo, encontramos otros en los que las diferencias en reacciones adversas, como la fiebre y la fatiga, entre el grupo de los vacunados y el grupo placebo eran mínimas<sup>407, 408, 412, 413</sup>. Si esto es así, ¿Por qué en nuestro estudio, la fiebre aparece como el AADV más frecuente?

El estudio realizado por el VAERS entre niños menores de 2 años, indicó que la causa de un elevado número de casos de fiebre, puede deberse al hecho simplemente, de que éste es un síntoma muy común entre los niños de esta edad, independientemente de la administración de la vacuna. Esta explicación desafortunadamente, no es aplicable, porque como vemos en nuestro trabajo, más del 90 % de los casos de fiebre se produjeron en mayores de 15 años. Evidentemente, se necesitarían otras aproximaciones, como son los estudios de casos y controles, que pudieran demostrar una posible asociación.

Aunque no es objeto de análisis en nuestro estudio, Cook et al<sup>415</sup> señalaron que las reacciones locales eran más frecuentes tras la administración subcutánea, que tras la administración intramuscular. La misma tendencia se observó en las reacciones de tipo sistémico, con la excepción de las cefaleas y mialgias, que fueron más frecuentes tras la administración intramuscular. Estos mismos autores<sup>415</sup> señalaron que las reacciones locales se produjeron además, mayoritariamente en el sexo femenino, lo cual diverge de lo observado en nuestros resultados, donde se observa que las reacciones en el lugar de aplicación se produjeron en un 70% en hombres.

El estudio de las edades de los sujetos implicados en los AADV, asociados a la administración de la vacuna de la gripe, indicaron que más del 90 % de los mismos se produjeron en población mayor de 15 años. Estos resultados son debidos lógicamente, a las indicaciones de la vacuna, orientadas principalmente a: personas de edad superior a los 65 años y con riesgos de sufrir complicaciones, personas con enfermedades crónicas, pacientes con VIH, gestantes en las que el segundo o tercer trimestre del embarazo coincida con la temporada gripal y niños en tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico. También deberán vacunarse aquellas personas que pueden transmitir la gripe a otros sujetos de alto riesgo, como el personal sanitario y no sanitario en contacto con los mismos. Otras indicaciones serían personas que realizan servicios esenciales para la comunidad<sup>409, 416</sup>. Evidentemente, la población diana de la vacunación será fundamentalmente adulta, aunque es cierto que existen algunos estudios en los cuales se indican que ni la edad, ni el sexo del paciente, influyen de forma significativa en la presencia de reacciones tras la administración de la vacuna de la gripe.

### 3.2.5. Vacuna Triple Vírica

Existen diversas presentaciones de la vacuna trivalente que incluyen los 3 virus (virus de la rubéola, virus del sarampión y virus de la parotiditis). Todas las formulaciones son de virus atenuados, y pueden contener indicios de neomicina como conservante, en las fases de cultivo<sup>417</sup>.

Los principales AADV que se relacionaron, al menos temporalmente, con la administración de la vacuna triple vírica, en las últimas dos décadas en nuestro país, fueron: alteraciones de tipo general como la fiebre, seguidas de afectaciones dermatológicas como rash y el rash eritematoso, y por último, las reacciones en el lugar de aplicación.

El estudio de Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup>, señala la vacuna triple vírica como la tercera más reactogénica en la edad pediátrica, con una tasa de incidencia de 101,4 AADV por cada 1000 dosis distribuidas, estando además en relación, con más de la mitad de todos los casos de fiebre, entre 39-40,5 °C, comunicados en el estudio.

El estudio descriptivo llevado a cabo en Canadá en el año 1992, indicó que el AADV más frecuente era la fiebre, seguido de alteraciones dermatológicas, convulsiones asociadas en muchos de los casos a fiebre, vómitos y diarrea. Las reacciones en el lugar de aplicación ocupan el sexto lugar en frecuencia<sup>320</sup>. Virtanen et al<sup>418</sup> por otra parte, señalaron también a la fiebre. En este mismo estudio se observaron reacciones locales en un 4 % de los vacunados<sup>418</sup>.

En general podemos decir, que la vacuna triple vírica tiene una tolerancia excelente, y que los AADV que se observan, son aquellos que fueron descritos con las vacunas del sarampión, rubéola y parotiditis por separado. Un resumen de los mismos se expone en la Tabla 129<sup>148-153, 417, 419-421</sup>.

*Tabla 129. AADV relacionados con las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis<sup>148-153, 417, 419-421</sup>*

Vacuna del sarampión	Vacuna de la rubéola	Vacuna parotiditis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Exantema</li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Reacciones alérgicas atribuibles a antígenos del huevo</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Enfermedad provocada por virus vacunal en inmunodeprimidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Exantema</li> <li>• Adenopatias</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Neuritis periférica (se manifiestan como parestesias o dolor en extremidades)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones febriles</li> <li>• Sordera neurosensorial</li> <li>• Tumefacción parotídea</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Encefalitis</li> <li>• Exantema</li> <li>• Prurito</li> <li>• Púrpura</li> <li>• Orquitis</li> <li>• Reacciones alérgicas atribuibles a antígenos del huevo</li> </ul>

---

Más del 90 % de los AADV notificados se produjeron en menores de 15 años, lo cual es lógico, ya que esta vacuna forma parte del calendario de vacunaciones sistemáticas, administrándose a los 12-15 meses y a los 3-6 años de edad<sup>417</sup>. No existen grandes diferencias en cuanto al sexo de los pacientes que sufren los AADV, se producen fundamentalmente en hombres, con la excepción de las reacciones en el lugar de aplicación. En ciertos estudios, se ha observado una mayor reactogenicidad en el sexo femenino, pero en cualquier caso, se deberán realizar nuevos análisis que permitan demostrar una asociación entre la reactogenicidad y el sexo<sup>422</sup>.

### 3.2.6. Vacuna de la Meningitis C

La vacuna de la meningitis C está constituida por un polisacárido de alto peso molecular de *Neisseria meningitis* grupo C, con una estrategia similar a la seguida con la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. En este caso se han utilizado, bien el toxoide diftérico o bien el toxoide tetánico como proteínas transportadoras<sup>417, 423- 425</sup>.

Generalmente las reacciones adversas son autolimitadas y se resuelven dentro de las primeras 72 horas<sup>426</sup>. A nivel local, se han notificado muy frecuentemente enrojecimiento, tumefacción y sensibilidad/dolor en el lugar de inoculación, aunque estas reacciones no suelen tener significación clínica. De forma general, pueden presentarse con cierta frecuencia, y especialmente en niños: fiebre moderada, irritabilidad, diarrea y vómitos. También se ha observado anorexia, cefalea y mialgia, estas dos últimas fundamentalmente en adultos<sup>417, 424-427</sup>.

Estos mismos resultados se han observado en nuestro estudio, donde los AADV más frecuentes asociados a esta vacuna fueron las reacciones en el lugar de aplicación, seguido de reacciones de tipo sistémico, como la fiebre, los vómitos y el dolor de cabeza.

El estudio de Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup>, indicó por otra parte, que la vacuna frente a meningitis C era de las que presentaba una menor tasa de incidencia de efectos no deseados, situándose en 14,6 AADV por cada 1000 dosis administradas. En Tabla 130 que desglosamos en la siguiente página, se resumen los resultados de seguridad obtenidos en otros estudios descriptivos llevados a cabo en EE.UU<sup>347</sup>, Francia<sup>346</sup> y Canadá<sup>320</sup>, donde se estudió la seguridad de la vacuna de la Meningitis C.

En ensayos clínicos controlados, como el realizado por Díez-Domingo et al en la Comunidad Valenciana<sup>428</sup>, se demostró que las reacciones en el lugar de aplicación fueron las más frecuentes, produciéndose en más de la mitad de los niños vacunados. Dentro de las reacciones sistémicas, que tuvieron lugar en el 22,5 % de los sujetos, destacaron la fiebre, llanto anormal, decaimiento, diarrea e irritabilidad.

Tabla 130. Estudios epidemiológicos descriptivos sobre seguridad vacuna meningitis C<sup>320, 346, 347</sup>

España (2007) AADV=792		Francia (2002) AADV = 12.695		Canadá AADV = 202		EE.UU AADV = 264	
AADV	%	AADV	%	AADV	%	AADV	%
Reacciones locales	19,6 %	Reacciones locales	48,4 %	Reacción alérgica	32,6 %	Fiebre	20,8 %
Fiebre	18,8 %	Dolor de cabeza	12,4 %	Fiebre	21,8 %	Dolor de cabeza	16,3 %
Vómitos	4,9 %	Fiebre	12,3 %	Hipotonía	13,3 %	Hipersensibilidad local	13,6 %
Cefaleas	3,8 %	Malestar general	5,0 %	Vómitos/Diarrea	11,4 %	Vasodilatación	13,6 %
		Astenia	3,7 %	Rash	4,4 %	Dolor	12,1 %
		Rash	1,9 %	Reacciones locales	4,4 %	Prurito	7,5 %
		Vómitos	1,6 %	Anestesia/Parestesia	3,9 %	Mialgia	7,5 %
		Mialgia	1,5 %	Adenopatía	1,9 %	Astenia	7,1 %

Laksman R et al<sup>429</sup>, analizaron la seguridad de la vacuna de la meningitis C en niños escoceses, estableciéndose una relación causal "Definida" en 4 notificaciones que hicieron referencia a reacciones locales tras la administración de la vacuna.

Tal y como era de esperar, la mayor parte de los AADV se presentaron en menores de 15 años, coincidiendo con las fechas recomendadas en el Calendario de Vacunaciones Sistemáticas de nuestro país. En Francia<sup>346</sup>, en un estudio que incluía individuos cuya edad variaba entre los 2 meses y los 25 años, se observó que la media de edad de los sujetos implicados en los AADV fueron los 11 años. El ensayo clínico llevado a cabo en Valencia<sup>428</sup>, llegó a la conclusión de que el mayor número de AADV se produjo en los individuos de 1 año de edad.

La distribución por sexo mostró en nuestro análisis, que prácticamente no existían diferencias, mientras que en Francia sí que existieron, con un ratio de 0,78 a favor del sexo femenino<sup>346</sup>.

### 3.2.7 Vacuna de la Hepatitis B

Las primeras vacunas de hepatitis B fueron obtenidas a partir de partículas de AgHBs procedentes de plasma humano, fueron las denominadas vacunas plasmáticas. Esta vacuna fue comercializada en 1981, pero retirada en 1992 porque su forma de obtención hacía temer que pudiera ser fuente de transmisión de otras patologías, como el VIH<sup>430-432</sup>.

En la actualidad, las vacunas disponibles están elaboradas con técnicas de ingeniería genética. Cada dosis contiene antígeno de superficie purificado del virus de hepatitis B, preparado mediante tecnología del ADN recombinante, e hidróxido de aluminio como adyuvante<sup>417, 431-432</sup>.

En general, la vacuna de la hepatitis B es bien tolerada, con AADV que, en caso de presentarse, tienen un carácter leve y transitorio<sup>417, 430, 433</sup>. Nuestro estudio muestra que el

---

AADV más frecuentemente asociado a esta vacuna es la fiebre, seguido de cefaleas, reacciones locales en el lugar de aplicación y mareos.

Hasta la fecha, la literatura científica ha descrito las reacciones locales en el lugar de aplicación -el dolor transitorio, eritema e induración- como las reacciones adversas más frecuentes asociadas a esta vacuna, señalándose que su frecuencia es mayor en adultos que en niños. Lo mismo sucede con los efectos sistémicos, fundamentalmente la fiebre, cansancio, malestar general y síntomas gripales, también más frecuentes en adultos. Con menor frecuencia aparecen el vértigo, las náuseas, vómitos, diarrea, artralgias, alteraciones de pruebas de función hepática y el dolor abdominal<sup>430, 534</sup>.

En el estudio llevado a cabo en la Comunidad de Madrid en el año 2002<sup>316</sup>, la reactogenicidad de la vacuna de la hepatitis B se situó en 18,4 AADV por cada 1.000 dosis distribuidas. El VAERS recogió entre 1991 y 1995, un total de 13.916 notificaciones en las que estuvo implicada la vacuna de la hepatitis B, lo que supuso un 14 % del total comunicado a este sistema de vigilancia pasivo en el mismo periodo. Los AADV fueron clasificados en su mayoría como leves y transitorios, y los más frecuentes fueron las reacciones locales y la fiebre<sup>60</sup>. Parecidos resultados se encontraron en Canadá en 1992, pero aquí tuvieron también una gran importancia, las reacciones de hipersensibilidad y las artralgias<sup>320</sup>.

Si comparamos nuestros datos con los del VAERS, llama la atención el hecho de que en el sistema de farmacovigilancia norteamericano, el 76,6 % de los AADV se notificaron en sujetos mayores de 18 años, lo cual coincide con lo expuesto anteriormente, donde observábamos que los AADV más frecuentes se producían mayoritariamente en adultos<sup>434</sup>. En España en cambio, la mayor parte de las complicaciones se produjeron en menores de 15 años, ya que la administración de esta vacuna se produce en este rango de edades<sup>183</sup>. La determinación exacta de la diferente incidencia de AADV en adultos y niños, exigiría conocer el número de dosis administradas en cada rango de edad, lo cual nos daría una medida exacta de la incidencia.

Por último, debemos indicar que existe una mayor tendencia a que se produzcan complicaciones en el sexo femenino, pero al igual que lo que indicado antes, sin conocer el número de dosis administradas o distribuidas por sexo, no podremos confirmar esta tendencia.

### 3.2.8. Vacuna de la Poliomielitis

Actualmente, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, recomienda el uso de la vacuna inactivada frente a la polio<sup>435</sup>. En nuestro análisis no hemos diferenciado los AADV asociados a la vacuna VPO y VPI, por las mismas razones que hemos esgrimido en apartados anteriores. En cualquier caso, el uso sistemático de la vacuna VPI en España

---

comenzó en el año 2004, con lo que, la mayor parte de los datos de seguridad estudiados hasta el año 2003, corresponderán a la vacuna oral.

La vacuna de la polio oral se prepara con cepas de neurovirulencia atenuada, representativas de los 3 serotipos del virus de la poliomielitis, 1, 2 y 3. Estas cepas se obtienen por pases sucesivos en cultivos celulares de células diploides (WI-38)<sup>436, 437</sup>.

La vacuna inactivada de la polio, se prepara con suspensiones representativas de los tres serotipos inactivados con formol: Mahoney (tipo 1), MEF-1 (tipo 2) y Saukett (tipo 3)<sup>162, 243</sup>.

Los AADV más frecuentes encontrados en nuestros resultados han sido la fiebre y las reacciones en el lugar de aplicación, evidentemente estas últimas asociadas en la mayor parte de los casos a otras vacunas que han sido administradas de manera concomitante junto a la vacuna de la polio. El llanto anormal y el nerviosismo, aparecieron también entre los efectos no deseados más frecuentes.

El nivel de reactogenicidad de la vacuna de la polio oral, mostrado en el estudio de Carrasco-Garrido et al era baja, siendo la que poseía una menor tasa de incidencia de complicaciones, y situándose en 0,8 AADV por cada 1.000 dosis distribuidas<sup>293</sup>. Los efectos adversos, tradicionalmente asociados con la vacuna de la polio, fueron la fiebre, la diarrea leve y la erupción cutánea.

En el estudio realizado por el VAERS entre 1991 y 1998, los ratios de notificación por cada 100.000 dosis distribuidas fueron similares tras la administración de la vacuna oral, como tras la inactivada, con la excepción de los AADV mortales, cuya tasa de incidencia fue ligeramente superior en la IPV<sup>438</sup>. Los AADV asociados a estas dos vacunas de forma más frecuente, fueron prácticamente los mismos: fiebre, agitación, somnolencia, náuseas/vómitos, llanto anormal y sorprendentemente, reacciones locales (asociadas a las vacunas que se administran concomitantemente) en una proporción superior a la vacuna inactivada<sup>438</sup>.

En el estudio descriptivo realizado en Canadá en 1992, los AADV más frecuentemente asociados a la vacuna inactivada de la polio fueron las reacciones en el lugar de aplicación, siendo una de las vacunas con menor tasa de incidencia de complicaciones asociadas<sup>320</sup>.

No existieron diferencias importantes entre el sexo de los sujetos implicados, y podemos observar, como cerca del 100 % de los AADV se produjeron en niños menores de 15 años. Resultado compatible con los rangos de edad en los que se aplican estos preparados vacunales.

### 3.2.9. Vacuna *Haemophilus influenzae* tipo B

Dos son las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b autorizadas en España. La primera de ellas es la vacuna HbOC (vacuna conjugada de oligosacáridos). Su nombre

---

proviene de que está formada por oligosacáridos de pequeño tamaño, unidos en forma covalente, sin espaciador, a la proteína CRM197, que es una mutante no tóxica de la toxina diftérica. La segunda vacuna es la PRP-T, la cual contiene polímeros de polisacáridos de gran tamaño, obtenidos del sobrenadante de los cultivos y unidos, mediante un espaciador de carbono 6, al toxoide tetánico, constituyéndose una estructura tridimensional. Se prepara liofilizada y se reconstituye antes de su administración, sin adyuvante<sup>439-441</sup>.

Las principales complicaciones asociadas a la administración de la vacuna Hib en nuestro estudio, fueron de nuevo, las reacciones en el lugar de aplicación de la vacuna, siguiéndole en importancia la fiebre, y otras reacciones sistémicas, como el llanto anormal y el nerviosismo/agitación.

La vacuna Hib presentó una tasa de reactogenicidad, en el estudio llevado a cabo en Cataluña<sup>329</sup>, de 45,1 AADV por cada 100.000 dosis distribuidas, resultando ser la tercera más reactogénica tras las vacunas DTP y DT. Otros estudios descriptivos<sup>320</sup>, mostraron resultados parecidos a los de nuestro trabajo, aunque con predominio de la fiebre y de los episodios de llanto anormal, sobre las reacciones locales. Destacan también en el estudio canadiense, la frecuencia de los episodios de hipotonía y las convulsiones, que no aparecen entre las complicaciones más frecuentes en nuestro medio<sup>320</sup>.

El metanálisis llevado a cabo por Obonyo et al<sup>442</sup> en el año 2006, indicaba que la mayoría de los AA que se produjeron en los ensayos clínicos analizados, fueron leves y transitorios desde un punto de vista clínico, siendo los más frecuentes similares a los encontrados en nuestro análisis, con la diferencia de que la fiebre aparece de manera más frecuente que las reacciones en el lugar de aplicación, y que también se hace referencia a la anorexia como una de las complicaciones más importantes. Es interesante resaltar, que el autor muestra que existe una disminución de los AADV con las dosis sucesivas de la vacuna<sup>442</sup>. Estos resultados han sido corroborados por los estudios revisados, observándose además que en muchos de ellos, la gravedad de los AADV asociados a Hib fue menor que los observados tras la administración de DTP<sup>349, 443-446</sup>.

La vacuna Hib se aplica de manera sistemática en la infancia<sup>63</sup>, por lo que prácticamente el 100 % de los AADV se produjeron en menores de 15 años. Ensayos clínicos realizados en adultos, con edades superiores a los 64 años, han demostrado su seguridad, observándose que los AADV más frecuentes eran las reacciones en el lugar de aplicación, y que en ningún caso, existieron reacciones febriles superiores a los 38 °C<sup>447, 448</sup>. Así mismo, en ninguno de los estudios revisados, se ha atribuido una mayor susceptibilidad a los AA a uno de los sexos<sup>349, 443-446</sup>.

### 3.2.10. Vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo B+DTP

La vacuna Hib+DTP se comercializa en España bajo dos presentaciones, según se combine Hib con la vacuna DTP celular o acelular, tal y como se recoge en el Anexo IX.

El perfil de seguridad de una vacuna combinada, debe ir ligada a la reactogenicidad del componente individual más reactógeno de la combinación, de forma que la tasa de incidencia de un determinado AADV en la vacuna combinada, no debe exceder al que se presenta en la vacuna monovalente<sup>111</sup>. Esto coincide con lo observado en el estudio de Carrasco-Garrido<sup>293</sup>, pero en cambio, difiere del estudio de Batalla et al<sup>301</sup>, donde se ve que la tasa de reactogenicidad tanto de DTPa-Hib, como DTPe-Hib fue superior al observado en DTPa.

Los AA más frecuentes que hemos encontrado en nuestro estudio, son las reacciones en el lugar de aplicación, fiebre, llanto anormal y rash eritematoso. Todos ellos con un carácter leve desde un punto de vista clínico. Estos datos son compatibles con los encontrados en diferentes estudios, que han sido revisados para la realización de este trabajo. De forma que en dicha revisión, se encontró que los AADV que se presentaron con más frecuencia, fueron las reacciones locales en el punto de aplicación de la vacuna, entre las cuales destacaron el enrojecimiento, el edema y el dolor. Entre las reacciones sistémicas, con frecuencias que variaban entre los diferentes estudios, destacaban la irritabilidad, la fiebre, el llanto anormal y los vómitos/diarrea<sup>378, 449-452</sup>.

En nuestro trabajo, el número absoluto de AADV que se han presentado en esta vacuna combinada, son menores que a los que se han encontrado en los componentes individuales, pero para conocer la reactogenicidad necesitaríamos disponer al menos, de los datos de dosis distribuidas.

La distribución de los AADV por edades es la esperada, ya que prácticamente el 100 % de los mismos se produjo evidentemente en el rango de edades donde esta vacuna esta recomienda<sup>63</sup>.

### 3.2.11. Vacuna de la Hepatitis B+DTP

La vacuna Hepatitis B+DTP está comercializada en dos formas en España, según se combine con DTPe o DTPa, tal como se observa en el Anexo IX.

Los principales AADV en relación con esta vacuna combinada, fueron de carácter leve y transitorio, siendo fundamentalmente las reacciones en el lugar de aplicación, fiebre, llanto anormal y episodios de hipotonía. Las complicaciones que podemos esperar son las que se observaron en las vacunas por separado, pero evidentemente en menor número.

Según nuestros datos, queda claro que el número absoluto de AADV es inferior al que presentaron las dos vacunas por separado, pero una comparación adecuada exigiría conocer el número de dosis distribuidas, con el fin de conocer realmente, si estas vacunas

---

reducen el número de complicaciones y permiten una mejor aceptación de los calendarios vacunales<sup>111</sup>.

Como era esperado, y al tratarse de vacunas que deben administrarse en niños, la mayor parte de las complicaciones se produjeron en menores de 15 años. Conocer si existe realmente diferencia estadísticamente significativa en los episodios de llanto anormal entre hombres y mujeres, exigiría el conocimiento de las dosis distribuidas por sexo, dato que como ya hemos mencionado no disponemos en nuestro medio.

### 3.2.12 Vacuna Meningitis A+C

En España se encuentran comercializadas dos especialidades farmacéuticas de una vacuna bivalente de polisacáridos capsulares frente a los serogrupos A y C (Anexo IX).

Nuestros resultados indican que las principales complicaciones asociadas a esta vacuna consistieron en fiebre, dolor de cabeza, urticaria y reacciones en el lugar de aplicación; produciéndose fundamentalmente en menores de 15 años.

En España, en la campaña de vacunación masiva antimeningococo A y C de 1997 - en las que se administraron 4,5 millones de dosis se comunicaron en total 261 reacciones adversas. Entre ellas, las más frecuentes fueron la urticaria (12,6 %), fiebre (11,1 %) y cefalea (9,6 %) <sup>337</sup>. También en nuestro medio, concretamente en Valencia<sup>453</sup>, se observó que se producía dolor en el lugar de aplicación en un 78 % de los sujetos, entre 18 y 20 meses, a los que se les administró la vacuna; la fiebre superior a 38 °C, se produjo en un 5,1 % de los vacunados.

En Inglaterra, se realizó un estudio en el que se vacunaron a 1.065 sujetos entre 11 y 18 años, presentando el 54,4 % reacciones en el lugar de aplicación, no sobrepasando en su mayoría, las 72 horas<sup>454</sup>. Otro estudio con la vacuna combinada, llevado a cabo en 50 adultos, puso de manifiesto que la reacción adversa más frecuente fue el dolor en el lugar de aplicación, le siguieron el enrojecimiento y el edema; todos ellos se resolvieron, como en el caso anterior, antes de 72 horas<sup>455</sup>. Por tanto, podríamos afirmar que el tipo de AADV fue el mismo, independientemente de la edad de administración.

### 3.3. Estudio de las vacunas implicadas en los AADV más frecuentes

Vamos a proceder a analizar los principales AADV que se han producido en nuestro estudio, clasificados según su frecuencia absoluta y órgano implicado. En cada uno de ellos estudiaremos las vacunas que más frecuentemente han estado implicadas, pero debemos tener en cuenta que se trata únicamente de frecuencia absoluta, siendo calculada la reactogenicidad según las dosis distribuidas en los últimos apartados de este trabajo.

Sobre estas Tablas, que mostramos en resultados, debemos hacer una aclaración. Debido al sistema de introducción de datos en FEDRA, que sigue las pautas marcadas por el

---

diccionario de Reacciones Adversas WHO-ART, podemos tener AADV que aparecen incluidos en dos Órganos o Sistemas, sirva de botón de muestra el síncope, que aparece clasificado en alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo y en Alteraciones de tipo Cardiovascular. De esta forma, para conocer el número absoluto de casos de síncope, deberemos sumar aquellos clasificados como alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo y los incluidos en la categoría de Alteraciones de tipo Cardiovascular. Es importante tener en cuenta este dato, en el preciso momento en el que vamos a hacer un estudio específico de aquellos AADV que fueron más frecuentes, y las vacunas que en ellos estuvieron implicados. Sobre este aspecto, debemos diferenciar entre la frecuencia absoluta de un determinado AADV, y el estudio de las veces que una determinada vacuna es responsable de producirlo, ya que los dos valores no coinciden al tratarse de un análisis " *multiple choice*".

En otro orden de cosas, debemos considerar que una determinada notificación puede tener 1 único AADV y dos vacunas sospechosas de producirlo, por tanto el número absoluto de AADV sería 1, pero al analizar los AADV que producen cada una de las vacunas sospechosas, nos aparecerá el AA producido por la vacuna A y el producido por la vacuna B, a pesar de tratarse del mismo evento no deseado. De esta manera, la frecuencia absoluta de ese AADV es menor que la suma de las frecuencias que presenta esa misma complicación vacunal en los preparados asociados, al menos temporalmente, en su aparición. En cada análisis individual de las complicaciones vacunales, diferenciábamos en el texto la frecuencia absoluta del AADV a estudio y en las tablas, se procedió a determinar la frecuencia absoluta y relativa de ese AADV, en cada una de las vacunas implicadas.

### 3.3.1. *Reacciones en el lugar de aplicación*

Dentro de las reacciones en el lugar de aplicación la más frecuente fue la inflamación, seguida del dolor local. Estos resultados son similares a los observados en otros estudios descriptivos, donde las reacciones locales, ya sean inflamación, dolor o edema, fueron las comunicadas con mayor frecuencia<sup>43, 294, 317, 319</sup>. En nuestro estudio, las vacunas que produjeron con más frecuencia reacciones en el lugar de aplicación, contenían todas el toxoide tetánico y diftérico en sus formulaciones, siendo la más importante, según frecuencia, la DT/Td. Estos resultados son similares a los observados en el estudio llevado a cabo en Nueva Zelanda entre 1990-5, donde se observó un ratio de 68 /100.000 con la vacuna DT/Td, siendo éste 5 veces superior, al observado con la vacuna del tétanos<sup>456</sup>. En Canadá, las vacunas que con más frecuencia estuvieron implicadas en la producción de dolor o edema en el lugar de aplicación, fueron DTP y DT, con unas tasas de incidencia de 46,0 y 40,1 casos por cada 100.000 dosis distribuidas<sup>320</sup>.

Se han descrito, tanto con la vacuna del tétanos como de difteria procesos de inflamación, debido a reacciones de tipo Arthus por depósito de inmunocomplejos. En el caso de la vacuna del tétanos, las reacciones locales son más intensas cuanto mayor es el nivel de anticuerpos en el paciente, apareciendo a las 2-8 horas de la administración, por eso se recomienda mantener los intervalos de dosis señalados en los esquemas de vacunación. Las reacciones locales son más frecuentes en la vía subcutánea, por tanto es más recomendable la estricta utilización de la vía intramuscular<sup>457, 458</sup>.

Respecto a la asociación de DTP+Hib, los efectos secundarios son similares a los de las vacunas administradas por separado, sin que parezca que haya un aumento de su frecuencia relacionada con esta asociación de componentes. Al parecer, los efectos adversos se relacionan fundamentalmente, con el componente Pertussis de la vacuna DTP<sup>459-461</sup>. Así mismo, en un estudio realizado en Israel para comparar las reacciones adversas de la vacuna anti-Hib (PRP-T) sola, o acompañada de DTP, no se hallaron diferencias significativas respecto a las reacciones sistémicas, ni a las locales<sup>462</sup>.

Las vacunas DTP y DTP+Hib están recomendadas en la infancia, por lo que presentan evidentemente, un mayor número de AADV entre los menores de 15 años. Respecto a la distribución según sexo, la tendencia apunta a que se produzcan un mayor número de reacciones locales en mujeres tras la administración de la vacuna del tétanos, pero serían necesarios estudios complementarios que confirmaran esta hipótesis.

Por último indicaremos que se han ensayado diversos métodos para disminuir el dolor y el "distress" causado por las inyecciones. Estos métodos van desde la simple distracción -la entrega al niño de dulces o el empleo de agujas más largas- a métodos que implican la administración de anestésicos locales<sup>414, 463-465</sup>. También es cada vez más importante el desarrollo de sistemas de administración de vacunas que no impliquen el uso de agujas<sup>74</sup>.

### 3.3.2. *Trastornos generales*

#### 3.3.2.1. *Fiebre*

Prácticamente todos los productos inmunizantes parenterales pueden ocasionar un síndrome febril<sup>310, 332, 466-468</sup>. El tipo de vacuna y las características individuales del vacunado desempeñan un papel importante en su incidencia e intensidad<sup>469</sup>. El más frecuente se presenta de forma aguda tras la administración de la vacuna, persiste durante 1 o 2 días y puede estar asociado a cefaleas y trastornos digestivos<sup>126</sup>.

La fiebre es una reacción que se presenta a menudo tras la administración de vacunas adsorbidas (DTP, DT, Td)<sup>467, 470-473</sup>, así como con las vacunas de la fiebre tifoidea, el cólera y la fiebre amarilla<sup>474-476</sup>. Cuando la fiebre es superior a 40,5°C -después del empleo de la DTP, generalmente en las 48 primeras horas tras su administración- se atribuye sobre todo,

---

a su componente antipertussis; es entonces prudente eliminarlo de las sucesivas dosis de recuerdo o sustituirlo por la vacuna antipertussis acelular (DTPa)<sup>466, 468, 477, 478</sup>.

Por el contrario, la reacción puede ser más tardía, como sucede con las vacunaciones frente al sarampión, parotiditis y rubéola y, por consiguiente, con la triple vírica. Se presenta en un 5-20% de los vacunados, siendo la vacuna antiparotiditis monovalente la menos reactógena<sup>351, 476, 479</sup>.

En el estudio epidemiológico llevado a cabo por Morales-Olivas entre 1982-1991<sup>335</sup>, en el cual se analizaban las reacciones adversas generales producidas en población pediátrica tras la administración de cualquier tipo de fármacos, se observó que la fiebre aparecía como la quinta reacción adversa en importancia, según frecuencia. Hemos de tener en cuenta en cualquier caso, que en este estudio, las reacciones adversas asociadas a vacunas solo supusieron un 12,5 % del total notificado.

El trabajo de Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup>, que estudiaban la incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de vacunas, indicaba que la fiebre termometrada, fue la segunda reacción adversa más frecuente asociada a vacunas. Otros estudios llevados a cabo empleando los datos de sistemas de vigilancia pasivos, muestran la fiebre como el AADV más frecuentemente notificado<sup>318, 320</sup>, o como en el caso de nuestro trabajo, el segundo AADV más frecuente tras las reacciones en el lugar de aplicación<sup>33, 317</sup>.

En el análisis de las vacunas asociadas de una forma más frecuente a la aparición de fiebre, observamos en nuestro trabajo, que la vacuna DT/Td es la que con más frecuencia aparece involucrada, seguida por la DTP, poliomielitis y Triple Vírica. En todas ellas se describe la fiebre como un efecto adverso común tras su administración<sup>468, 473</sup>. Curiosamente, en estudios realizados en niños, se observó que la vacuna DTP estaba relacionado con la aparición de episodios de fiebre, de una forma ligeramente más frecuente que la vacuna DT<sup>391, 392</sup>. Estos datos no coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, donde DT/Td está relacionada con más del doble de los casos de fiebre observados frente a la DTP.

Comparando con los resultados obtenidos en el sistema de vigilancia pasivo canadiense en 1992 -en el que como sucede en nuestro estudio, el análisis abarca todos los rangos erarios- observamos que el número de casos de fiebre asociados a la vacuna DTP, fue superior al observado con DT/Td. Si se encontró por el contrario, una tendencia similar en un trabajo previo, llevado a cabo en la Comunidad Autónoma de Madrid<sup>316</sup>, en el que se concluía que en el número de casos de fiebre, asociados a la vacuna DT/Td, era superior a los observados con DTP.

No encontramos una explicación que pueda satisfacer estas diferencias de resultados entre nuestros datos, y los aportados por la literatura biomédica, en la que se señalaba siempre a la vacuna DTP, fundamentalmente la celular, como la más

---

frecuentemente asociada a los episodios febriles, llegándose a describir la aparición de fiebre en un 50 % de los pacientes inmunizados con la misma<sup>473</sup>.

Como hemos indicado en ocasiones anteriores, sería necesario realizar un estudio teniendo en cuenta el número de dosis administradas de cada vacuna, que nos permitiría conocer de manera exacta el dato de la reactogenicidad. Así mismo, sería necesario estudiar la posibilidad de existencia de un mayor número de reacciones febriles, al aumentar la edad de los individuos vacunados como consecuencia del empleo de dosis booster. Obsérvese que en nuestro estudio, el 65,3% de los casos de fiebre se produjeron en mayores de 15 años.

### 3.3.2.2. Malestar General

El malestar general estuvo asociado fundamentalmente en nuestro análisis a la administración de las vacunas DT/Td, gripe, tétanos y hepatitis B. Con la excepción de la vacuna de la hepatitis B y DT, que se emplean o se ha empleado, de manera sistemática en la infancia, el resto suele ser administrada en la edad adulta. Esto explica que la mayor parte de los episodios de malestar general se produzcan en mayores de 15 años. Las mismas conclusiones se extrajeron en el trabajo realizado en la Comunidad Autónoma de Madrid<sup>316</sup>, en el que la vacuna que con más frecuencia estuvo implicada fue DT/Td, concretamente en un 78,1 % de los casos, muy por encima de lo observado en toda España.

En otros estudios realizados en sistemas pasivos de farmacovigilancia como el VAERS, los episodios de malestar general estuvieron en torno al 3 % del total notificado, lo cual está cerca de las cifras manejadas en nuestro trabajo<sup>405</sup>.

El malestar general, podría clasificarse dentro de las *reacciones retardadas* y achacarse fundamentalmente, al componente diftérico de la misma. Son las reacciones más frecuentes producidas por la inmunización con el toxoide diftérico por separado, y suelen darse en personas que han desarrollado una hipersensibilidad retardada o una inmunidad celular dirigida específicamente frente a proteínas presentes en el preparado del toxoide. En individuos altamente sensibilizados se pueden producir reacciones de malestar general de 24-48 horas de duración<sup>369</sup>. Además como sucedía con el toxoide tetánico, puede inducirse con la administración repetida y frecuente de dosis de recuerdo<sup>480-482</sup>, por lo que son más frecuentes en adultos.

### 3.3.2.3. Llanto anormal

Este síndrome es de naturaleza desconocida y se presenta, según la literatura biomédica, en lactantes de 3 a 6 meses tras la vacunación contra la DTP, y concluyéndose por tanto, que el componente *Pertussis* es el principal responsable<sup>483, 484</sup>. Se manifiesta a las 6-10 horas de la primera dosis, y se caracteriza por un llanto inconsolable, con una intensidad y

un timbre claramente anormales. El episodio puede limitarse a unos pocos minutos, o prolongarse durante un día entero y remitir espontáneamente. Su incidencia se ha evaluado entre 0,5 y 6 casos por 10.000 inmunizaciones. Casos aislados de llanto anormal se han relacionado también con la administración de la vacuna Hib PRP-D<sup>461</sup>.

En nuestro análisis, la vacuna Hib es la que se ha asociado con un mayor número de casos de llanto anormal tras su administración, seguida de la de la poliomielitis. Apareciendo la vacuna DTP en tercer lugar, lo cual no es de todo coincidente con lo descrito en las publicaciones biomédicas. En el estudio descriptivo llevado a cabo por el Bureau of Communicable Disease Epidemiology (BCDE) en 1992, se observa en cambio, que los episodios de llanto persistente se relacionaron con mayor frecuencia, con las vacuna DTP+Polio, DTP y Hib<sup>320</sup>. Es posible que las diferencias pudieran atribuirse a que los profesionales sanitarios conocen perfectamente la relación entre la administración del DTP y el llanto persistente, lo cual podría conducir a una infranotificación a la hora de comunicar esta complicación. La comparación con este tipo de estudios exigiría conocer el número de dosis distribuidas de cada vacuna, lo cual haría posible evaluar adecuadamente las reactogenicidades, tal y como realizamos al final de nuestro estudio.

En cualquier caso, queda claro que en todos los estudios descriptivos revisados, la presencia de síndrome de llanto persistente tras la administración de vacunas es muy importante, y sus frecuencias oscilan entre el 23,2 % del total de AADV comunicados en el caso del estudio llevado a cabo por el BCDE en 1989<sup>318</sup>, y el 2,4 % señalado por Batalla et al<sup>33</sup>, este último próximo a los resultados encontrados por Carrasco-Garrido et al, que los situaba en un 2 % del total notificado. La Tabla 131 resume los resultados de diferentes trabajos presentados por sistemas de farmacovigilancia pasivos, en relación con los episodios de llanto anormal<sup>43, 270, 301, 316, 318</sup>.

Tabla 131. Frecuencia de episodios de llanto persistente en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>43</sup> 2004 (Australia)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)	BCDE <sup>318</sup> 1989 (Canadá)
1,4 %	2,4 %	2,4 %	3,9 %	23,2 %

#### 3.3.2.4. Astenia

La astenia es un AA sistémico inespecífico<sup>490</sup>, asociado clásicamente a la administración de las vacunas de la varicela, rabia, gripe, neumocócica, y hepatitis B<sup>491-493</sup>. El número de casos de astenia asociados a la administración de vacunas en nuestro estudio fue muy bajo, no llegando al 1 % del total notificado, y siendo la vacuna de la hepatitis B,

---

con algo más del 30 % de los casos, la que más frecuentemente estuvo implicada en esta complicación. La frecuencia de casos de astenia en nuestro medio, es muy inferior a la observada en otros estudios descriptivos, como el del VAERS norteamericano<sup>270</sup>.

Los datos obtenidos en diversos estudios, indican que este AA se produce en un 5-20 % de los receptores de la vacuna de la Hepatitis B<sup>485</sup>. Curiosamente, a pesar de que los datos de la literatura científica indican que la astenia se produce entre un 1 y 10 % de los receptores de la vacuna de la varicela<sup>486</sup>, no aparece en nuestro análisis. Evidentemente, el motivo hay que buscarlo en el hecho de que esta vacuna no era aplicada en el periodo de estudio de forma sistemática, con lo cual es difícil detectar esta complicación vacunal.

### *3.3.3. Trastornos en Piel y Anejos*

#### *3.3.3.1. Rash/Rash eritematoso/Rash máculo-papular*

Con el fin de facilitar la discusión, hemos agrupado estas tres reacciones dermatológicas en el mismo apartado. El rash eritematoso, rash y rash máculo papular supusieron respectivamente, un 3,2 %, 1,3 % y 0,9 % del total de AADV notificados en el periodo de estudio. Las vacunas que con más frecuencia aparecieron asociadas a esta reacción dermatológica fueron, principalmente la vacuna Triple Vírica y la DT/Td. De forma general, podemos indicar que el rash es la reacción adversa más frecuente notificada tras la administración de fármacos, en la edad infantil en nuestro medio, tal y como indica el estudio de Morales-Olivas<sup>335</sup>.

Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup>, señalaban que la frecuencia de rash tras la administración de vacunas en la población pediátrica era del 1 %, sobre el total comunicado. Por otra parte, el Programa de Reacciones Adversas Seguidas a la Vacunación, llevada a cabo en Cataluña, mostró que la frecuencia de estas reacciones dermatológicas fue próxima al 3,5 % sobre el total comunicado<sup>399</sup>.

Las diferencias en los resultados de los distintos sistemas de vigilancia pasivos, son explicados tanto por distintos periodos de estudio, y metodología de trabajo, como por la propia definición de los AA, de forma que la frecuencia total de los episodios de rash, sobre el total de AA notificados, puede variar desde un 1%, en el caso del Sistema de Farmacovigilancia canadiense<sup>487</sup>, al 11 % en el estudio realizado entre 1991-2001 por el VAERS<sup>270</sup>.

Los episodios de rash han sido descritos tras la administración de la vacuna triple vírica, observándose un mayor riesgo de aparición en los grupos que reciben la vacuna que en aquellos a los que se administró placebo<sup>316, 488</sup>. Así como, una mayor incidencia de rash en las dos semanas posteriores a la vacunación, en comparación con las semanas previas a la

---

administración de las mismas<sup>489</sup>. Otros estudios han señalado que un 5 % de los receptores de vacuna Triple Vírica, sufrirán un rash de tipo moderado.

Respecto a la vacuna DT/Td, la incidencia de estas reacciones dermatológicas según el sistema de farmacovigilancia canadiense, fueron de 2,2/100.000 dosis de DT y 0,9/100.000 dosis de Td. Un dato que se ha observado en estudios comparativos de DTPa, DTP y DT, indica que las reacciones locales leves, incluido el rash, son más comunes tras la administración de la vacuna de DTP, que frente a las otras dos. Mientras que los casos de rash, son más comunes tras la administración de la vacuna de DT que DTPa. Evidentemente, nuestros datos hacen referencia únicamente a frecuencia absoluta, siendo necesario como indicamos antes, los datos de dosis administradas de cada vacuna para poder comparar adecuadamente la reactogenicidad de las mismas.

### 3.3.3.2. *Urticaria*

Los casos de exantema polimorfo o urticaria, constituyen la segunda reacción adversa más frecuente a medicamentos en la población infantil en nuestro medio<sup>335</sup>. En este estudio observacional, algo más de la mitad de los casos de urticaria son producidos por la vacuna de la hepatitis B, DT/Td, meningitis A+C y poliomielitis. En la literatura biomédica se describe que la urticaria es provocada fundamentalmente, por los componentes heterólogos de las vacunas triple vírica, DTP anti-Hib y antirrábica<sup>369, 468, 473, 480-482, 494</sup>. En el Anexo X, se detallan los principales factores reactogénicos contenidos en las vacunas<sup>494</sup>.

En el caso de la vacuna de la hepatitis B, diversos ensayos clínicos han demostrado que las reacciones de tipo local, aunque presentes, tienen una frecuencia que no difiere de aquella vista en los individuos que se emplearon como población control, y a los que se administró placebo<sup>495, 496</sup>.

Sirva también como botón de muestra, los datos proporcionados por el estudio de Eserverri et al<sup>497</sup>, en el cual se indicaba que durante el año 1994, se trataron en el Servicio de Alergología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, un total de 48 reacciones adversas relacionadas con la administración de vacunas, de las cuales 44 se atribuyeron al toxoide tetánico, y dentro de esas, 11 fueron casos de urticaria y 7 urticaria con angioedema<sup>497</sup>.

Por último, en la Tabla 132, establecemos una relación de la frecuencias de casos de urticarias encontrados en diversos estudios epidemiológicos, llevados a cabo basándose en los datos de sistemas de vigilancia pasivos<sup>270, 301, 316</sup>.

Tabla 132. Frecuencia de episodios de urticaria en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al <sup>316</sup> 1983-2001 (CAM)	Ortiz et al 1983-2003 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)
3,8 %	1,8 %†	4,9 %	6,1 %

### 3.3.3.3. Prurito

El prurito es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas a la administración de fármacos en la edad pediátrica, concretamente se sitúa en cuarto lugar en orden de frecuencia<sup>335</sup>. A pesar de ello, en nuestro estudio podemos observar, que con la excepción de la vacuna de la hepatitis B -que es administrada de manera sistemática durante la infancia- en el resto, la mayor parte de los casos de prurito tuvieron lugar en mayores de 15 años, siendo las dos vacunas asociadas con más frecuencia, la del tétanos y la DT/Td.

En el estudio descriptivo llevado a cabo por el VAERS entre 1991-2001, esta reacción dermatológica estuvo entre las 10 más frecuentes, suponiendo un 6,9 % del total notificado<sup>270</sup>. Por otra parte, este mismo organismo realizó entre 1991 y 1997, un estudio de los AA con más frecuencia asociados a las vacunas del tétanos y Td. En dicho trabajo, se observó que el prurito era una de las manifestaciones clínicas asociadas comúnmente a la administración de estas vacunas, situándose cerca de los 2 casos por cada millón de dosis administradas<sup>340</sup>.

### 3.3.4. Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico(SNC y SNP)

#### 3.3.4.1. Cefalea

Según los datos obtenidos en FEDRA, la aparición de este AA ha estado fundamentalmente en relación con la administración de las vacunas DT/Td, Hepatitis B, Meningitis C y Gripe, suponiendo el 3,2 % de los AADV notificados durante el periodo de estudio.

Las cefaleas son uno de los AADV asociados con más frecuencia a la administración de vacunas, tal y como muestran otros sistemas de vigilancia pasivos, suponiendo un 13,0 % de los AADV notificados en Australia durante el año 2004, y el 5,5 % de los notificados en el VAERS en el periodo 1991-2001<sup>43, 270</sup>.

Al igual que lo observado en nuestro trabajo, ensayos clínicos como los de Gil et al<sup>372</sup> y Stojanov et al<sup>498</sup>, demostraron que la administración de la vacuna DT/Td, se relacionaba con la aparición de episodios de cefalea, con frecuencias que oscilaban entre el 4 %-7,3%.

---

Los AA asociados a la vacuna DT/Td se incrementan al aumentar el número de dosis recibidas, esa puede ser la principal causa de que dicha vacuna sea la que con más frecuencia se relaciona con la aparición de casos de cefalea, aunque en nuestro análisis debemos señalar, que la mayor parte de los casos de cefalea tuvieron lugar en menores de 15 años, con lo cual la explicación del efecto booster puede no ser tan válida.

La vacuna de la hepatitis B también se ha relacionado con la aparición de episodios de cefalea, siendo junto con la fatiga, el AADV sistémico más frecuente en adolescentes<sup>343</sup>.

Se dan por último también, efectos neurológicos leves tras la administración de la vacuna de la meningitis C, entre los que se encuentran los episodios de cefaleas<sup>337, 427</sup>.

#### *3.3.4.2. Mareo*

Algo menos de la mitad de los episodios de mareo descritos en nuestro estudio estuvieron en relación con la administración de la vacuna DT/Td. La literatura biomédica indica que estos efectos no deseados pueden sobrevenir después de la inoculación de cualquier preparado inmunizante parenteral, y prácticamente siempre, es consecuencia de una reacción vagal, a menudo asociada al temor a la inyección. Puede favorecerlas una posible hipotensión dentro de las 24 horas que siguen a la vacunación<sup>463, 470</sup>. La frecuencia de este tipo de episodios en otros estudios descriptivos consultados, oscila entre el 2,9 % del total de los AADV notificados, en el caso del ADRAC australiano en el 2004<sup>43</sup>, y el 3,3 % señalado por el VAERS<sup>270</sup>.

#### *3.3.4.3 Convulsiones*

Diversas publicaciones biomédicas indican que cualquier vacuna es capaz de originar una reacción febril intensa, que puede desencadenar las convulsiones<sup>312, 499, 500</sup>. Generalmente, se trata de convulsiones febriles y con una evolución favorable en la mayoría de los casos, siendo su incidencia del 0,06%, lo cual es equiparable, según los expertos de la OMS, a la incidencia que presentan las convulsiones en la población de la misma edad no inmunizada<sup>126, 310</sup>. Destacan en este aspecto, la vacuna contra la tos ferina, que es la que produce este tipo de sintomatología con mayor frecuencia, y la vacuna frente al sarampión, ambas componentes de las vacunas DTP y Triple Virica, respectivamente<sup>468, 473</sup>.

En el caso de la vacuna DTP, las convulsiones son más frecuentes cuando hay antecedentes personales (riesgo relativo de 6,4) o familiares (riesgo relativo de 2,4) de convulsiones en el niño<sup>346, 500, 501</sup>, produciéndose generalmente, en las primeras 72 horas después de la administración<sup>396</sup>.

Vinculando los registros de vacunación, con los registros informatizados de ingreso en el hospital, en cinco distritos del Reino Unido, Farrinton et al<sup>396</sup> hallaron que el 67 % de los ingresos por convulsiones febriles, en los 6 a 11 días posteriores a la administración de la

vacuna triple vírica, eran atribuibles al componente de la vacuna del sarampión. Los niños con antecedentes pueden estar en más alto riesgo de convulsiones febriles después de recibir la vacuna triple vírica, pero aun así la incidencia parece ser mínima<sup>502</sup>. Estos datos son extrapolables a los resultados observados en nuestro estudio descriptivo, en el que además, destacan por su frecuencia las vacunas frente a la poliomielitis y a la meningitis C. El problema es que la administración concomitante de estos preparados con otras vacunas, impide el establecimiento de una relación causal clara y definitiva.

Analizando otros estudios descriptivos, como el canadiense llevado a cabo por el BCDE en 1992<sup>318</sup>, se observa la aparición de convulsiones principalmente con las vacunas DTP-Polio (11,3/100.000 dosis), triple vírica (9,0/100.000 dosis), DT/Td (7,8/100.000 dosis), DTP/DTPa (6,6/100.000 dosis) e Hib (6,3/100.000 dosis). Los resultados relativos a la frecuencia de convulsiones en diferentes sistemas de vigilancia pasivos se desglosan en la Tabla 133<sup>43, 270, 301</sup>.

Tabla 133. Frecuencia de episodios de convulsiones en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>43</sup> 2000-2002 (EE.UU)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)
0,8 %	1,4 %	2,7 %	4,4 %

### 3.3.5. Alteraciones gastrointestinales

#### 3.3.5.1. Vómitos

Los vómitos se clasifican dentro de síntomas de afección general, siendo la vacuna antitífica-paratífica según los estudios biomédicos, la que suele provocarlos con mayor frecuencia e intensidad<sup>503</sup>, seguida por las vacunas DTP, DT y antigripal<sup>143, 504, 505</sup>. La vacuna antitífica-paratífica no es aplicable en nuestro medio de manera sistemática, y es este uso poco frecuente, el responsable de que esta vacuna no aparezca como las relacionadas con la aparición de estos episodios. En cambio, en nuestro estudio, las vacunas más frecuentemente asociadas a la producción de vómitos han sido las de la Meningitis C, hepatitis B, DT/Td y poliomielitis.

La vacuna de la meningitis C, DT/Td y poliomielitis aparecieron entre las que con más frecuencia estuvieron implicadas en la aparición de episodios de vómitos, en el estudio llevado a cabo anteriormente en la Comunidad Autónoma de Madrid por estos mismos autores<sup>316</sup>. Sin embargo en ese estudio, la vacuna de la meningitis C estuvo implicada en más del 40 % de los casos de vómitos, mientras que en el actual, lo estuvo en algo menos del 20 %. La justificación que se empleó entonces fue la actitud de sobrevigilancia que se estableció con la vacuna de la meningitis C, debido a la escasa experiencia de uso.

Entre los años 1998 y 2000 se llevó a cabo en Gran Bretaña, un importante ensayo clínico en el cual se pretendió determinar la seguridad de la vacuna frente a la meningitis C. En dicho estudio, 2.786 sujetos recibieron al menos una dosis de la vacuna y se notificó un caso de vómitos tras su administración, determinándose la relación causal como posible<sup>506</sup>.

Las reacciones adversas que afectan al tracto gastrointestinal, han sido descritas tras la administración de preparados vacunales que contienen los componentes diftérico y tetánico, pero al igual que sucedía en el caso anterior, su carácter es leve y el establecimiento de la causalidad no está del todo claro más allá de una compatibilidad temporal<sup>507</sup>.

Por último, en la Tabla 134 se expone una comparación de la frecuencia de los episodios de vómitos encontrados en diversos estudios epidemiológicos<sup>270, 301, 317, 316</sup>. Estos datos son únicamente orientativos, ya que las diferencias metodológicas y de las definiciones de las AADV hace que las comparaciones no sean adecuadas.

Tabla 134. Frecuencia de episodios de vómitos en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al <sup>316</sup> 1983-2001 (CAM)	Ortiz et al 1983-2003 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>317</sup> 2000-2002 (Australia)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)
3,8 %	1,8 % <sup>†</sup>	1,6 %	3,8 %	5,2 %
† En esta cifra los autores incluyeron también los casos de diarrea				

### 3.3.5.2. Diarrea

Las diarreas se encuentran entre los 5 AA más frecuentemente asociados a la administración de fármacos durante la infancia en nuestro medio<sup>335</sup>. En nuestro estudio, constituyó un 0,9 % del total de AADV comunicados. Las vacunas que han sido descritas en nuestro estudio como principales responsables de los casos de diarrea han sido la de la Meningitis C, poliomielitis, hepatitis B y DTP.

Según diversos trabajos, la diarrea y los dolores abdominales se relacionan sobre todo con la administración de la vacuna antipoliomielítica oral tipo Sabin, siendo más frecuente en niños mayores y adultos<sup>312</sup>. Obsérvese por el contrario, que en nuestro estudio el 100 % de los casos de diarrea asociados a la administración de esta vacuna, se produjeron en individuos menores de 15 años.

En el caso de la vacuna de la meningitis C, se han descrito episodios de diarrea asociados, al menos temporalmente, a la administración de esta vacuna pero se indica que no puede establecerse un nexo causal definitivo, ya que en muchas de las ocasiones, la

vacuna de la meningitis C se administró de manera concomitante con otras como la vacuna triple bacteriana DTP<sup>508</sup>.

La aparición de esta complicación vacunal ha sido descrita también, tras la administración de las vacunas DTP, hepatitis B y A, rabia, antirrotavírica y antitífica<sup>490</sup>.

La frecuencia de los episodios de diarrea en los diversos estudios descriptivos varía, e incluso debemos tener en cuenta que en muchos de los estudios, se contabilizan en la misma categoría los episodios de vómitos y los de diarrea. En la Tabla 135 se establece un resumen de los mismos<sup>270, 301,317, 318</sup>.

Tabla 135. Frecuencia de episodios de diarrea en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>317</sup> 2000-2002 (Australia)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)	ABCDE <sup>318†</sup> 1989 (Canadá)
0,9 %	1,6 %	2,5 %	3,0 %	4,8 %
† Incluyen en la misma categoría los episodios de vómitos				

### 3.3.6. Trastornos del Sistema Músculo Esquelético (SME)

#### 3.3.6.1. Mialgia

La mialgia es un dolor muscular difuso, acompañado en muchas ocasiones de malestar general. Los episodios de mialgia se han descrito con la administración tanto de la vacuna DT/Td, como del tétanos, hallándose en el caso de DT/Td en un 10 % de los vacunados, y en el caso de la segunda vacuna, entre el 0,5-10 % de los individuos inmunizados. Los episodios de dolor muscular generalizado han sido descritos también tras la administración de la vacuna de la gripe, sobre todo en aquellos individuos que no habían tenido anteriormente un contacto con los antígenos de la vacuna<sup>490</sup>. En el caso de la vacuna de la hepatitis B se han descrito también estas complicaciones, con la puntualización de que suelen ser más frecuentes en adultos que en niños (30 % frente a menos del 10 % respectivamente). Estos resultados son compatibles con lo observado en nuestro trabajo, en el cual más del 70 % de los casos de mialgia asociados a esta vacuna se produjeron en mayores de 15 años.

Este tipo de efectos no deseados también se ha descrito con otras vacunas como la de la hepatitis A, meningitis C, encefalitis japonesa y la empleada frente a la enfermedad de Lyme<sup>490, 509, 510</sup>. Por último, en nuestro estudio este AADV se encuentra en una proporción del 0,9 % del total comunicado, frente a otros estudios epidemiológicos revisados, donde el

porcentaje de casos de dolor muscular generalizado sobre el total de AADV notificados, osciló entre el 4,3% del ADRAC australiano<sup>317</sup>, y el 6,4 % del VAERS estadounidense<sup>270</sup>.

### 3.3.7. Alteraciones psiquiátricas

#### 3.3.7.1. Somnolencia

Se han descrito con la mayoría de las vacunas, reacciones de somnolencia tras la administración de las mismas, las cuales suelen desaparecer sin mayor complicación a las 24 ó 48 horas<sup>490</sup>. La vacuna que con más frecuencia ha estado en relación con este AA en nuestro trabajo ha sido DT/Td. Esta vacuna se ha asociado con la aparición de este tipo de complicaciones, pero curiosamente, con una menor frecuencia que la vacuna DTP de células enteras<sup>511</sup>, lo cual diverge de los resultados obtenidos en España en nuestra revisión.

La somnolencia supuso un 0,8% del total de AADV notificados en el periodo de 20 años que hemos analizado. En este mismo ámbito, Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup> señalaron que la frecuencia de episodios de somnolencia tras la administración de vacunas supuso un 1% del total notificado, estimándose la incidencia en 0,5 casos por cada 1000 dosis administradas. La Tabla 155, muestra la frecuencia de los casos de somnolencia en diferentes estudios.

Tabla 136. Frecuencia de episodios de somnolencia en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)	ADRAC <sup>317</sup> 2000-2002 (EE.UU)
0,8 %	0,4 %	3,2 %	1,5 %

#### 3.3.7.2 Nerviosismo

El nerviosismo o irritabilidad constituyeron un 0,8 % del total de AADV notificados. Los datos obtenidos en otros estudios epidemiológicos, basados en los resultados recopilados por sistemas de vigilancia pasivos, muestran que la frecuencia de esta complicación vacunal oscila entre el 7,3 % del total de AADV notificados en el VAERS<sup>270</sup> norteamericano, y el 3,0 % del ADRAC australiano<sup>317</sup>. Diferencias evidentemente debidas a las distintas metodologías de trabajo, periodos de estudio y definición de AA.

En nuestros resultados se observa que la vacuna que con más frecuencia está implicada en esta complicación fue la de la polio. Se han descrito episodios de irritabilidad/nerviosismo tras la aplicación de la vacuna inactivada de la polio, pero no en el caso de la oral<sup>490</sup>. Tras haber revisado las notificaciones en las que estaba implicada la vacuna de la polio, se observa que en la mayor parte de ellas, se había administrado concomitantemente con otras vacunas, como DTP, DT/Td, Hib, con lo cual se hace muy

---

difícil establecer una relación causal. Esta es por tanto, una de las debilidades que presenta el sistema de notificación espontánea, resultando muy difícil el análisis “a posteriori” de los datos.

En el caso de la Hib se han descrito casos de irritabilidad/nerviosismo, pero son infrecuentes y de escasa o moderada intensidad. De igual manera, en un ensayo clínico llevado a cabo en California para determinar la seguridad de la vacuna Hib-DTP, en el cual participaron 6.497 lactantes, con un grupo control de 3.935 a los que se administró DTP y Hib por separado; no se encontraron diferencias significativas en cuanto a reacciones sistémicas, entre ellas la irritabilidad/nerviosismo<sup>470</sup>.

Por último, indicaremos que en relación con la vacuna DTP y DT, Cody et al<sup>143</sup> demostraron, en un estudio en el que se comparaba la reactogenicidad de ambas vacunas en menores de 6 años, que la aparición de casos de nerviosismo/irritabilidad era significativamente más baja en el caso de la vacuna DT. Esta complicación aparece también asociada a la administración de DTPa, pero con una menor frecuencia que la vacuna de células enteras.

### *3.3.8 Alteraciones leucocitarias*

#### *3.3.8.1 Linfadenopatías*

La linfadenopatía se define como “cualquier proceso que ocasiona un crecimiento localizado o generalizado de los ganglios o de los vasos linfáticos. Generalmente cuando están asociadas a vacunas son de tipo loco-regional y aparecen en las primeras 72 horas, remitiendo espontáneamente sin más complicaciones”<sup>512</sup>. Se ha descrito la aparición de linfadenopatías tras la administración de la vacuna triple vírica, fundamentalmente debido al componente antirubeólico; y tras la administración de la vacuna BCG, en este último caso localizadas en la axila<sup>513</sup>. Las linfadenopatías localizadas en la región cervical también se han descrito tras la administración de la vacuna de DTP, pero se considera una complicación vacunal rara<sup>514, 490</sup>. En la Tabla 137 establecemos una relación de las frecuencias con las que aparecen las linfadenopatías en diversos estudios descriptivos. Como podemos observar en todos ellos, el porcentaje de esta complicación con respecto al número total de AADV notificados, estuvo en torno al 2 %, mientras que en nuestro estudio, las cifras superaron escasamente el 1 %<sup>270, 301, 317</sup>.

Tabla 137. Frecuencia de episodios de linfadenopatía en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>317</sup> 2000-2002 (EE.UU)
1,3 %	2,0 %	2,1 %	2,1 %

### 3.3.9. Trastornos tipo general/Alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo(SNA)/Trastornos cardiovasculares (CV)

#### 3.3.9.1. Sincope

Se define el síncope como “la breve pérdida de conciencia provocada por una hipoxia cerebral transitoria”. En los 20 años que abarca este estudio, se notificaron un total de 88 casos de síncope, los cuales se produjeron mayoritariamente en menores de 15 años y en un porcentaje ligeramente superior en hombres. Los resultados proporcionados por el VAERS entre 1991-1994<sup>307</sup>, a este respecto, nos muestran un total de 697 casos, produciéndose el 77,4 % de los mismos en menores de 20 años, y en el 57,5 % de los casos, en mujeres. Además, los resultados indicaron que en 511 casos, la sintomatología se observó en menos de una hora tras la administración de la vacuna. Evidentemente, por los mismos motivos indicados con anterioridad, los datos no pueden ser comparados, pero si es necesario conocer la importancia de esta complicación vacunal, y el médico debe tenerla en cuenta como posible causa, cuando aparece un caso de esta naturaleza en el servicio de urgencias<sup>515</sup>.

La vacuna que con mayor frecuencia estuvo implicada en la aparición de estos efectos no deseados en nuestro estudio, fue la de la meningitis C. En esa misma línea, se encontraron referencias en la campaña de vacunación masiva en la preceptura francesa de Hautes-Pyrenees, en el año 2002. Los resultados indicaron entonces, que la mayoría de los AADV asociados a esta vacuna tuvieron una naturaleza benigna, siendo los más frecuentes los de naturaleza neurológica, entre los que se encontraron los episodios de síncope, tras los cuales los pacientes se recuperaron sin secuelas<sup>516</sup>.

Los casos de síncope graves son mucho menos frecuentes. Sirva como muestra la campaña de vacunación realizada también en Francia, en el año 2002, en las administraciones de Lande y Pyrenne, donde tras vacunar a más de 200.000 individuos, apareció un solo caso de síncope que requirió la hospitalización del paciente<sup>346</sup>.

### 3.4. Distribución de los AADV en el periodo 1983-2003

El principal dato que se puede comentar en este punto, es el espectacular aumento de las notificaciones de sospecha de AA en las que la vacuna de la Meningitis C fue evaluada como fármaco sospechoso durante el año 2000. Lógicamente, como ya hemos comentado, estos resultados son debidos a que la vacuna fue introducida en el Calendario de Vacunaciones Sistemáticas ese mismo año. Era un preparado por tanto, con el que los médicos no tenían ninguna experiencia clínica, lo cual supuso un aumento del número de notificaciones en las que la vacuna estuvo implicada. La razón más plausible es la existencia de una actitud de sobrevigilancia frente a dicho preparado vacunal, con el fin de estudiar su grado de seguridad tras la administración a un amplio espectro de población.

Es interesante también, el hecho de que se produjera un aumento en la notificación de sospechas de Reacciones Adversas relacionadas con la administración de la vacuna de la Meningitis A+C, durante el año 1997. Este hecho coincidió con la campaña de vacunación que se llevó a cabo tras la aparición del brote epidémico de meningitis en dicho año<sup>517</sup>.

## 4. Estudio de los AADV graves notificados en España, 1983-2003

En el periodo de casi dos décadas que abarca el estudio, se comunicaron un total de 156 notificaciones de naturaleza grave (2,9 %) con desenlace no mortal, habiendo sido clasificada la relación causal como definida, en un 2,6 % de los casos. Otros dos datos importantes a señalar es que casi un 61 % de los AADV graves se produjeron en población con edad inferior a 15 años, y en un 51,9 % en mujeres. Morales-Olivas et al<sup>335</sup> realizaron un estudio entre los años 1982 y 1991, en el que se recopilaron los AA asociados a la administración de fármacos en la infancia. Se recogieron un total de 1.419 notificaciones en menores de 14 años, de las cuales un 4,4 % tuvieron un carácter grave de desenlace no mortal. Evidentemente, el porcentaje es algo superior al obtenido en nuestro estudio, debido fundamentalmente, a que en el de Morales-Olivas<sup>335</sup> se analizan todos los fármacos administrados en la infancia, con lo cual la probabilidad de que se produzcan efectos no deseados es mayor.

En cualquier caso, los resultados obtenidos en este estudio descriptivo son los esperados, debido a que los requisitos de seguridad que se les exige a las vacunas son muy elevados. Un aumento del número de reacciones adversas graves a una vacuna, sobre todo cuando la enfermedad ha disminuido considerablemente su incidencia, puede suponer en muchos casos, un rechazo por parte de la población a inmunizar.

A continuación, procederemos a comparar los resultados obtenidos por diferentes estudios descriptivos, con los obtenidos por nosotros, teniendo en cuenta que, al igual que

en el apartado en el que analizamos los AADV banales, el tipo de análisis empleado a la hora de relacionar cada AA grave con las vacunas implicadas fue "multiple choice".

Evidentemente, las diferencias entre estudios son patentes, y pueden ser debidas a varios factores entre los que cabe mencionar: la población diana, el periodo de estudio y diferencias metodológicas como puede ser la propia definición de AADV grave (Tabla 138)<sup>43, 270, 301, 316, 317, 399</sup>. Como hemos visto en nuestros resultados, los datos obtenidos varían de acuerdo a si se emplean los criterios del SEFV o los de la UE. En cualquier caso, obsérvese que las cifras de AADV son más bajas en nuestro medio que en otros estudios internacionales.

Tabla 138. Frecuencia de AADV graves no mortales en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	Ortiz et al <sup>316</sup> 1993-2001 (Madrid)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>43</sup> 2004 (Australia)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)
2,6 % (156 notificaciones)	6,1 % (19 notificaciones)	1 % (13 notificaciones)	9,0 % (88 notificaciones)	14,2 % (18.296 notificaciones)

Como hemos indicado anteriormente, existe una ligera tendencia a que la notificación de AADV graves se produzca más en el sexo femenino. Curiosamente estos resultados difieren enormemente a los encontrados en nuestro anterior trabajo<sup>316</sup>, en la Comunidad Autónoma de Madrid, con una muestra evidentemente menor, y donde se observaba que la tendencia mayoritaria (más del 70 %) era que los AADV graves se produjeran fundamentalmente, en el sexo masculino.

En cualquier caso, hemos de señalar que existen estudios en los que se señala una mayor tendencia del sexo femenino a sufrir reacciones adversas a medicamentos, incluso señalando el sexo femenino como factor de riesgo para sufrirlos<sup>518</sup>. Aunque esto es cierto, también se señala que los hombres son susceptibles de sufrir complicaciones de mayor gravedad clínica<sup>139</sup>.

Recordemos que los 5 AADV graves que se han comunicado con más frecuencia han sido por este orden, la fiebre, convulsiones, shock anafiláctico, encefalopatía y cianosis. En los resultados encontrados en la Comunidad de Madrid<sup>316</sup>, los AADV graves más frecuentes fueron las convulsiones, coincidiendo así con los recogidos por el ADRAC en el año 2004 y por el BCDE canadiense<sup>487, 43</sup>. En este último estudio<sup>43</sup>, podemos observar como la principal causa de hospitalización tras la administración de vacunas fueron las convulsiones<sup>43</sup>. Esta misma complicación fue según Martínez Mir et al<sup>519</sup>, la principal causa de ingreso hospitalario de pacientes pediátricos, como consecuencia de reacciones adversas a fármacos<sup>519</sup>.

---

En la Tabla 139, resumimos los AA graves que según Moreno-Pérez et al<sup>520</sup>, fueron las principales causas de visitas a los servicios de urgencia, asociadas con la administración de vacunas en niños<sup>520</sup>.

Hemos de señalar por otra parte, que las vacunas con más frecuencia implicadas en los AADV graves en nuestro trabajo, fueron por este orden las vacunas de la gripe, triple vírica, DTP y polio. Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro anterior trabajo<sup>316</sup>, y también a los descritos por el ADRAC Australiano entre los años 2000-2002, aunque en este último, la vacuna Hib estuvo entre las más frecuentemente implicadas<sup>317</sup>.

Dentro de los AADV graves, con desenlace no mortal, más frecuentes, vamos a centrarnos en aquellos en los cuales se ha determinado que la relación causal con la administración de la vacuna ha sido clasificada como "Definida".

El primer AA grave es un episodio de convulsiones en el cual estuvieron implicadas las vacunas DTP y poliomielítica. Tal y como hemos indicado anteriormente, en este tipo de casos, donde existen dos vacunas implicadas en la producción de un efecto no deseado, es difícil el establecimiento de una relación causal, problema solventado por el sistema estableciendo la causalidad "Definida" sobre la notificación globalmente, es decir, sobre las dos vacunas que se dieron concomitantemente. En este sentido indicaremos que, según ciertos investigadores, la relación entre la aparición de convulsiones y la administración de la vacuna DTP es cierta. Generalmente, estas convulsiones aparecen asociadas a fiebre, y su incidencia se sitúa aproximadamente, en 1 caso por cada 12.500 dosis de DTP<sup>396, 468</sup>. Por el contrario, no hemos encontrado en la literatura biomédica, referencias que establezcan definitivamente la relación causal entre la administración de la vacuna de la polio, y la aparición de convulsiones<sup>490</sup>.

El segundo AADV grave, en el cual se estableció una relación causal "Definida", fue un caso de shock anafiláctico asociado a la administración de la vacuna desensibilizante. Esta complicación se ha descrito tras la administración de las vacunas Triple Vírica, DTP y Hepatitis B. Con otras vacunas como la desensibilizante, también se ha descrito pero con una menor incidencia<sup>468, 521, 522</sup>. Este AADV consiste en una reacción de instauración rápida con prurito, eritema, urticaria, laringoespasma, obstrucción bronquial (broncoespasmo), hipotensión, pérdida de conciencia etc, que requiere tratamiento intensivo e inmediato, ya que comprometen la vida del sujeto<sup>523</sup>.

En cualquier caso, nuestros resultados no nos permiten establecer juicios y conclusiones, ya que la frecuencia de este tipo de complicaciones vacunales es muy baja. Lo que sí es cierto, es que estos sistemas de farmacovigilancia permiten establecer señales de alarma y tomar medidas adecuadas, que pueden ir desde la modificación de la ficha técnica del producto, a la suspensión de su comercialización. Estas medidas se llevarían a

cabo, siempre y cuando los efectos no deseados aumentaran su frecuencia, o tuvieran una incidencia superior a los observados en la población no vacunada.

Tabla 139. Reacciones sistémicas agudas vacunales más frecuentes asociadas a ingresos en urgencias<sup>520</sup>

Reacción	Vacunas	Incidencia (por cada 1.000 vacunaciones)
Fiebre < 40°	DTPe	0,61-4,4
	DTPa	0,06-2,6
	DT	0,06
	Td	0,02
	Triple Vírica	0,05
Llanto inconsolable	DTPe	3,3-8,5
	DTPa	0,7-0,9
	DT	0,06
	Triple Vírica	0,02
	Hib	0,07
	VPI	0,004
Síndrome de hipotonía-hiporreactividad	DTPe	0,003-0,9
	DTPa	0-0,26
	DT	0,04
	Td	0,014
	VHB	0,014
	VPI	0,007
	Triple Vírica	0,002
Fallo multiorgánico	Fiebre amarilla	0,0025
Apneas en niños prematuros	DTPe	5-30/100
	DTPa	<10/100
Convulsiones febriles	DTPe	2,0-6,0
	DTPa	0,7-2,0
	Triple Vírica	0,3

En las Tablas 140 y 141<sup>469, 490, 524-534</sup> se muestra una relación de las reacciones adversas para las que se ha demostrado una asociación causal entre la administración de la vacuna y la aparición de la RAM, y aquellas en las que se ha rechazado tal relación.

Tabla 140. RA graves en las que se ha probado la relación causal con la inmunización<sup>469, 490, 524-534</sup>

Vacunas	Reacciones Adversas
DTP <sub>e</sub>	Enrojecimiento, tumefacción, fiebre $\geq 39,5^\circ$ , confusión somnolencia. Puede ser causa de encefalopatías y disfunciones crónicas del Sistema Nervioso, pero se producen con baja frecuencia tras la administración de la vacuna. Síndrome del llanto persistente. Shock
Pertussis	Enrojecimiento, tumefacción, fiebre $\geq 39,5^\circ$ , confusión somnolencia. Síndrome de llanto persistente. SOC
Difteria	Reacciones de hipersensibilidad (urticaria generalizada, prurito, angioedema en extremidades, cara y orofaringe, así como desordenes respiratorios)
Tétanos	Reacciones de hipersensibilidad (urticaria generalizada, angioedema en extremidades, cara y orofaringe, así como desordenes respiratorios). Neuritis periférica. Neuritis braquial
Pertussis	Llanto persistente (más de 3 horas), Temperatura superior a $40,5^\circ$ , gritos extraños, convulsiones, episodios de hipotonía e hiporeactividad
DT	Neuritis periférica. Neuritis braquial
Meningitis C	Fiebre superior a $38,5^\circ$ . Mialgia. Astenia. Parestesias.
BCG	Ulceras locales y linfadenitis supurativa. BCGitis y BCGosteitis. Lupus vulgaris (60 casos). Meningitis tras la administración de vacuna BCG (3 casos)
Gripe	Síndrome de Guillan-Barré (observado durante la campaña de inmunización llevada a cabo durante 1976/1977). Anafilaxia. Algunos autores señalan la relación con episodios de asma
Triple Vírica	Púrpura trombocitopénica. Crisis convulsivas. Meningitis aseptica
Sarampión	Muerte en niños inmunocomprometidos
Rubéola	Artritis y artralgia en mujeres jóvenes
Parotiditis	Meningitis producida por la Vacuna de la Parotiditis (Urabe)
Poliomielitis Oral	Poliomielitis paralítica asociada a la administración de la vacuna
Varicela	Herpes Zoster, encefalitis, ataxia, eritema multiforme, crisis convulsivas, trombocitopenia
Hib	No suficientes pruebas para aceptar o rechazar la presunta relación causal: anafilaxia, Sd de Guillain Barré, trombocitopenia, mielitis transversa
Varias Vacunas	Reacciones Anafiláctica o Anafilactoides (DT, Toxoide Tetánico, Triple Vírica, Hepatitis B, Meningitis C, Hepatitis A) Ataques de fiebre asociadas en muchas de las ocasiones a Convulsiones (DTP, Triple Vírica, Haemophilus influenzae Tipo B)

Tabla 141. RA graves en las que se ha rechazado la posible relación causal con la inmunización<sup>490, 524-534</sup>

Vacunas	Reacciones Adversas
DTP <sub>w</sub>	Hipsarritmia. Síndrome de Reye
DT	Encefalopatía. Espasmos infantiles
Hepatitis B	Esclerosis múltiple
Gripe	Síndrome de Guillain-Barré, sin contar la vacuna que se administró en la campaña de 1976/1977, A/New Jersey/76 H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>
Triple Virica	Enfermedad de Crohn. Autismo
Sarampión	Panencefalitis Subaguda Esclerosante
Parotiditis	Diabetes. Neuropatía
Poliomielitis	Síndrome de Guillain-Barré
Varias vacunas	Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (DT, Polio Oral, Hepatitis B, Hib). Diabetes (Sarampión, Parotiditis, Triple Virica y Hib).

## 5. Estudio de los AADV mortales notificados en España, 1983-2003

Durante el tratamiento de los datos, se contabilizaron un total de 34 notificaciones cuyo desenlace final fue la muerte del paciente, lo cual supuso un 0,6 % del total de las notificaciones. Al contrario de lo que sucedía en el apartado anterior, existe una mayor tendencia a que los AADV mortales se produzcan en hombres. La distribución por edades indica que, a pesar de que la mayor parte de las vacunas se administra en el intervalo de edad que va desde el nacimiento hasta los 14 años de edad, algo más de la mitad de los AADV mortales se produjeron en mayores de 15 años. Estos resultados eran por otra parte los esperados, ya que en la población adulta aumenta la probabilidad de que existan patologías coexistentes, que pueden ser la auténtica razón del óbito.

Debemos señalar en cualquier caso, que tal como sucede en la mortalidad general, las tasas de la misma en la población infantil son mayores en hombres; sin embargo, mientras en el primer caso estas diferencias se explican por la estructura diferencial de riesgos en uno y otro sexo, en el segundo se atribuyen sobre todo a razones biológicas<sup>593</sup>.

Los resultados mostrados por otros estudios epidemiológicos referentes a AA mortales, varían por las razones que hemos indicado en apartados anteriores. En cualquier caso, no

superaron el 2 % del total de las notificaciones comunicadas, lo cual es compatible con el perfil de seguridad exigido a estos preparados (Tabla 142). Sirva como botón de muestra el VAERS norteamericano, en el cual se hallaron 2.142 notificaciones de AADV mortales. De estas comunicaciones, la FDA y el IOM investigaron un total de 206, buscando la relación causal con la administración de las vacunas, y encontrando que ésta era únicamente compatible en 1 de los casos. Esta reacción mortal se produjo en una paciente de 28 años, que falleció de Síndrome de Guillain Barré tras la administración de la vacuna del tétanos.

En nuestro medio, durante este periodo de 20 años, en ninguno de los casos la relación causal entre la muerte y la administración de la vacuna fue clasificada como "Definida".

Tabla 142. Frecuencia de AADV graves con desenlace mortal en diversos estudios epidemiológicos

Ortiz et al 1983-2003 (España)	Ortiz et al <sup>316</sup> 1993-2001 (Madrid)	BCDE <sup>318</sup> 1989 (Canadá)	ADRAC <sup>317</sup> 2000-2002 (Australia)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)
0,6 % (34 notificaciones)	1,0 % (1 notificación)	0,03 % (1 notificación)	0,4 % (10 notificaciones)	1,6 % (2.142 notificaciones)

Es importante señalar que la vacuna que con más frecuencia ha estado asociada a la aparición de AADV mortales fue la de la gripe, en la que observamos que todos los casos se produjeron en individuos mayores de 15 años. Concretamente, en todas las notificaciones revisadas, la edad estuvo por encima de los 45 años y se produjeron fundamentalmente en hombres. En ningún caso, la causalidad entre la administración de la vacuna y el desenlace mortal fue clasificada como "Definida", por lo que debemos pensar en la existencia de condiciones patológicas basales en los pacientes, que podrían ser responsables realmente de su muerte. Desgraciadamente, la base de datos carece de información relativa a la situación basal del paciente, que en estos casos, sería de una gran utilidad.

Dentro de las notificaciones de AADV con desenlace mortal, destacan 6 casos de muerte súbita infantil, siendo éste uno de los últimos problemas achacados a la administración de vacunas. Según el CDC, la muerte súbita infantil se define como "la muerte de un niño menor de 1 año de edad que es inexplicable después de la investigación del caso, incluyendo una autopsia completa, revisión de la escena de la muerte y revisión de la historia clínica"<sup>536</sup>. La edad media de los pacientes que sufrieron los episodios de muerte súbita en nuestro estudio fue de 3 meses, lo cual coincide con el estudio llevado a cabo en Alemania sobre esta complicación, entre los años 1998 y 2001<sup>537</sup>. Por otra parte, los resultados obtenidos por el VAERS norteamericano fueron similares, siendo la edad media de los individuos implicados de 4 meses<sup>538</sup>.

---

La muerte súbita infantil es la sexta causa en importancia para el conjunto de la mortalidad infantil en nuestro medio<sup>539</sup>. Las edades en las que los niños reciben sus primeras inmunizaciones, corresponde con el pico de incidencia de la muerte súbita del lactante, lo que hace que se promueva la especulación de posibles relaciones causales<sup>540</sup>. En un estudio llevado a cabo en Australia durante el año 2005, se llegó a la conclusión de que, aunque la coincidencia entre la inmunización y el síndrome de muerte súbita del lactante no es frecuente, es esperable que ocurra al menos una vez al año, únicamente por pura casualidad, con lo cual debe ser tenido en cuenta por parte de los profesionales sanitarios<sup>541</sup>.

Existen varios factores que han sido identificados como de riesgo para la aparición del síndrome de muerte súbita del lactante, entre ellos cabe destacar: el bajo peso al nacer, parto múltiple, no lactancia materna, posición decúbito prono, enfermedad reciente, padres fumadores, y bajo nivel socioeconómico; mientras que la vacunación, sólo ha sido identificada como factor coincidente<sup>542</sup>. El VAERS norteamericano detectó un número decreciente de muerte súbita del lactante entre los años 1992-1993, que coincidió con la implantación del programa "Back to sleep". Este organismo llegó a la conclusión también, de que la relación entre las inmunizaciones y la muerte súbita infantil fue meramente coincidental<sup>537</sup>.

Hemos de señalar que la tendencia entre ciertos autores ahora, es identificar la vacunación más como un factor de protección, que como un factor de riesgo<sup>537, 540</sup>. Esta corriente de opinión está siendo objeto de controversia, ya que hay autores que no identifican otros efectos de las vacunas sobre la mortalidad, que no sean los debidos a la prevención de las enfermedades sobre las que actúan<sup>543</sup>.

La preocupación por este tema, y la existencia de sospechas sobre la relación causal entre la administración de la vacuna DTPe y el síndrome de muerte súbita del lactante, hicieron que el IOM norteamericano realizara, en 1991, un informe en el que se llegaba a la conclusión de que no existía relación causal entre ambas<sup>279</sup>; conclusiones que, por otra parte, han sido apoyadas posteriormente por otros estudios<sup>537, 544</sup>.

## **6. AADV producidos por interacción con otros fármacos**

Durante el análisis de los datos recolectados en el SEFV, se hallaron un total de 10 notificaciones de AADV donde el efecto no deseado fue consecuencia de la interacción producida por la administración concomitante de la vacuna y otros fármacos. Con excepción de un acontecimiento adverso mortal, que fue analizado en su apartado correspondiente, el resto de los AADV tuvieron naturaleza leve o moderada.

Destacan por su frecuencia en nuestro análisis, las interacciones de la vacuna de la gripe y antineumocócica con el acenocumarol. En la literatura biomédica, se ha descrito la interacción de la vacuna de la gripe con este último fármaco, de forma que su administración concomitante aumenta su capacidad anticoagulante, aumentando por tanto también, el tiempo de protrombina<sup>545</sup>.

Por otra parte, la administración conjunta de la vacuna de la gripe y el acenocumarol se asoció también en nuestros datos con la aparición de erupciones purpúricas. No hemos encontrado en nuestra revisión bibliográfica referencias a este tipo de lesiones con la administración concomitante de estos fármacos. Por el contrario, sí se ha asociado este anticoagulante oral, con la producción de la púrpura de Henoch-Schölen que, entre otros síntomas, produce múltiples lesiones purpúricas en nalgas, abdomen, brazos, entre otras localizaciones<sup>546</sup>.

En el resto de las interacciones estudiadas, los efectos no deseados estaban descritos en las características de alguno de los fármacos implicados. Sirva de ejemplo, el caso de las interacciones de la vacuna frente a pneumococo y los antiretrovirales. Los principales AA descritos fueron la fiebre, la erupción cutánea, prurito y estomatitis. Con la excepción de la estomatitis, el resto de las complicaciones han sido descritas en las fichas técnicas de los antiretrovirales. En cualquier caso, aunque la estomatitis no ha sido descrita tras el uso de la Estavudina o Dinadosina, sí que se ha descrito su relación con el empleo de otros análogos de los nucleósidos, como la Zalcitabina<sup>547</sup>.

## 7. Estudio de los AADV atribuidos recientemente a vacunas

El grado de seguridad exigido a una vacuna, está en relación con la gravedad de la enfermedad que se evita con su administración y, de forma especial, con la percepción que la población tiene del impacto causado por la enfermedad, en términos de morbilidad y mortalidad<sup>503</sup>. Según Ada<sup>122</sup>, en los países desarrollados el dintel de aceptación podría estar por debajo de una reacción vacunal mortal por cada  $10^6$  vacunados, en el caso de enfermedades que la población perciba como causantes de un impacto sanitario importante. En caso contrario, el dintel de aceptación estaría mucho más bajo e incluso sería nulo<sup>122</sup>.

Por tanto, nos encontramos ante la paradoja de que, paralelamente al éxito logrado por los programas de vacunación, que han dado lugar a una disminución del riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles; la aceptación de los efectos adversos derivados de su administración disminuye<sup>136</sup>.

En este escenario, durante los últimos años se está pretendiendo asociar causalmente algunas vacunas con el incremento, real o supuesto, de trastornos y enfermedades de curso

---

grave o crónico, generando hipótesis cuya aceptación por determinadas comunidades, ha provocado descensos en sus coberturas vacunales y un consiguiente aumento de la morbimortalidad de infectopatías prevenibles<sup>548</sup>. En nuestro análisis hemos realizado una revisión de los AADV que han sido imputados en los últimos tiempos a las inmunizaciones, observándose sus frecuencias y las vacunas con ellos relacionados.

En primer lugar abordaremos los episodios de asma, que en la mitad de los casos se ha asociado a la administración de la vacuna de la gripe. La relación entre la administración de la vacuna de la gripe y la exacerbación del asma, ya había sido puesta de manifiesto en diversos estudios, aunque esto no ha sido debidamente comprobado, existiendo trabajos donde se rechaza esta hipótesis<sup>549, 550</sup> y otros donde se sugiere la existencia de un riesgo pequeño<sup>551, 552</sup>. También se ha relacionado la administración de la vacuna DTPe y el desarrollo del asma, pero se trata de una falsa imputación<sup>132</sup>. Como vemos en nuestro análisis, la imputación causal no fue, en ninguno de los casos, clasificada como "Definida".

Un debatido trabajo de Wakefield et al de 1998<sup>167</sup>, pretendió establecer una relación causal entre la vacuna triple vírica y el desarrollo de enfermedades del espectro autista. Se basó en la descripción de 12 niños en los que coexistían trastornos gastrointestinales y una regresión aguda del desarrollo psicomotor. Debido a que las causas del autismo no son conocidas, muchos padres, buscando una explicación para la enfermedad de su hijo, aceptaron con los ojos cerrados la nueva hipótesis<sup>136</sup>.

En cualquier caso, la ausencia de evidencias probatorias, ha llevado al "Institute of Medicine" (IOM) de EE.UU a rechazar la idea de una relación causal entre la vacuna triple vírica y el autismo. Ciertos conflictos de intereses relacionados con el estudio de Wakefield<sup>167</sup> desvelados posteriormente, han contribuido a sembrar dudas sobre su naturaleza. La asociación esgrimida debe considerarse exclusivamente coincidente, dado que la inmunización y el reconocimiento clínico del autismo suelen efectuarse durante el segundo año de vida<sup>548</sup>. Nuevas investigaciones posteriores llevadas a cabo en EE.UU, Gran Bretaña y Dinamarca, con diseños epidemiológicos distintos, no encontraron evidencia epidemiológica de asociación causal (Tabla 143)<sup>170, 553-557</sup>.

Tabla 143. Comparación de los estudios que examinan la asociación entre la vacuna triple vírica y autismo<sup>170, 553-557</sup>

Estudio	Año de realización	Muestra <sup>a</sup>	¿Asociación TV autismo? <sup>b</sup>
Wakefiel et al	1998	12 (473)	Si
Taylor et al	2002	473 (473)	No
Madsen et al	2002	537.303 (738)	No
De Stefano et al	2004	4.272 (624)	No
Smeeth et al	2004	5.763 (1.294)	No

<sup>a</sup> Sujetos reclutados en el estudio. Entre paréntesis aparecen aquellos individuos diagnosticados de autismos o de desórdenes del espectro del autismo

<sup>b</sup> Se incluyó autismo, autismo atípico y desórdenes del espectro del autismo

Las vacunas que emplean Tiomerosal como conservante -entre ellas DTPe/DTPa- se han relacionado con la aparición de alteraciones del desarrollo del sistema nervioso, principalmente autismo, déficit de atención y retraso en el desarrollo del lenguaje. La discusión continúa en el aire, porque mientras estudios como el británico, publicado en la revista *Pediatrics* en el año 2004, rechazaban la relación causal entre la administración de DTP/DT y la aparición de este tipo de trastornos; otros como el meta-análisis de Geier et al<sup>588</sup> del año 2006, sí señalaba la relación entre las vacunas que contienen este conservante, y el desarrollo de alteraciones del sistema nervioso. Estos autores recomendaron la realización de nuevas investigaciones que clarifiquen este punto<sup>588</sup>. En nuestro estudio, la vacuna DTP ha aparecido asociada a la detección de 2 episodios de autismo, pero en ningún caso, supuso una señal de alarma dada su baja frecuencia, y por que su asociación no pasó de ser meramente temporal.

La diabetes es otro de los problemas que se han asociado al uso de vacunas, fundamentalmente Hib y hepatitis B. Autores finlandeses<sup>559</sup> y neozelandeses<sup>560</sup>, investigaron una posible conexión entre el notable incremento de casos de diabetes mellitus tipo 1 durante el último cuarto de siglo XX, y las vacunaciones contra el Hib y la hepatitis B, introducidas en los calendarios vacunales en el curso de estos años. De estos y de otros estudios, o de sus reanálisis, se ha deducido la falta de evidencias científicas que avalen esta posible asociación. Ninguna inmunización, ni la edad en que se practique, puede relacionarse causalmente con el aumento de prevalencia de la diabetes insulino dependiente<sup>147</sup>. Tanto por la frecuencia, como por la causalidad atribuida por el sistema, nuestros resultados son compatibles con los anteriores.

Nuestros resultados señalan además, la existencia de un caso de empeoramiento de una esclerosis múltiple preexistente, asociada a la administración de la vacuna de la hepatitis B, habiendo sido establecida como "Posible" la causalidad por el sistema. Entre los años 1995 y 1997 se observó la aparición, en preadolescentes franceses, de varios casos de

---

esclerosis múltiple pocas semanas después de la aplicación de la vacuna de la hepatitis B<sup>569</sup>. El tema llegó a la prensa provocando una gran alarma social, y el Gobierno francés suspendió temporalmente el programa de vacunación en octubre de 1998<sup>570</sup>. Los posteriores estudios que se realizaron, con el fin de confirmar esta posible asociación, llegaron a la conclusión de que no existe relación causal entre la vacuna y la enfermedad<sup>563-568</sup>.

No se han encontrado en estas casi dos décadas en España, casos de enfermedad inflamatoria intestinal asociados a la administración de vacunas. En 1995, en Gran Bretaña se lanzó la hipótesis de una posible asociación causal entre la vacuna del sarampión y la enfermedad inflamatoria intestinal, en un estudio cuestionado por múltiples razones metodológicas<sup>548</sup>. A pesar de ello, 3 años después, Wakefield et al<sup>167</sup> en el trabajo comentado anteriormente, intentaron demostrar su responsabilidad etiológica basándose en los datos clínico-patológicos de un número reducido de niños afectados de trastornos digestivos y regresiones del neurodesarrollo. La potencial correlación entre las prevalencias de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, con la administración de compuestos conteniendo la vacuna del sarampión, ha sido negada por extensos estudios epidemiológicos<sup>169, 548</sup>.

Por último nos ocuparemos del caso de parálisis flácida que fue notificado durante el procesamiento de nuestros datos. Ésta complicación estuvo asociada a la administración de la vacuna de la polio, pero la relación causal no pasó de ser una mera asociación temporal según FEDRA. La definición de Poliomiелitis Paralítica Relacionada con la Vacuna (PPRV) es "una parálisis flaccida aguda entre los cuatro y los treinta días de la administración de la vacuna antipoliomiелítica oral, o entre los cuatro o setenta y cinco días del contacto con un receptor de la vacuna, con déficits neurológicos persistentes a los sesenta días de la aparición o muerte". La tasa precisa de PPRV varía con el estudio y con la metodología que se mida. Es más alta para la primera dosis de vacuna que para las dosis posteriores, y varía de 1 caso por 1.400.000 a 1 caso por 3.400.000 primeras dosis administradas<sup>490</sup>.

## **8. Reactogenicidad vacunal y tasas de incidencia de los AADV, 1998-2003**

### **8.1. Reactogenicidad vacunal general**

El cálculo de la reactogenicidad de una vacuna, expresada en el número de AADV por cada dosis administrada, es el parámetro que nos da una medida adecuada de la seguridad vacunal, permitiendo la comparación entre diferentes preparados vacunales y entre diferentes estudios, lo cual no podía hacerse de una manera correcta si sólo empleáramos la frecuencia absoluta de AADV de cada preparado.

---

Los datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, relativos a la distribución de vacunas, incluidos en el Anexo II de este trabajo<sup>300</sup>, y que han sido empleados para el cálculo de las tasas de reactogenicidad, poseen una serie de importantes limitaciones, las cuales deberán tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados obtenidos:

- En primer lugar indicaremos que los datos proporcionados por el MSC corresponden a las vacunas distribuidas en las diferentes Comunidades Autónomas, con lo cual pueden existir diferencias entre las vacunas distribuidas y administradas a los pacientes realmente, sesgo que por tanto, deberemos tener en cuenta.
- El MSC proporciona los datos de vacunas distribuidas en España desde el año 1984 al 2003. Para la realización de esta tesis doctoral, solamente se emplearán los datos correspondientes a los años 1998 a 2003. La elección de este periodo de años se debió al hecho de que fue a partir del año 1998, cuando los Centros Regionales del SEFV empezaron a funcionar plenamente. Además, solamente a partir del año 1998, los datos de distribución de vacunas estaban claramente diferenciados en rangos etarios y el propio MSC nos indicó su poca fiabilidad.
- En el año 1998, se proporcionaban datos de distribución pertenecientes a las siguientes vacunas: poliomielitis, DTP, *Haemophilus influenzae tipo b* y triple vírica. En el año 2001 se añadieron los datos correspondientes a la vacuna de la meningitis C. Por último, los datos de distribución correspondientes a la vacuna de la hepatitis B fueron incluidos en el año 2003.
- Desgraciadamente, otro de los puntos débiles de los datos proporcionados por esta institución, es el hecho de que no abarcan todas las dosis vacunales. Los datos de distribución aparecen organizados según 2 grupos etarios. El primero de ellos comienza en el nacimiento y llega hasta 1 año cumplido, y en este rango se proporcionan datos de la vacuna de la poliomielitis, DTP, *Haemophilus influenzae tipo b* y meningitis C. El segundo grupo, que va desde el año a los 2 años, hace referencia a las dosis de refuerzo de las vacunas de poliomielitis, DTP y *Haemophilus influenzae tipo b*. En este rango de edad también se incluye la primera dosis de la vacuna triple vírica, de la cual en el año 2003, también se proporcionaron los datos de la dosis de refuerzo correspondientes a las edades comprendidas entre los 3 y los 6 años.

En cualquier caso, a pesar de las limitaciones, hemos procedido a realizar un análisis de la seguridad vacunal de los 5 preparados vacunales en los que ha sido posible, y que pueden darnos más información sobre su auténtico perfil de seguridad. Al igual que lo sucedido en el estudio de las frecuencias de AA de las vacunas administradas, se ha tenido

---

que realizar un análisis tipo "multiple choice", lo que implica los problemas que fueron descritos anteriormente, y que deben ser tenidos en cuenta también en este apartado.

La tasa de reactogenicidad global de nuestro estudio -que incluían las vacunas de la poliomielitis, Hib, meningitis C, DTP y triple vírica- fue de 6,3 notificaciones de AADV/100.000 dosis distribuidas. El análisis realizado por Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup> en 2004 -en el que se estudiaban las reacciones adversas a vacunas en población pediátrica de 0 a 14 años, y en el que la muestra total fue de 946 niños- señaló un ratio de reacciones adversas de 44,3 AADV por cada 1.000 dosis distribuidas, evidentemente los datos son superiores a los encontrados en nuestro estudio. La discrepancia tan grande en los resultados se debe a las diferencias metodológicas. Carrasco-Garrido et al<sup>293</sup> no obtuvieron los datos de notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios, como es nuestro caso, sino que fue una búsqueda activa, en el que se hacían llamadas a los padres con el fin de detectar complicaciones vacunales. Evidentemente, y tal como indican los propios autores, este tipo de sistema permite la detección de reacciones adversas de naturaleza leve o moderada, que en otras ocasiones, pasarían desapercibidas.

Hemos establecido, en la Tabla 144, una relación de los resultados obtenidos en estudios descriptivos realizados por los sistemas de vigilancia pasiva de diferentes países<sup>33, 270, 317, 320</sup>. En ella se detalla la reactogenicidad global y la de cada una de las vacunas a estudio. Los resultados de reactogenicidad global, a pesar de sólo abarcar 5 preparados vacunales, son más del doble de los observados en Cataluña, y se hallan por encima también, de los obtenidos por los sistemas de farmacovigilancia de Australia y Canadá, con lo cual, y a pesar de la posible infradeclaración común a todo este tipo de sistemas, podemos afirmar que estamos al nivel de otros sistemas más consolidados. En cualquier caso, las limitaciones de nuestro estudio -expuestas tanto al principio de este apartado, como al principio del apartado "material y métodos"- impiden hacer comparaciones adecuadas.

Curiosamente, cuando realizamos un estudio comparativo de la reactogenicidad de las vacunas, observamos que las que presentan una mayor incidencia de complicaciones vacunales fueron las vacunas de la meningitis C y la Hib. Esta última, también presenta una importante reactogenicidad en el estudio del Centro de Farmacovigilancia catalán<sup>33</sup>. Las dos vacunas han sido incluidas en el calendario de vacunaciones español hace relativamente poco tiempo, concretamente, Hib en 1998 y meningitis C en 2000. Evidentemente, al tratarse de vacunas sobre las que se tenía una escasa experiencia, los profesionales sanitarios extremaron la vigilancia para con las posibles complicaciones asociadas con su administración, y esto puede ser una de las causas de que sean las vacunas con mayor índice de efectos no deseados.

Tabla 144. Comparación de las tasas (por 100.000 dosis distribuidas) obtenidas en los registros de AADV seguidas a la vacunación de Australia, Canadá, Cataluña y EE.UU

Vacuna	Ortiz et al 2007 (España)	Batalla et al <sup>301</sup> 2001 (Cataluña)	ADRAC <sup>317</sup> 2000-2002 (Australia)	BCDE <sup>320</sup> 1992 (Canadá)	VAERS <sup>270</sup> 1991-2001 (EE.UU)
DTPa	9,3†	12,4	42,3	12,5	-
DTPaHib	-	14,9	-	-	-
Gripe	-	0,5	-	3,9	3,1
Hepatitis B	-	4,47	10,4	21,8‡	11,8
Pneumococica	-	3,7	-	12,2	-
Poliomielitis oral	16,1	7,5	12,6	83,7	15,1
Td	-	10,0	-	13,7	6,3
Triple vírica	12,6	9,8	26,6	53,7	16,3
Meningitis C	24,8	8,1	-	90,8	-
Hib	23,5	45,1	-	17,0	-
<b>Total</b>	<b>6,3</b>	<b>7,5</b>	<b>14,6</b>	<b>-</b>	<b>11,4</b>

† Incluye DTP/DTPa

‡ Incluye todos los datos de las diferentes vacunas

Ruggenberg J et al<sup>569</sup> realizaron una revisión de los estudios de seguridad tanto previos, como posteriores a la comercialización, indicando que la introducción de la vacuna de la meningitis C en el programa de inmunizaciones del Reino Unido, no ha supuesto un aumento de la reactogenicidad global de las inmunizaciones que lo constituyen.

La vacuna frente a Hib ha demostrado un excelente perfil de seguridad, siendo complicaciones más frecuentes las reacciones locales, generalmente leves y transitorias. Las reacciones sistémicas leves, como la fiebre, han sido descritas también como infrecuentes. Los incidentes adversos graves consecutivos a la vacunación de Hib, son raros, lo cual la convierten en una de las vacunas más seguras existentes actualmente<sup>490</sup>.

## 8.2. Tasas de incidencia de los AADV más frecuentes y vacunas implicadas

### 8.2.1. Reacciones en el lugar de aplicación

La tasa de incidencia de este tipo de complicaciones fue 2,0 notificaciones de reacciones en el lugar de aplicación por cada 100.000 dosis distribuidas, resultado que representa casi la mitad de los resultados recogidos por el BCDE<sup>320</sup> canadiense en 1992 (4,8/100.000 dosis distribuidas). La vacuna que individualmente presenta una mayor reactogenicidad fue la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, con cifras de 7,5 AADV por cada 100.000 dosis distribuidas. La incidencia de reacciones locales en este preparado vacunal, tales como el dolor, el enrojecimiento y la tumefacción, presentaron

---

según diversos ensayos clínicos, frecuencias que oscilan entre el 5 y el 15 %<sup>88, 143-163</sup>. Este tipo de problemas suelen aparecer en las primeras 24 horas, presentando frecuentemente, un carácter leve y transitorio.

Al comparar estas cifras, lo que queda evidenciado es uno de los problemas ya señalados en los sistemas de vigilancia pasivos: la infranotificación. Aunque nuestro estudio de las tasas de incidencia no abarca los 20 años de estudio, ni incluye todos los preparados vacunales, sí es cierto que difiere de los resultados encontrados en la primera parte de nuestro trabajo, cuando contabilizábamos únicamente los AADV sin tener en cuenta las dosis distribuidas. En el primer análisis, el mayor número de reacciones locales estuvo asociado con la administración de la vacuna DT/Td, mientras que la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, no aparecía entre las 4 vacunas con mayor número de estas complicaciones.

Las vacunas DTP, DT/Td y Hib fueron las vacunas de aplicación sistemática que estuvieron en relación con la producción de episodios de dolor e inflamación, en el estudio de seguridad vacunal realizado en Canadá por el BCDE<sup>320</sup>.

Evidentemente, las carencias de nuestro estudio, debido a la falta de datos de distribución sobre DT/Td, nos impiden hacer una comparación adecuada, pero sí nos permiten afirmar la necesidad de conocer los datos de distribución de todas las vacunas, sobre todo, de aquellas aplicadas de forma sistemática en todos los rangos de edad y a ser posible, según sexo; lo que nos permitiría hacer estudios de seguridad adecuados.

### 8.2.2. Fiebre

La incidencia de episodios febriles en nuestro trabajo se ha señalado en 2,6 notificaciones/100.000 dosis distribuidas, muy alejado de los 14,1/100.000 dosis distribuidas presentadas en otros trabajos<sup>320</sup>. Encontramos diferencias entre la primera parte de nuestro trabajo, donde los preparados asociados más frecuentemente a los episodios de fiebre fueron las vacunas DT/Td, DTP, poliomielitis y TV, y la segunda parte, en la que se realizó un cálculo de la reactogenicidad, donde las vacunas frente a meningitis C y frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, la presentaron más alta. Estas diferencias ponen de manifiesto la necesidad de disponer de los datos de dosis administradas de los distintos preparados vacunales, lo que nos permitiría hacer un cálculo más exacto de la reactogenicidad, ya que es el parámetro más adecuado para evaluar la seguridad vacunal. Conocer únicamente las frecuencias absolutas de AADV puede resultar engañoso como hemos demostrado en este caso.

La frecuencia de los episodios febriles con temperaturas de 38,5° o superiores en distintos ensayos clínicos, se ha señalado entre el 0,6 y 3,6 %<sup>490</sup> en el caso de la vacuna de la meningitis C, y entre el 2-10% tras la administración de la vacuna Hib<sup>248, 441-450, 490</sup>.

---

Por último, las vacunas triple vírica y de la poliomielitis mostraron una reactividad superior a la de DTP, lo cual no coincide con los datos observados en los estudios, tanto previos como posteriores a la comercialización, donde se indica que la incidencia de episodios febriles asociados a la administración de la vacuna triple bacteriana, estuvo próxima al 50 % de los individuos vacunados<sup>88, 143-163, 320</sup>.

### 8.2.3. *Llanto anormal*

Los episodios de llanto anormal presentaron según nuestros datos, una proporción de 0,7 notificaciones por cada 100.000 dosis distribuidas, por debajo de cifras próximas a los 6/100.000 que se observan en otros estudios descriptivos.<sup>318, 320, 570</sup>. De nuevo, son las vacunas de la meningitis C y la Hib, las que presentan un mayor número de estas complicaciones, por encima incluso de los valores presentados por la vacuna DTP, a la que se le ha atribuido la producción de estos episodios en cifras que oscilan entre 100-6.000/100.000 dosis distribuidas.

En el estudio del BCDE<sup>320</sup> canadiense de 1992, la vacuna que produjo mayor número de episodios de llanto anormal por dosis de vacuna, fue la vacuna DTP combinada con la de la poliomielitis (101,6/100.000 dosis), seguida de DTP (35,6/100.000 dosis) e Hib (27,7/100.000 dosis), valores en todos los casos, muy por encima de los obtenidos en nuestro trabajo.

### 8.2.4. *Rash eritematoso*

La tasa de incidencia de rash eritematoso se situó en 0,4 episodios por cada 100.000 dosis distribuidas, cifras lejanas a las presentadas por otros sistemas de vigilancia pasivos, con cifras que oscilan entre 3,7-5 casos cada 100.000 dosis distribuidas<sup>318, 320</sup>. La vacuna que con más frecuencia estuvo implicada en estos episodios, según nuestro análisis, ha sido la triple vírica, lo cual es compatible con lo observado en la literatura médica, donde se indica que este episodio se presenta típicamente entre los 7 y 10 días después de la vacunación, durando aproximadamente unos 2 días<sup>88, 143-163, 490</sup>. Esta vacuna ha sido señalada también, como la más frecuentemente implicada en los episodios de rash por el BCDE canadiense en el año 1992 (13,5/100.000 dosis distribuidas)<sup>320</sup>.

## 8.3. Tasas de incidencia de los AADV graves y mortales

En total consonancia con los niveles de seguridad esperados para este tipo de preparados, la incidencia de acontecimientos adversos graves y mortales fue muy baja, 0,2 y 0,03 por cada 100.000 dosis distribuidas respectivamente. Tal como hemos indicado anteriormente, la situación de las enfermedades inmunoprevenibles en España, con unas incidencias bajísimas o incluso en algunos casos como la polio, inexistentes por la propia eficacia de las vacunas, hace que el umbral de tolerancia de la población hacia complicaciones graves o mortales derivadas de la administración de vacunas, sea muy baja.

Evidentemente hasta el momento, la población general sigue percibiendo los beneficios de la administración sistemática de vacunas, pero si nos fijamos en las tendencias observadas en otros países -con movimientos antivacunación emergentes y en muchos casos, poderosos- hacen necesario que no bajemos la guardia a la hora de mejorar los sistemas de control de seguridad vacunal, con el fin de proporcionar una información adecuada a los pacientes.

La vacuna de la meningitis C es la que ha demostrado, según nuestro análisis, una mayor incidencia de AADV graves en relación con la otras 4, aunque cuando se comparaban los datos con los obtenidos en la vacuna de la polio, los resultados carecían de significación estadística. Entre los principales AADV graves asociados a la administración de esta vacuna se encuentran las convulsiones febriles, bronconcoespasmo, edema generalizado y reacción anafiláctica, con frecuencia entre 1-100/10<sup>6</sup> dosis.

En cualquier caso, los datos deben interpretarse con precaución, ya que como hemos indicado anteriormente, sería necesario conocer las dosis vacunales de todos los preparados, en todas las edades, lo que nos permitiría realizar una comparación apropiada de la seguridad vacunal.

## ***VI. CONCLUSIONES***

## CONCLUSIONES

- 1) En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1983 y el 30 de septiembre de 2003, se comunicaron en España un total de 5.425 notificaciones de Acontecimientos Adversos, en las que estuvieron implicadas 6.946 vacunas. El nivel de calidad de las notificaciones fue considerado muy alto, ya que en un 70,6 % de ellas contenían información sobre la edad y sexo del paciente, desenlace del AADV, dosis administrada y fecha de inicio de la administración de al menos una de las vacunas que se ha sospechado estar asociada al menos temporalmente con la aparición del AA. Esta es la información que ha sido considerada mínima, para poder generar señales de alerta cuando existan problemas de seguridad.
- 2) En los primeros 14 años de vida se acumula el mayor número de Acontecimientos Adversos Después de la Vacunación (AADV), coincidiendo con el periodo de vacunación sistemática infantil. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de AA notificados según sexo de forma global.
- 3) Se observaron diferencias de notificación en las diferentes comunidades autónomas, posiblemente debido a las diferencias poblacionales y al tiempo de funcionamiento de los distintos Centros Regionales de Farmacovigilancia. Hasta finales de la década de los 90, momento en el cual están en funcionamiento todos los Centros Regionales, no se estabilizan los niveles de notificación.
- 4) El máximo porcentaje de notificación se produjo en el medio extrahospitalario, siendo los Médicos de Familia los profesionales sanitarios que están implicados con mayor frecuencia en la notificación de AADV.
- 5) La relación causal entre la aparición de la RA y la administración de la vacuna era "Posible" en un 17,2 % de los casos y "Probable" en el 75,5 %.
- 6) El 96,5 % de los AADV notificados fueron clasificadas como leves o moderadas, siendo las reacciones en el lugar de aplicación y los trastornos generales como la fiebre, los AADV más frecuentes, lo cual es compatible con el grado de seguridad que se les exige a este tipo de preparados farmacológicos. Las vacunas que con mayor frecuencia estuvieron

---

implicadas en las notificaciones de AADV fueron: Gripe, Triple Vírica y DTP, estando involucradas en un 53,1 % de los mismos.

- 7) En el periodo de estudio fueron notificados 156 Acontecimientos Adversos graves y 34 mortales. Dentro de ellos, únicamente en un caso de convulsiones y otro de shock anafiláctico la relación causal fue evaluada como "Definida". Los resultados son acordes a los requisitos de seguridad exigidos a estos preparados, no siendo en ningún caso motivo de señal de alarma o medida cautelar sobre las vacunas que se administran de forma habitual en España.
- 8) El sistema ha demostrado sensibilidad para detectar AADV de baja frecuencia, como los atribuidos recientemente por ciertos colectivos a la administración de vacunas, como el autismo, el asma o la diabetes mellitus. En ninguno de los casos revisados, la relación causal entre la aparición de estas complicaciones y la administración de la vacuna, fue evaluada como "Definida".
- 9) El cálculo de la reactogenicidad de las vacunas administradas en España ha tenido importantes limitaciones, derivadas de la calidad de los datos suministrados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, lo que solo nos ha permitido el estudio de 5 de las vacunas que habitualmente se administran de manera sistemática en España. A pesar de ello, hemos podido realizar un cálculo de la reactogenicidad de las mismas, la cual se sitúa en 5,3 notificaciones por cada 100.000 dosis distribuidas. Las vacunas que presentaron una mayor tasa de AADV fueron las de la meningitis C y Hib
- 10) El registro de las dosis administradas de todas las vacunas administradas en España, en todas las edades, y distribuidas por sexo, sería una extraordinaria medida para mejorar de manera radical el conocimiento de los perfiles de seguridad de estos preparados, y permitir una adecuada comparación con los resultados obtenidos por otros sistemas de vigilancia pasivos más consolidados.
- 11) A pesar de sus limitaciones, el Sistema de Notificación espontánea demuestra ser un buen sistema para el control de la Seguridad de las Vacunas cuando éstas son administradas a un amplio espectro de población.
- 12) Debido a los rigurosos requisitos de seguridad exigidos a los preparados vacunales, los autores de este trabajo consideran necesario que el control de seguridad de vacunas se realice de forma independiente del resto de preparados farmacológicos.

En cualquier caso, es necesario insistir a los profesionales sanitarios, sobre la importancia de la vigilancia y control de la seguridad de los fármacos, concretamente en este caso vacunas, a través de la notificación AADV. La introducción de nuevas tecnologías y la búsqueda de consenso en las definiciones de AADV puede ser un factor determinante a la hora de mejorar el problema de infranotificación que afecta a este Sistema, y puede permitir la comparación con los resultados obtenidos en otros sistemas de Farmacovigilancia.

## ***VII. BIBLIOGRAFÍA***

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garcés M. Vacunas y número de pinchazos: ¿niños y alfileteros? Rev Pediatr Aten Primaria 2005; 7(4): S55-S64.
2. André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. Vaccine 2003; 21: 593-595.
3. [www.endofpolio.org/timeline\\_sp/timeline\\_1952a.html](http://www.endofpolio.org/timeline_sp/timeline_1952a.html). Consultado 1-7-2007
4. Stern A M, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. Health Affairs 2005; 24(3): 611-622.
5. Cuadros CA. Antecedentes y perspectivas para erradicación de las enfermedades virales. Vacunas 2003; 4: 132-7.
6. Roberts L. Polio: the final assault. Science 2004; 303 (5666): 1960-7.
7. Centro Nacional de Epidemiología. Progresos hacia la erradicación mundial de la poliomiélitis, 1999. Boletín Epidemiológico Semanal 200; 8 (2): 13-20.
8. Centro Nacional de Epidemiología. Importante acontecimiento en la erradicación mundial de la poliomiélitis: La región del Pacífico Oriental se certifica como libre de polio. Boletín Epidemiológico Semanal 2000; 8(9): 85-95.
9. Krym VF, MacDonald RD. Global efforts to eradicate polio. CMAJ 2004; 170(2): 189-196.
10. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. Weekly epidemiological record; 27: 221-228.
11. Navarro JA. Eliminación de los virus de la poliomiélitis ¿está en nuestro alcance? Vacunas 2005; 6: 138-44. (344)
12. Centro Nacional de Epidemiología. La región Europea de la OMS es declarada libre de polio. Boletín Epidemiológico Semanal 2002; 10(8): 73-83.
13. Navarro JA, Arístegui J. Perspectivas en la erradicación de las infecciones prevenibles por vacunación. Med Clin (Barc) 2002; 119(15): 574-578.
14. Datos de erradicación de la polio. Disponible en: [www.polioeradication.org](http://www.polioeradication.org). Consultado el 11 de Julio 2007.
15. Pallansch MA, Sandhu HS. The eradication of Polio-progress and challenges. N Engl J Med 2006; 355(24): 2508-2511.
16. No authors listed. Eradicating polio the final hurdles. The Lancet 2006; 368: 1040.
17. Salleras L, Domínguez A. Prospects for global poliomyelitis eradication. Vacunas 2000; 1(4): 178-187.
18. World Health Organization. Global polio eradication initiative strategic plan 2004-2008. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79(6): 55-7.
19. Salleras L. Pasado, presente y futuro de las vacunas. Vacunas 2001; 2(3): 101-109.

20. World Health Organization. Global measles and rubella laboratory network. *MMWR* 2005; 54(43): 1100-1104.
21. Olivé JM. Estrategias de eliminación del sarampión en el mundo. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73: 597-603.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in reducing measles mortality – worldwide, 1999-2003. *JAMA* 2005; 293: 2207-2208.
23. Martínez de Aragón MV, Castellanos T, Cortés M. Eliminación del sarampión en España. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión. Evaluación año 2004. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2005; 13(5): 49-60.
24. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. *Weekly epidemiological record*; 27: 221-228.
25. Amela C, Pachon I, Ibáñez C. Medidas del efecto de la vacunación en un brote de sarampión. *Gac Sanit* 1993; 7: 164-168.
26. Amela C, Pachon I, Sanz MC, Peña-Rey I. Plan de eliminación del sarampión. Evaluación del año 2001 y primer semestre del año 2002. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2002; 10(18): 185-189.
27. Salleras LI, Domínguez A, Vidal J, Torner N. Confirmación de la interrupción de la transmisión del sarampión autóctono en Cataluña, 1999-2000. *Vacunas* 2001; 2(1): 19-24.
28. Salleras LI. Perspectivas de la erradicación del sarampión. *Vacunas* 2001; 2(1): 13-15.
29. Martínez de Aragón MV, Castellanos T, Cortés M. Eliminación del sarampión en España. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión. Evaluación año 2004. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2005; 13(5): 49-60.
30. Domínguez A, Torner N, Martínez A, Costa J, Plans P et al. Rubella elimination programme strengthened through measles elimination programme in Catalonia. *Vaccine* 2005; 24(9): 1433-7.
31. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Enfermedades inmunoprevenibles, perspectivas de erradicación. *Boletín epidemiológico de Murcia* 2003; 645(24): 25-28.
32. Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine* 2001; 19: 3311-3319.
33. Batalla J, Urbitzondo L, Martínez, Boldú M. Reactogenicidad declarada de la vacunación antitetánica en la población adulta de Cataluña. *Vacunas* 2003; 4: 9-14.
34. [www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp](http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp). Consultado 12 julio 2007.
35. André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003; 21: 593-595.
36. Ada G. Global aspects of vaccination. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 304-308.
37. Liery MP et al. Human vaccine research and development: an overview. *Vaccine* 2005; 23: 5705-5707.

38. Chabot I, Goetghebeur MM, Grégoire JP. The societal value of universal childhood vaccination. *Vaccine* 2004; 22(15-16): 1992-2005.
39. MC, Valero LF. Características generales de las vacunas. *Prácticas de inmunización. Vacunas combinadas*. En: Piedrola Gil. *Medicina Preventiva y Salud Pública 10ª Edición*. Masson 2001: 435-444.
40. Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC. Immunization. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases, 4ª ed.* New York. Churchill Livingstone, 1995: 2770-2790.
41. Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Evolución de la cobertura vacunal en España durante los cuatro últimos años (1992 a 1995). *Boletín Epidemiológico Semanal* 1996; 4(7): 53-60.
42. Lawrence G L, Boyd I, McIntyre PB, Isaacs D. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2004. *CDI* 2005; 29 (3): 248-262.
43. Parker A, Natalie S. Mankind's magnificent milestone: Smallpox eradication. *The American Biology Teacher* 1996; 58 (5): 264-266.
44. Henderson DA. Edwards Jenner's Vaccine. *Public Health Reports* 1997; 112: 116-121.
45. Salleras L. Historia de las vacunaciones preventivas. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Edición*. Masson 2003: 1-13.
46. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin SA, Orenstein WO. *Vaccines 3rd edition*. WB Saunders Company 1999: 1-13.
47. [www.jennermuseum.com](http://www.jennermuseum.com). Consultado el 30-8-2007.
48. Stern AM, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. *Health Affairs* 2005; 24(3): 611-622.
49. Calandrillo SP. Vanishing vaccinations: why are so many Americans opting out of vaccinating their children? *University of Michigan Journal of Law Reform* 2004; 37-2: 353-380
50. Landry S, Heilman C. Future directions in vaccines: the payoffs of basic research. *Health Affairs* 2005; 24(3): 758-770.
51. Moraga Llop FA. Los orígenes de la inmunización. Doscientos años de vacunas (1800-2000) en España. En: Campins M y Moraga F. *Vacunas 2000*. Prous Science. Barcelona 2000: 3-15.
52. Radensky M. Smallpox: a history of its rise and fall. *Pediatr Infect J* 1999; 18: 85-93.
53. Mäkelä PH. Vaccines, coming of age after 200 years. *FEMS Microbiology Reviews* 2000; 24: 9-20.

54. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Bases inmunológicas de las vacunas. En: Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. EGRAF 1996: 7-14.
55. [www.biografiasyvidas.com](http://www.biografiasyvidas.com). Consultado 10-8-2005.
56. Picazo JJ. Recuerdo histórico: En: Picazo JJ. Guía Práctica de Vacunaciones 2002: 1-4.
57. [www.time.com](http://www.time.com). Consultado el 9-8-2005.
58. Tullés J. Historia de la vacunología: Sobre los orígenes de la varicela y su vacuna. Asociación Española de Pediatría. Tema del mes de Septiembre de 2005: 1-10.
59. Galindo BM, Galindo MA, Pérez A. Adverse reaction surveillance system for vaccination in the Republic of Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 1999; 51(3): 194-200.
60. Wareing MD, Tannock GA. Live attenuated vaccines against influenza: an historical review. *Vaccine* 2001; 19: 3320-3330.
61. Plotkin SA. Lesson learned concerning vaccine safety. *Vaccine* 20 (2002): S16-19.
62. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(1): 62-69.
63. Seguro A. Los pros y contras de una vacuna. *Debates de Salud Pública*. El País 11 de septiembre de 2007.
64. Castellsague X. El VPH como factor de riesgo para el cáncer de cervix y vacunas frente al mismo. En: De Juanes JR. Actualización en vacunas, 2006. José Ramón de Juanes Pardo 2006: 37-44.
65. Carreras F, Alonso M, Garrido P, Castillo O. Vacuna anti amarilliza. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Ed. Masson 2003: 509-529.
66. Decker DM, Bagaert HH. Combination vaccines. En: Plotkin SA, Orestein WA. *Vaccines* 4th Ed. WB Saunders 2003: 825-862.
67. Navarro J A. Vacunas combinadas: una nueva era. *Vacunas* 2002; 3(Supl 2): 1-5.
68. Allison K, Daley MF, Parashar UD, Crane LA et al. Will pediatricians adopt the new rotavirus vaccine? *Pediatrics* 2007; 119(1): 1-10.
69. Plotkin SA. Six revolutions in vaccinology. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(1): 1-9.
70. Navarro J A. La vacunología en los albores del siglo XXI (I). *Aten Primaria* 2002; 29(9): 569-574.
71. Katz SL. Future vaccines and a global perspective. *Lancet* 350 (9093): 1767-1771.
72. Fernández de Castro J, Bennet JV, Gallardo H, Alvarez MT et al. Evaluation of immunogenicity and side effects of triple viral vaccine (MMR) in adults, given by two routes: subcutaneous and respiratory (aerosol). *Vaccine* 2005; 23: 1079-1084.

73. Guidice EL, Campbell JD. Needle-free vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 68-89.
74. Aguilar JC, Rodríguez EG. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine* 2007; 25: 3752-3762.
75. Kurstak E. Recent progress in vaccines development and new trends in immunisation. *Vaccine* 2001; 19: 2198-2200.
76. Navarro J A. La vacunología en los albores del siglo XXI (II). *Aten Primaria* 2002; 30(2): 130-133.
77. Lambert PH. Vaccines for the world: major challenges for the future. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28(S2): 122-126.
78. Plotkin SA. Vacunas en el siglo XXI. *Vacunas* 2002; 3: 18-28.
79. Brennan B. Vaccines: The wave of the future. *Pan American Health Organization* 1998; 3(2): 17-21.
80. Salleras L. Concepto, clasificación y características generales de las vacunas. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones* 2ª Ed. Masson 2003: 17-39.
81. Primer calendario vacunal oficialmente establecido en España (1975). Dirección General de Sanidad. Disponible en: [www.aeped.es](http://www.aeped.es). Consultado 5-3-2004.
82. De Juanes JR et al. Recomendaciones generales de la vacunación en el adulto. Contraindicaciones y precauciones. Efectos adversos. En: De Juanes JR. *Vacunaciones en el Adulto. Guía y Recomendaciones*. ASFORISP 2000: 73-85.
83. Zimmerman RK. An update in vaccine safety. *Am Fam Physician* 1996; 54(1): 185-193.
84. Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC. Immunization. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 4º ed. New York. Churchill-Livingston, 1995; 2770-2790.
85. Last JM. *A dictionary of epidemiology*, 3ªed. New York: Oxford University Press, 1995.
86. Salleras L, Vidal J. Los métodos de la medicina clínica preventiva I. Inmunizaciones preventivas y quimioprofilaxis. *Med Clin* 1993; 101 (suppl 1): 13-18.
87. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Reacciones adversas a las vacunas. Disponible en: [www.vacunasaep.org](http://www.vacunasaep.org). Consultado 2-4-2005.
88. Levine MM, Woodrow GL, Koper JB, Cobn GS, editors. *New generation vaccines* (2<sup>nd</sup> ed) New York: Marcel Dekker Inc, 1997; 13-55.
89. Ravinovitch NR, Mc Innes P, Klein DL, Hall BF. Vaccine technologies view to the future. *Science* 1994; 265: 1401-1404.
90. Liu M. Vaccine developments. *Nature medicine (Vaccine supplement)* 1998; 4: 515-519.
91. Woodrow GC. An overview of biotechnology as applied to vaccine development. En: Levine MM, Woodrow GL, Kaper JB, Copon GS, editors. *New generation vaccines* (2<sup>nd</sup> ed). New York: Marcel Dekker Inc., 1997: 25-34.

92. Tacket C, Mason HS. A review of oral vaccination with transgenic vegetables. *Microbes Infect* 1999; 1: 777-783.
93. Kaprowski H, Yusibav V. The green revolution: plants as heterologous expression vectors. *Vaccine* 2001; 19: 2735-41.
94. Buttery JP, Maxon ER. Designing meningitis vaccines. *JR Collage Physicians* 2000; 34: 163-167.
95. Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas (II). Vacunas inactivadas. *Vacunas* 2002; 3: 78-84.
96. Slovic P. The risk game. *Journal of Hazardous Materials* 2001; 86: 17-24.
97. Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas (III). Vacunas génicas. *Vacunas* 2002; 3: 145-149.
98. Paoletti E. Applications of Pox virus vectors to vaccination an update. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 1349-53.
99. Immler JH. Adenovirus vector as recombinant viral vaccines. *Vaccines* 1995; 13: 1143-51.
100. Donnelly JJ, Ulner AB, Shiver JW, Liu MA. DNA vaccines. *Life Sci* 1997; 60: 163-172.
101. Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas (I). Vacunas vivas atenuadas. *Vacunas* 2002; 3: 29-33.
102. González-Hachero J. Clasificación de las vacunas. Disponible en: [www.vacunas.org](http://www.vacunas.org). Consultado el 1-4-2006.
103. Ellis R W. New Technologies for making vaccines. *Vaccine* 1999; 17: 1596-1604.
104. Ellis R W. Technologies for the design, discovery, formulation and administration of vaccines. *Vaccine* 2001; 19: 2681-2687.
105. Rey M. Principles and practice. En: *Vaccinations*. Masson. Paris 1980: 4-17.
106. Salleras L, Vidal J. Los métodos de la medicina clínica preventiva I. Inmunizaciones preventivas y quimioprofilaxis. *Med Clin* 1993; 101(suple 1): 13-18.
107. [www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp](http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp). Consultado 21-10-2006.
108. Sáenz MC, Valero LF. Características generales de las vacunas. Prácticas de inmunización. Vacunas combinadas. En: Piédrola Gil. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10ª Ed. Masson 2001: 435-444.
109. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Elsevier Inc 4ª edición 2004. 825-861.
110. Saenz MG, García JA. Vacunas combinadas. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas*. Principios y aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 601-615.
111. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D et al. Combine vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular Pertussis. *The Lancet*; 354: 2063-2067.
112. Puig-Barberá, Díez J. Vacunas combinadas (I). *Aten Primaria* 2003; 31(7): 453-457.

113. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *CMAJ* 1996; 154(4): 503-507.
114. Ada GL. Desirable immunologic characteristics for the development of an ideal vaccine. *Int J Technol Asse Health Care* 1994; 10: 71-80.
115. Ada GL, Ramsay A. Vaccines, vaccinations and immune response. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997: 114-129.
116. Ortega Molina P et al. Vaccine storage cold chain at primary care centers in one area of Madrid: keeping the chain intact and degree of knowledge. *Rev Esp Salud Publica*. 2002; 76(4): 333-46.
117. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Conservación y manipulación de las vacunas. En: Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría EGRAF 1996: 15-24.
118. Calendarios de vacunación españoles 2004. Disponible en: [www.vacunasaep.org](http://www.vacunasaep.org). Consultado 7-12-2005.
119. History and achievements of vaccines. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado 14-12-2006.
120. Parkan PD, Hardgree MC. Regulation and testing of vaccines. En Plotkin SA, Mortimer EA, eds. Vaccines 2ªed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 889-901.
121. Ada GL. The ideal vaccine. *W J Microbiol Biol*. 1991; 7: 105-109.
122. De Juanes JR et al. Estrategias de vacunación en adultos. Calendario de vacunaciones. En: De Juanes JR. Vacunaciones en el Adulto. Guía y Recomendaciones. ASFORISP 2000: 73-85.
123. Peeters CCAM, Lagerman PR, De Weers O, Oomen LA, Hoogermout P, Beurret M et al. Polysaccharide-conjugate vaccines. *Infect Immun* 1991; 59(10): 3504-10.
124. Sothey J. Adverse events following immunization: 1990. *Indian Pediatr* 1991; 28(6): 324-323.
125. Ajjan N, Guenin M. Vaccination. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Pédiatrie* 1995; 50: 1-18.
126. Fine PEM, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *An J Epidemiol* 1992; 136: 121-135.
127. Peter G. En: Red book: Report of the Committee of Infectious Diseases, 24ª ed. Elk Grove Village. American Academy of Pediatrics, 1997; 26-36.
128. Madurga M, De Abajo FJ. Farmacovigilancia de las vacunas: como identificar nuevos riesgos. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7(4) S75-S91.
129. Batalla J, Fernández Lara, Urbitzondo L. Cadena de frio y logística de los programas de inmunización. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones 2ª Ed. Masson 2003: 681-702.

130. Vivas A M, Forcada J M. Guía de vacunaciones para inmigrantes. Generalitat Valenciana. Consejería de Salud 2007.
131. Bernsen R, Jongte JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12 year-old children. *Vaccine* 2006; 24: 2035-2042.
132. De Juanes JR. Vacunación en inmunocomprometidos y situaciones de inmunosupresión. En: De Juanes JR. Vacunaciones en el Adulto. Guía y Recomendaciones. ASFORISP 2000: 113-121.
133. De Juanes JR. Efectos adversos de las vacunas. Farmacovigilancia. En: Grupo de Investigación en Vacunas de Madrid. Recomendaciones en Vacunas. ASFORISP 2004: 31-46.
134. Imagen de llanto anormal. Disponible en: [www.pediatradefamilia.com](http://www.pediatradefamilia.com). Consultado 18-10-07.
135. Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Pediatric Infectious Diseases* 2002; 13(3): 205-214.
136. Jodar L, Duclos P, Milstien E, Griffiths, Aguado MT, Clements CJ. Ensuring vaccine safety in immunization programmes – a WHO perspectiva. *Vaccine* 2001; 19: 1594-1605.
137. De Juanes JR. Recomendaciones generales de la vacunación en adulto. Contraindicaciones y precauciones y precauciones. Efectos adversos. En: Vacunaciones en el adulto. Guía y recomendaciones. 1ª ed. ASFORISP. Madrid 2000: 49-72.
138. Domínguez V, Ortega P, Astasio P, De Juanes JR. Farmacovigilancia. Farmacoepidemiología. . En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª Ed. Masson 2001: 189-198.
139. Imagen de urticaria. Disponible en: [www.scaic.com](http://www.scaic.com). Consultado 18-10-08.
140. Domínguez V, Ortega P, Astasio P, De Juanes R. Farmacovigilancia. Farmacoepidemiología. En: Piedrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. Masson 2001: 189-198.
141. [www.hhs.gov/smallpox/Reactions\\_Spanish.html](http://www.hhs.gov/smallpox/Reactions_Spanish.html). Consultado 21-10-2006.
142. Cody CL, Baraff LJ; Cherry JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650-660.
143. Bajos JM, Bruguera M. Vacuna antihepatitis B. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 281-394.
144. Mahoney FJ, Kone M. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Saunders 2004: 158-182.
145. Domínguez A, Pratts G, Salleras L. Vacuna antimeningocócica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 421-464.

146. Gronoff DM, Feavers JM, Borrow R. Meningococcal vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Saunders 2004: 959-988.
147. Salleras L, Domínguez A. Vacuna antisarampionosa. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 217-244
148. Salleras L, Vidal J, Asensi F, Gentile A. Vacuna antirrubéolica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 245-264.
149. Gallart A, Rodrigo C. Vacuna antiparotiditis. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 265-280.
150. Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 707-744.
151. Strebel PM, Paponia MJ, Halsey MA. Measles vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 389-440.
152. Plotkin SA. Mumps vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 441-470.
153. Fakuda K, Cox MJ, Bridges CB, Lavardowski RA. Influenza vaccine-Inactivated. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 339-370.
154. Rodríguez-Torres A, Castrodeza J. Vacuna antigripal. . En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 331-362.
155. Wenger JD, Ward J. Haemophilus influenzae vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 229-268.
156. Domínguez A, Prats G. Vacuna anti-Haemophilus influenzae tipo b. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 163-190.
157. Sutter RW, Kew OM, Cochi SI. Poliovirus vaccine -live. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 707-744.
158. Domínguez A, Pumarola T, Salleras L. Vacuna antipoliomielítica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 265-280.
159. Salleras L, Pujals JM; Salleras M. Vacuna antivariçela zoster. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 311-320.
160. Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Varicella vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 783-824.
161. Plotkin SA, Vidar E. Poliovirus vaccine-Inactivated. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 625-650.
162. Organización Mundial de la Salud. Información sobre seguridad en vacunas parte 2: Tasas basales de incidencia de acontecimientos adversos consecutivos a la vacunación. Departamento de vacunas y productos biológicos. OMS Ginebra 2000: 1-109.

163. Hurwitz EL, Margenstem H. Effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccination on allergies and allergy related respiratory symptoms among children and adolescent in the United States. *J Manipulative Physiol Ther* 2000; 23(2): 81-99.
164. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL et al. The Guillain-Barré síndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-1802.
165. Navarro JA. Vacuna triple Virica y autismo. Disponible en: [www.aep.es](http://www.aep.es). Consultado 1-4-2004.
166. Wakefiel AJ, March SH, Anthony A et al. Ileal Lymphoid nodules hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 341-367.
167. Yarwood J. Communicating vaccine benefit and risk-lessons from medical field. *Veterinary Microbiology* 2006; 117: 71-74.
168. National Partnership for Immunization. Vaccine safety issues. NPI reference guide on vaccines and vaccine safety 2005: 71-100.
169. Amanna I, Slifka MK. Public fear of vaccination: separating fact from fiction. *Viral Immunology* 2005; 18(2): 307-315.
170. Farjas P, Zubizarreta R, Rego E, Taboada J.A, Paz J. Indicadores de resultados de los programas de vacunaciones: coberturas vacunales. *Vacuna* 2001; 2(4): 158-163.
171. Alvarez E, Génova R, Amela C, Pachon I. Denominador en el cálculo de coberturas de vacunación en España. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 8(22): 241-252.
172. Navarro JA. Papel de la Salud Pública en la introducción de vacunas en los calendarios rutinario. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7(4): S19-S17.
173. Farjas P, Zubizarreta R, Rego E, Tabeada JA, Paz J. Indicadores de resultados de los programas de vacunaciones: coberturas vacunales. *Vacunas* 2001; 2(4): 158-163.
174. Godoy P. Mas vacunas, nuevas necesidades. *Vacunas Invest Pract* 2001; 2: 49-51.
175. Morag FA. Los orígenes de la inmunización. Doscientos años de vacunas (1800-2000) en España. En: Campins M, Moraga H. *Vacunas 2000*. Proas Science 2000: 3-19.
176. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología; 2004: 1-14.
177. Navarro JA, Bernal PJ, Pérez JJ. El calendario de vacunación. *JANO* 2005; 69(1566): 54-58.
178. Picazo JJ. Calendarios de Vacunas. En: Guía Práctica de Vacunaciones. [www.vacunas.net/guia2002/index.html](http://www.vacunas.net/guia2002/index.html). Consultado: 12-3-2006.
179. Farjas P, Zubizarreta R, Rego E. Evaluación de las coberturas vacunales. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones* 2ª Ed. Masson 2003: 773-780.

180. Aristegui J, Gonzalo de Liria CR. Calendarios vacunales. En: Moraga F, editor. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Infectología. 2002. Disponible en: [www.aeped.es](http://www.aeped.es). Consultado 21-7-06.
181. Beck SA, Williams LW, Shirrell MA, Burks AW. Egg Hypersensitivity and Measles-Mumps-Rubella vaccine administration. Pediatrics 1991; 88(5): 913-917.
182. Calendario del Consejo Interterritorial de salud año 2007. Disponible en: [www.aep.es](http://www.aep.es). Consultado 7-9-2007.
183. Úbeda MJ. Oportunidades perdidas de vacunación. Rev Pediatr Aten Primaria 2005; 7(4): S43-S54.
184. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendarios vacunales. En: Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas de en Pediatría 2005. EGRAF 1996: 237-248.
185. [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es). Consultado 7-7-2007
186. [www.vacunas.orty/profesionales/calendoresp.php](http://www.vacunas.orty/profesionales/calendoresp.php). Consultado 7-7-2007.
187. Centro Epidemiológico Nacional. Calendario de Vacunación. Boletín Epidemiológico Semanal. 2000; 8(24): 266-267.
188. De Juanes JR. Vacunaciones en el adulto. Guía y Recomendaciones. Marco Gráfico 2003.
189. Bayas JM, Vileza A. Vacunación en adultos. Vacunas 2000; 1(4): 173-177.
190. Calendario de vacunas recomendadas para niños y adolescentes en EEUU. Disponible en: [www.hepprograms.org](http://www.hepprograms.org). Consultado el 2-10-2007.
191. Recommended adult immunization schedule, by vaccine and age group- United States, October 2005-September 2006. Disponible en: [www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf](http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf). Consultado: 7-4-2006.
192. Omeñaca F, García-Sicilia J. Vacunación en niños prematuros. Disponible en: [www.vacunas.org](http://www.vacunas.org). Consultado: 1-3-04
193. Picazo JJ, Gonzalez F. Futuras vacunas. En: Comité Asesor de Vacunas. AEP. Manual de vacunas en pediatría. Marco Gráfico 2005: 581-602.
194. De Juanes JR. Vacunas en inmunocomprometidos y situaciones de inmunosupresión. En: De Juanes JR. Vacunaciones en el Adulto Guía y Recomendaciones: 113-124.
195. Arribas JL, Solano VM. Programas de vacunación hospitalaria. En: Campins M, Moraga H. Vacunas 2000. Proas Science 2000: 97-118.
196. Cortés O, Real B, Montón JL. Vacunación en niños inmigrantes. Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria. Disponible en: [www.aepap.org](http://www.aepap.org). Consultado: 1-7-2007.
197. Navarro JA, Bernal PJ. Inmigración y enfermedades inmunoprevenibles. Vacunas 2001; 2(3): 110-116.

198. Merino M, Bravo J. Calendarios vacunales en España y en Europa; ¿avanzamos hacia un calendario único europeo?. En: AEP. Curso de actualización en Pediatría. Exlibris 2004 Madrid: 26-34.
199. Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. Calendrier vaccinal 2005. BEH 2005; 29-30: 142-156.
200. Calendarios infantiles de vacunación de varios países europeos 2004-2005. Disponible en: [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es). Consultado el: 4-7-05.
201. Navarro JA, Bernal PJ. Calendarios, coberturas vacunales y enfermedades inmunoprevenibles en países de Europa Occidental. Vacunas 2000; 1(4): 188-194.
202. Pericas J. Cambios previsibles en el calendario vacunal infantil en los próximos años. Aten Primaria 2003; 31(5): 327-333.
203. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. Ann Pediatr (Barc) 2005; 62(2): 158-160.
204. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2004. Ann Pediatr (Barc) 2004; 60(5): 468-472.
205. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. An Pediatr 2003; 58(3): 257-262.
206. Cookson C. Benefit and risk of vaccination as seen by the general public and the media. Vaccine 2002; 20: S85-S88.
207. Bernal PJ, Ñíguez JC, Navarro JA. Actitudes, conocimientos, creencias y grado de satisfacción de los padres, en relación con las vacunaciones de sus hijos en la región de Murcia. Disponible en: [www.todosvacunados.com](http://www.todosvacunados.com). Consultado en 23-06-07
208. Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, Chace LM, Klassen A et al. Knowledge, attitudes, and beliefs of school nurses and personnel and associations with nonmedical immunization exemptions. Pediatrics 2004; 113: 552-559.
209. Gellin BG, Maibach EW, Markuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. Pediatrics 2000; 106: 1097-1102.
210. Wilson Kumanan. Protecting vaccine programs and the public. CMAJ 2007; 176(12): 1681.
211. Davies P, Chapman, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. Arch Dis Child 2002; 87: 22-25.
212. Hilton S, Petticrew M, Hunt K. Parents' champions vs vested interests: Who do parents believe about MMR? A qualitative study. BMC Public Health 2007; 42(7): 1-8.
213. Blanco A, Giménez F, Asensi F, Bernaola E et al. ¿Por qué producen rechazo las vacunas? Los denominados grupos antivacunación. En: Programa de actualización en

- vacunas. Módulo III vacunas: situaciones especiales. Disponible en: [www.aeped.es](http://www.aeped.es). Consultado 1-4-05.
214. Poland GA, Jacobson RM. Understanding those who do not understand: a brief review of the anti-vaccine movement. *Vaccine* 2001; 19: 2440-2445.
215. Campins M, Moraga FA. Vacuna antipertussis. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones* 2ª Edición. Masson 2003: 139-162.
216. Baker JP. The pertussis controversy in Great Britain 1974-1986. *Vaccine* 2003; 21: 4003-4010.
217. Paulussen TGW, Hoekstra F, Lanting CI, Buijs GB, Hirasing RA. Determinants of Dutch parents' decisions to vaccinate their child. *Vaccine* 2006; 24(5): 644-651.
218. Alfredsson R, Svensson E, Trollfors B, Borres MP. Why do parents hesitate to vaccinate their children against measles, mumps and rubella? *Acta Paediatr* 2004; 93(9): 1232-1237.
219. Casidy R et al. A survey of UK parental attitudes to the MMR vaccine and trust in medical authority. *Vaccine* 2006; 24: 177-184.
220. Moraga FA, Salleras L. Seguridad de las vacunas combinadas hexavalentes y principio de precaución. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 573-577.
221. Blanco A, Giménez F, Asensi F, Bernaola E et al. ¿Por qué producen rechazo las vacunas? Los denominados grupos antivacunación. En: Programa de actualización en vacunas. Módulo III vacunas: situaciones especiales. Disponible en: [www.aeped.es](http://www.aeped.es). Consultado 1-4-05.
222. Wolfe RM, Sharp LK. Education and debate. *BMJ* 2002; 325: 430-432.
223. Zimmerman RK, Wolfe RM, Fox DE, Fox JR, Nowalk MP et al. Vaccine criticism on the World Wide Web. *J Med Internet Res* 2005; 7(2): e17.
224. Briss PA, Ferhs LJ, Hutchesn RH et al. Rubella among the Amish: resurging disease in a highly susceptible community. *Pediatric Infect Dis J* 1992; 11: 995-999.
225. Centers for disease Control. Congenital Rubella Syndrome among the Amish. Pennsylvania 1991-1992. *MMWR* 1992; 41: 468-476.
226. Oostvogel PM, von Winjngaarden JK et al. Poliomyelitis outbreak among an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-1993. *Lancet* 1994; 344: 665-660.
227. Campins Martí M. Grupos antivacunación y argumentos para rebatirlos. En: *Vacunas 2000*. Barcelona. Procus Science 2000: 217-229.
228. Plotkin SA. Lesson learned concerning vaccine safety. *Vaccine* 20 (2002): S16-S19.
229. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996; 18(2): 99-117.
230. Plotkin SA. Vacunación de la polio en 2002. *Vacunas* 2001; 2(4): 153-157.
231. Chen RT, Hibbs B. Vaccine safety: current and future challenges. *Pediatric Annual* 1998; 27: 445-455.

- 
232. The National Vaccine Advisory Committee. Strategies to sustain success in childhood immunization. *JAMA* 1999; 282(4): 363-70.
233. Leask JA, Chapman S. 'An attempt to swindle nature': press anti-immunisation reportage 1993-1997. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 1998; 22(1): 17-26.
234. Bravo J, Merino M. Vacunas como política sanitaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7(4): S9-S13.
235. The DTPa vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
236. The hepatitis A vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
237. The hepatitis B vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
238. The Hib vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
239. The meningococcal vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
240. The MMR vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
241. The pneumococcal conjugate vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
242. The (inactivated) polio vaccine (IPV). The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
243. The varicella (chicken pox) vaccine. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
244. The pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV). The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
245. The tetanus and diphtheria vaccine (Td). The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
246. Vaccine safety. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
247. History and achievements of vaccines. The National Network for Immunization Information. Disponible en: [www.immunizationinfo.org](http://www.immunizationinfo.org). Consultado el: 3-4-2005.
248. Giovanetti F, Pellegrino A. A case of tetanus in a child whose parents refused immunisation, Piedmont Region, Italy. *Euro Surveill* 2007; 12(6): 1-3.
249. Parker AA, Staggs W, Gustavo H, Ortega-Sanchez IR et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 447-455.

- 
250. Madurga M et al. Nuevas perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. *El Sistema Español de Farmacovigilancia. Grupo IFAS* 1998; 37-61.
251. Duclos P et al. Current thoughts on the risk and benefits of immunisation. *Drug Saf* 1993; 8(6): 404-413.
252. Verdier F, Morgan L. Predictive value of pre-clinical work for vaccine safety assesment. *Vaccine* 2002; 20: S21-S23.
253. Chen RT, Mootrey G, De Stefano F. Safety of routine childhood vaccination. An epidemiological review. *Pediatric Drugs* 2000; 2(4): 273-290.
254. Spier RE. Ethical aspects of methods used to evaluate the safety of vaccines. *Vaccine* 2004; 22: 2085-2090.
255. Horne AD, Clifford J, Goldenthal KL, Kleppinger C, Lachenbruch PA. Preventive vaccines against bioterrorism: evaluation of efficacy and safety. *Vaccine* 2004; 23: 84-90.
256. Navarro JA. Razones para seguir vacunando. *Jano* 2005; 69(1570): 31-34.
257. Fritzell B. Detection of adverse events: what are the current sensitivity limits during clinical development? *Vaccine* 2002; 20: S47-S48.
258. Postila V, Kilpi T. Use of vaccine surveillance data in the evaluation of safety of vaccines. *Vaccine* 2004; 22: 2076-2079.
259. Jacobson RM, Adegbenro A, Pankratz VS, Poland GA. Adverse events and vaccination – the lack of power and predictability of infrequent events in pre- licensure study. *Vaccine* 2001; 19: 2428-2433.
260. Duclos P. Surveillance of secondary effects of vaccination. *Sante* 1994; 4(3): 215-220.
261. De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Paplop R, editores. *La Farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1992.
262. Laparte JR, Capellá D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. *Inf Ter Seg Soc* 1985; 9(7): 129-135.
263. Ley 25/1990, de 20 de noviembre, del Medicamento. BOE de 22 de diciembre 1990.
264. Lindquist M, Edwards IR. The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of th Uppsala Monitoring Center. *J Rheumatol* 2001; 28(5): 1180-1187.
265. Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynel H, Mäkela PH, Olin P. Vaccinovigilance in Europe – need for timeliness, standarization and resources. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82: 828-835.
266. Streefland FH. Public doubts about vaccinations. *Ann Med Interne*, 1998; 149(6): 361-371.
267. Duclos P. How to improve communication on vaccine safety at international level? *Vaccine* 2002; 20: S96-S97.
268. Chen RT. Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine* 2004; 22: 2047-2053.

269. Centres for Disease Control and Prevention. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) - United States, 1991-2001. *MMWR* 2003; 52(SS-1): 1-24.
270. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatrics* 2004; 113(9): 599-606.
271. Chen RT, Glasse JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow WE et al. Vaccine Safety Datalink Project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997; 99: 765-773.
272. National Partnership for Immunization. Federal regulation, surveillance and evaluation of vaccines. *NPI Reference Guide on Vaccines and Vaccine Safety* 2005: 17-25.
273. Issacs D, Lawrence G, Boyd I, Ronaldson K, McEwen J. Reporting of adverse events following immunization in Australia. *J Paediatr Child Health* 2005; 41(4): 163-166.
274. Zanoni G. The "Green Channel" of the Veneto region as a model for vaccine safety monitoring in Italy. *Vaccine* 2005; 23(17-18): 2354-2358.
275. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P et al, The Brighton Collaboration. *Vaccine* 2004; 22: 2046.
276. Salisbury DM. Association between oral poliovaccine and Guillain-Barré syndrome? *The Lancet* 1998; 351: 79-80.
277. Autrey-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Berá AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. *Archives de pédiatrie* 2006; 13: 175-180.
278. Rosenthal S, Chen R. The reporting sensitivities of two surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health* 1995; 85(12): 1706-1711.
279. Singleton JA, Lloyd JC, Nootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) as a surveillance system. *VAERS Working Group Vaccine* 1997; 17(22): 2908-17.
280. Andrews NJ. Statistical assessment of association between vaccination and rare adverse events post-licensure. *Vaccine* 2002; 20: S49-S53.
281. Iskander J, Pool V, Zhou W, English Bullard R and the VAERS Team. Data mining in the US using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Drug Safety* 2006; 29(5): 375-384.
282. Kutlesa NJ. Creating a sustainable immunization system in Canada-the case for a vaccine related injury compensation scheme. *Health Law J* 2004; 12: 201-242.
283. Casidy RE, Cox AR. Restoring confidence in vaccines by explaining vaccine safety monitoring. Is a targeted approach needed? *Drug Safety* 2006; 29(12): 1105-1109.
284. Miller ER, Iskander J, Pickering S, Varricchio F. How to prevent adverse events related to immunization and what to do when they occur. *Nursing* 2007; 37(4): 59-63.
285. Heijbel H, Jefferson T. Vaccine Safety-Improving monitoring. *Vaccine* 2001; 19: 2457-2460.

- 
286. De Steffano F. USA Research Group. The Vaccine Safety Datalink project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(%): 403-406.
287. [www.bifap.org](http://www.bifap.org). Consultado 6-7-2007.
288. Glanz JM, McClure DL, Xu S, Hambidge SJ, Lee M et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59: 808-818.
289. Smeeth L, Rodrigues L, Hall AJ, Fomvonne E et al. Evaluation of adverse effects of vaccines: the case control approach. *Vaccine* 2002; 20: 2611-2617.
290. Andrews NJ. Statistical assessment of association between vaccination and rare adverse events post-licensure. *Vaccine* 2002; 20: S49-S53.
291. Plotkin SA. Lessons learned concerning vaccine safety. *Vaccine* 2002; 20: S16-S19.
292. Figueras A, Tato F, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. An algorithm for the design of epidemiologic studies applied to drug surveillance. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 445-448.
293. Carrasco-Garrido P, Gallardo-Pino C, Jiménez-García R, Tapias MA et al. Incidence of adverse reactions to vaccines in a paediatric population. *Clin Drug Invest* 2004; 24(8): 457-463.
294. Anónimo. Manual de codificación FEDRA, Servicio Español de Farmacovigilancia. Madrid 1995.
295. Microsoft Office 2000. N° Licencia GCGJ3-GTQG2-FP876-94FBR-D3DX8.
296. Figueras A, Tato F, Taktouche B, Gestal-Otero JJ. An algorithm for the design of epidemiologic studies applied to drug surveillance. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 445-448.
297. Norusis MJ et al. SPSS. Base System para Windows. Versión 10.0. Licencia n° 30101 29563 68110 33563 85522 1063.
298. SAS 4.0. N° de Licencia 12JP4-YRT21-908RT-56PO3-34KVY
299. Dirección General de Salud Pública. Sudirección general de epidemiología promoción y educación para la salud. Datos de distribución de vacunas 1998-2003.
300. Requena J, Fernández Quintana E, Boada JM. Reacciones Adversas. RAM en la infancia. Revisión de datos de FEDRA. Comunicación. III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo 2002.
301. Batalla J, Urbiztondo L, Martínez M, Boldú M, Taberner JL. Incidencia de los efectos adversos asociados con la vacunación sistemática y los programas de vacunación en Cataluña. *Vacunas* 2003; 4: 127-31.
302. Kennedy DL et al. Spontaneous reporting in the United States. En: *Pharmacoepidemiology* 3rd edition. Brian I Strom. Ed Wiley 151-174.

303. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1991; 84: 341-344.
304. Centres for Disease Control and Prevention. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)- United States, 1991-2001. *MMWR* 2003; 52(SS-1): 1-24.
305. Varrichio F, Iskander J, Destefano F, Ball R et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 287-294.
306. Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1994. *The Journal of Pediatrics* 1997; 131(4): 529-535.
307. Jacobson RM. Vaccine safety. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(4): 589-603.
308. Movimiento natural de la población resultados provisionales del 2003. Fuente INE.
309. Bellanti JA, Fishman HJ, Wietzen RL. Adverse reactions to vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 1987; 7: 423-445.
310. Niu NT. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from VAERS. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(9): 771-776.
311. Cruz M, Hierro FR, Ferrer S, Roldan ML. Vacunas. Complicaciones y contraindicaciones. *Jano*, 1981; 489: 40-42.
312. Salleras L. Efectos secundarios de las vacunas. En: *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Masson. Barcelona 1998: 523-530.
313. Van Boxtel CJ, Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. *Neth J Med* 1997; 51(6): 205-212.
314. Autrey-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra Ap, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance of Vaccines. *Arch Pediatr* 2006; 13(2): 175-180.
315. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. Memoria de actividades enero a diciembre 2004 del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid: 1-20.
316. Ortiz A. Notificación de sospechas de reacciones adversas a vacunas en la Comunidad de Madrid, 1983-2001. Memoria para la obtención del grado de licenciado. Madrid 2002.
317. Lawrence G, Menzies R, Burgess M, McIntyre, Wood N, Boyd I et al. Surveillance of adverse events following immunisation: Australia, 2000-2002. *Commun Dis Intell* 2003; 27: 307-323.
318. Duclos P, Koch J, Hardy M, Carter AO, McCarthy and Bureau of Communicable Disease Epidemiology. Adverse events temporally associated with immunizing agents: 1989 reports *Can Med Assoc J* 1991; 145(10): 1269-1269-1273.

319. Fernandes GC, Bastos LA, Sá Carvalho M. Surveillance system of vaccine adverse events and local data análisis – the experience in a middle-sized city in Brazil, 1999-2001. *Vaccine* 2005; 23(17-18): 2349-2359.
320. Bentsi-Enchill A, Ardí M, Koch J, Duclos P. Adverse events temporally associated with vaccines-1992 report. *Canada Communicable Disease Report* 1995; 21-13: 117-128.
321. Dittmann S. Vaccine safety: risk communication – a global perspective. *Vaccine* 2001; 19: 2446-2456.
322. Imagen de rash cutáneo. Disponible en: [www.pediatria.univ.trieste.it](http://www.pediatria.univ.trieste.it). Consultado: 13-08-07.
323. Imagen de linfadenopatía cervical. Disponible en: [www.scielo.org.pe](http://www.scielo.org.pe). Consultado el 13-8-07
324. Vidal I, Salleras L. Vacuna antitetánica. En: Salleras L. Vacunaciones preventivas principios y aplicaciones. Masson. Barcelona 1998: 95-109.
325. Nogareda F, Díaz B. Causas de infranitimación de reacciones adversas a medicamentos en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares. VI Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de Resúmenes 2006: 101.
326. Fritzell B. Detection of adverse events: what are the current sensitivity limits during clinical development?. *Vaccine* 2002; 20: S47-S48.
327. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, VAERS Working Group. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine* 1999; (17): 2908-2917.
328. Rosenthal S, Chen MA. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *American Journal of Public Health* 1995; 85(12): 1706-1709. (320)
329. Braun MM, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics* 2000; 106: 51-60.
330. Delgado A. Controversias en la seguridad de las vacunas. Mitos y realidades. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pedatría. Vacunas en Pedatría 2005. Asociación Española de Pedatría: 827-856.
331. Ovetchekine P. Secondary effects of vaccinations: *Arch Pediatr* 2001; 8(3): 316-320.
332. Jacobson RM, Swan M, Adegbenro A, Wallan PC, Poland GA. Making vaccines more acceptable-methods to prevent and minimize pain and other common adverse events with vaccines. *Vaccine* 2001; 19: 2418-2427.
333. Protocolo d'inmunisation. Government de Québec. Ministère de la Santé et des Services Sociaux, 2ª ed. Quebec, 1992
334. American Academy of Pediatrics. Vaccine safety and contraindications. En: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997: 23-26.

335. Morales-Olivas FJ, Martínez\_Mir, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reaction in children reported by means of yellow card in Spain *Journal of Clinical Epidemiology* 2000; 53: 1076-1080.
336. Amarín MJ, Navarro C, Cuchi T, Bartolomé M. Reacciones adversas en la Comunidad Autónoma de Aragón. Comunicación. III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo 2002.
337. De Abajo F et al. Seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C. Datos Recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia. *Gac Sanit* 1999; 13: 462-467.
338. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular Pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15 to 20 month old children. *Pediatrics* 1997; 100(5): 772-788.
339. Skowronski DM, Remple VP, Macnabb J, Pielak K et al. Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity, and anticipated impact. *Pediatrics* 2003; 112: 453-459.
340. Lloyd JC, Haber P, Mootrey GT, Braun MM et al. Adverse event reporting rates following tetanus-diphtheria and tetanus toxoid vaccinations: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1997. *Vaccine* 2003; 21: 3746-3750.
341. Bartels I, Jüngert J, Lugauer S, Stehr K, Ulrich H. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine* 2001; 19: 3137-3145.
342. Grotto I, Mandel Y, Perros, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines-a review. *Vaccine* 1998; 16(4): 329-334.
343. Halperin SA, Dobson S, McNeill S, Langley JM, Smith B, MacCall-Sani et al. Comparison of the safety and immunogenicity of hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphothionate oligonucleotide and a licensed hepatitis B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2006; 24: 20-26.
344. Aristegui J, Dal-Re R, Díez-Delgado J, Marés J et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600.
345. Music S. Towards universal childhood immunization: why we must and how we might. *Vaccine* 2005; 23: 5474-5477.

346. Laribiere A, Miremont-Salamé G, Reyre H, Abouelfath A et al. Surveillance of adverse effects during a vaccination campaign against meningitis C. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(12): 907-910.
347. Ball R, Braun MM, Mootrey GT and the Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Safety data on meningococcal polysaccharide vaccine from Vaccine Adverse Event Reporting System. *CID* 2001; 32: 1273-1280.
348. Nuorti PJ, Butler JC. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization. *MMWR*; 46(RR-8): 1-24.
349. Vadheim CM, Greenberg DP, Partridge S, Jing Jennie et al. Effectiveness and safety of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (PRP-T) in young infants. *Pediatrics* 1993; 92(2): 272-279.
350. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *NEJM*; 327: 453-457.
351. Jiménez R, Corretger M. Efectos adversos de las vacunas. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones* 2ª Edición. Masson 2003: 655-666.
352. Martínez M, Urbitzondo L, Batalla J. Evaluación del Programa de Reacciones Adversas Asociadas a la Vacunación en Cataluña. En: *Comunicaciones XIV Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas, 2006*. Grupo de Investigación de Vacunas de Madrid: 33-39.
353. Berdasquera D, Cruz G, Suárez CL. La vacunación antecedentes históricos en el mundo. *Rev Cubana Med Gen Integra* 2000; 16(4): 375-378.
354. Galindo B, Galindo MA, Pérez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 1999; 51 (3): 194-200.
355. Pineda V. Vacunas conjugadas. *Pediatría en Atención Primaria* 2005; 2(Suple 4): 65-74.
356. Chabot I, Goetghebeur MM, Grégoire JP. The societal value of universal childhood vaccination. *Vaccine* 2004; 22: 1992-2005.
357. Freed GL, Cowan AE, Clark SJ, Santoli J et al. Use of a new combined vaccine in pediatric practices. *Pediatrics* 2006; 118: 251-257.
358. Boonhoeffer J, Davis, Souza-Brito G, Fisher MC et al. La crisis convulsiva generalizada como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida análisis y presentación de datos. *The Brighton Collaboration* 2003: 1-13. Disponible en: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org). Consultado en: 1-4-04.
359. Heijbel H, Bonhoeffer J, Blumberg D, Braun M et al. El episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. *The Brighton Collaboration* 2003: 1-13. Disponible en: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org). Consultado en: 1-4-04.

360. Bines J, Kohl K, Black S, Chang E et al. La invaginación intestinal aguda en lactantes y niños pequeños como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. The Brighton Collaboration 2003: 1-13. Disponible en: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org). Consultado en: 1-4-04.
361. Vermeer P, Bonhoeffer J, Halparin S, Kempe A et al. El llanto persistente en lactantes y niños pequeños como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. The Brighton Collaboration 2003: 1-13. Disponible en: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org). Consultado en: 1-4-04.
362. Marcy M, Kohl K, Blue M, Connell M, Dagan R et al. La fiebre como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. The Brighton Collaboration 2003: 1-13. Disponible en: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org). Consultado en: 1-4-04.
363. Rothstein E, Kohl K, Ball L; Black S et al. El nódulo en el lugar de inyección como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. The Brighton Collaboration 2003: 1-13. Disponible en: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org). Consultado en: 1-4-04.
364. Hernández A. Vacunación frente a Difteria, Tétanos y Tos ferina. En: De Juanes JR. Recomendaciones en vacunas. ASFORISP 2004: 41-59.
365. Pineda V. Vacunas de uso habitual. Difteria. En. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunas en Pediatría 2005. Asociación Española de Pediatría: 231-237.
366. De Juanes JR, García A. Características de las principales vacunas I En. De Juanes JR. Vacunaciones en el Adulto. Guía y Recomendaciones. ASFORISP 2003: 325-354.
367. Salleras L, Campins M, Martín D, Moraga FA. Vacuna antidiftérica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 107-124.
368. Vidal J, Salleras L. Vacuna antitetánica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 125-138.
369. Wharton M, Vitek CHR. Diphtheria Toxoid. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4ª Ed. Saunders 2004: 211-228.
370. Wassilak SGF, Murphy TV, Roper MH, Orenstein WA. Tetanus toxoid. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4ª Ed. Saunders 2004: 745-782.
371. Van der Wielen M, Van Damme P, Joossens E, Francois G et al. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. Vaccine 2000; 18: 2075-2082.
372. Gil A et al. Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna tétanos difteria (tipo adulto): ensayo clínico en adultos. Med Clin (Barc) 1995; 104: 126-129.

373. Blennow M, Graström M, Strandell A. Adverse reactions after diphtheria-tetanus booster in 10 year old schoolchildren in relation to the type of vaccine given for the primary vaccination. *Vaccine* 1994; 12(5): 427-430.
374. Pineda V. Vacunas combinadas. Difteria, tétanos y tos ferina. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . *Vacunas en Pediatría* 2005. AEP 2005: 497-517.
375. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP et al. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis among adults: use of Tetanus Toxoid, reduced Diphtheria Toxoid and acellular Pertussis vaccine. *MMWR* 2006; 55(RR17): 1-33.
376. Ramsay M, Joce R, Whalley J. Adverse events after school leavers received combined tetanus and low dose diphtheria vaccine. *Commun Dis Rep CDR Rep* 1997; 7(5): 65-67.
377. Ciofi ML, Salmaso S, Cotter B Gallo G et al. Reactogenicity and immunogenicity of adult versus paediatric diphtheria and tetanus booster dose at 6 years of age. *Vaccine* 2002; 20: 74-79.
378. Paradiso PR, Hogerman DA, Madore D, Keyserling H et al. Safety and immunogenicity of a combined Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Haemophilus influenzae Type b vaccine in young infants. *Pediatrics* 1993; 92(6): 827-832.
379. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA et al. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2001; 19: 628-636.
380. Bohlke K, Davis RL, Marcy, Braun MM DeStefano F. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-820.
381. Wentz KR, Markuse EK. Diphtheria-Tetanus-Pertussis vaccine and serious neurological illness: and updated review of the epidemiologic evidence. *Pediatrics* 1991; 87(3): 287-297.
382. Mark A, Carlsson RM, Granström M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents *Vaccine* 1999; 17: 2067-2072.
383. Pineda V. Vacunas de uso habitual. Tétanos. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *Vacunas en Pediatría* 2005. AEP 2005: 238-248.
384. Deacon SP et al. A comparative clinical study of adsorbed tetanus vaccine and adult-type tetanus-diphtheria vaccine. *J Hyg Camb* 1982; 89: 513-519.
385. Macko M B et al. Comparison of morbidity of tetanus toxoid booster with tetanus diphtheria toxoid booster. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 33-35.
386. Zinner G et al. Side effects in tetanus versus diphtheria tetanus vaccination in travelers. En: *Proceeding of the Conference on International Travel Medicine, Zurich, Switzerland, 1988.*
387. Campins M, Morey FA. Vacuna antipertussis. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones* 2ª Edición. Masson 2003: 139-162.

- 
388. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4º Ed. Saunders 2004: 471-528.
389. Stehr K, Cherry JD. A comparative efficacy trial in Germany in which infants received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) vaccine or DT vaccine. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 58-62.
390. Fletcher MA, Saliou P, Ethevenaux C, Plotkin SA. The efficacy of whole cell Pertussis immunisation: collected data on a vaccine produced in France. *Public Health* 2001; 115: 119-129.
391. Pollock TM, Miller E, Mortimer JY, Smith G. Post vaccination symptoms following DTP and DT vaccination. *Dev Biol Stand* 1985; 61: 407-410.
392. Pollock TM, Miller E, Mortimer JY, Smith G. Symptoms after primary immunization with DTP and with DTP vaccine. *Lancet* 1984; 21(2): 146-149.
393. Gale JL, Tapa PB, Wassilak SG, Bobo JK et al. Serious neurological conditions following pertussis immunization: an analysis of endotoxin levels, the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database and literature review. *Pediatr Rehabil* 2002; 5(2): 177-182.
394. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Lasonsky GA, Englund JA et al. Extensive swelling after booster doses of acellular Pertussis-Tetanus-Diphtheria Vaccines. *Pediatrics* 2000; 105: 12-18.
395. Halperin Scott et al. Comparison of a fifth dose of a five component acellular or a whole cell pertussis vaccine in children four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(9): 772-9.
396. Farrinton P et al. A new method for active surveillance of adverse events from DTP and MMR vaccines. *Lancet* 1995; 345: 567-569.
397. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO et al. Randomised controlled trial of two component, three-component, and five-component acellular Pertussis vaccines compared with whole-cell Pertussis vaccine. *The Lancet* 1997; 350: 1569-1577.
398. RT Chen. Safety of acellular pertussis vaccine: Follow up study. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 373-5.
399. Miles M, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberf SS and the VAERS Working Group. Infant immunization with acellular Pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics* 2000; 106: 51-58.
400. Bernsen R, de Jongste JC, van der Wouden JC. Lower risk of atopy disorders in whole cell pertussis-vaccinated children. *Eur Respir J* 2003; 22(6): 962-964.
401. Bajas JM. Vacunas no habituales. Gripe. En: Comité Asesor de Vacunas de la AEP. *Vacunas en Pediatría* 2005. AEP 2005: 422-435.

402. Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB, Lovanowski RA. Influenza vaccine-inactivated. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines 4º Ed.* Saunders 2003: 339-370.
403. Rodríguez-Torres A, Castrodeza I. Vacuna antigripal. En: Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2º Edición.* Masson 2003: 331-362.
404. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza: Part I, vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1994; 43(RR-9): 1-13.
405. McMahon AW, Iskander J, Haber P, Chang S et al. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of report form the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2003. *Pediatrics* 2005; 115: 453-460.
406. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49(RR03): 1-38.
407. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1343-1351.
408. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-893.
409. Gavaert ME et al. Adverse reaction of influenza vaccine in the elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993; 307: 980-988.
410. Margolis KL et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo controlled trial. *JAMA* 1990; 264: 1139-1141.
411. Michel KL et al. Side effects associated with influenza vaccination in adults: a randomized, placebo controlled trial. *Arch Inter Med* 1996; 156: 1546-1550.
412. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004; 171(10): 1213-1222.
413. Allsup SJ, Gosney Margot, Regan M, Haycox A, Fear S, Johnstone CW. Side effects of influenza vaccination in healthy older people: a randomised single-blind placebo-controlled trial. *Gerontology* 2001; 47: 311-314.
414. Donalísio MR, Ramalheira RM, Cordeiro R. Eventos adversos após vacinação contra influenza em idosos, Distrito de Campiñas, SP, 2000. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 36(4): 467-471.
415. Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW. Reactogenicity an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine* 2006; 24: 2395-2402.
416. Allsup S, Gosney M, Haycox A, Regan M. Cost-benefit evaluation of routine influenza immunization in people 65-74 years of age. *Health Technology Assesment* 2003; 7(24): 1-75.

417. De Juanes JR, garcia A. Características de las principales vacunas. En: De JuanesJR. Vacunaciones en el adulto. Guía y Recomendaciones ASFORISP 2003: 325-354.
418. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day to day reactogenicity and the healthy vaccine effect of Measles-Mumps-Rubella vaccination. *Pediatrics* 2000; 106: 62-68.
419. Rodrigo C. Sarampión, rubéola y parotiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 518-523.
420. Jonville-Béra AP, Autret E, Galy Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance Centres and Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(1): 44-48.
421. Kuczyk MA, Denill J Thon WF, Djamilian M, Truss M et al. Orchitis following mumps vaccination in an adult. *Urol Int* 1994; 53(3): 179-180.
422. Khalil MK, Al-Mazrou YY, Al-Ghamdi YS, Tumsah S et al. Effect of gender on reporting of MMR adverse events in Saudi Arabia. *East Mediterr Health J* 2003; 9(1-2): 152-158.
423. Garcés M, Vázquez J. Vacunas de uso habitual. Meningococo. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 308-325.
424. Domínguez A, Pratas G, Salleras L. Vacuna antimeningocócica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 421-464.
425. Gronoff DM, Feavers JM, Borrow V. Meningococcal vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4ª Ed. Masson 2003: 959-988.
426. Buttery JP, Maxon ER. Designing meningitis vaccines. *J R Collage Physicians* 2000; 34: 163-167.
427. Andrews N, Stowe J, Miller E, Taylor B et al. Post-licensure safety of the meningococcal group C conjugate vaccine. *Human Vaccines* 2007; 3(2): 59-63.
428. Díez-Domingo J, López R, Garcés MD, Ballester A, Graullera et al. Efectos adversos tras la vacunación con dos vacunas de polisacárido de meningococo C conjugado con CRM<sub>197</sub>, en niños de 1 a 6 años de edad. Ensayo clínico controlado. *Vacunas* 2002; 3: 141-144.
429. Lakshman R, Jones I, Walker D, McMurtrie K et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child* 2001; 85: 391-397.
430. Giménez F. Vacunas de uso habitual. Virus de la hepatitis B. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 279-295.
431. Mast E, Mahoney F, Kone MA, Margaes HS. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines 4ª Ed. Masson 2003: 299-338.

432. Bajos JM, Bruguera M. Vacuna antihepatitis B. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Edición. Masson 2003: 281-394.
433. Advisory Committee of Immunization Practices. Update: Vaccine side effects, adverse reactions and precautions recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996; 45(RR12): 1-35.
434. Niu M, Davis D, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 771-776.
435. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de Vacunaciones Recomendado. Aprobado por el Consejo Interterritorial el 2 de marzo de 2005. Disponible en: [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es). Consultado el: 6-7-2007.
436. Sutter RW, Kev OM, Cochi SL. Poliovirus vaccine-live. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccine 4º ed. Masson 2003: 651-706.
437. Domínguez A, Pumarola R, Salleras L. Vacuna antipoliomielítica. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones 2ª Ed. Masson 2003: 191-216.
438. Wattigney WA, Mootrey GT, Braun MM, Chen RT. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule on inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Pediatrics* 2001; 107: 83-91.
439. Asensi F, Peltola H. Enfermedad por Haemophilus influenzae tipo b. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 296-307.
440. Mengon JD, Ward J. Haemophilus influenzae vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccine 4º ed. Masson 2003: 229-268.
441. Domínguez A, Prats G. Vacuna anti Haemophilus influenzae tipo b. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª Ed. Masson 2003: 163-190.
442. Obonyo CA, Lau J. Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 90-97.
443. Viceps D, Jonhson CL, Phipps DC, Popejoy LA et al. Safety and immunologic response to Haemophilus influenzae type b oligosaccharide-CRM 197 conjugate vaccine in 1 to 6 month old infants. *Pediatrics* 1990; 85(3): 331-337.
444. Kurkkka S, Käyhty H, Saarinen L, Rönnerberg PR et al. Comparison of five different vaccination schedules with Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoide conjugate vaccine. *The Journal of Pediatrics* ; 128(4): 524-530.
445. Schmitt HJ, Zepp F, Müschenborn S, Sümenicht G, Schind A et al. Immunogenicity and reactogenicity of a Haemophilus influenzae type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and

- acelular Pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 208-214.
446. Kanna G, Yurdakok K, Ceyham M, Ozmert E et al. Immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide tetanus conjugate vaccine (PRP-T) presented in a dual-chamber syringe with DTP. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(6): 676-680.
447. Lottenbach KR, Granoff DM, Baremkamp SJ, Powers DC, Kennedy D et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide or conjugate vaccines in an elderly adult population. *JAGS* 2004: 1883-1887.
448. Kantor E, Luxenberg JS, Lucas AH, Granoff DM et al. Phase I study of the immunogenicity and safety of conjugated Haemophilus influenzae type b vaccines in the elderly. *Vaccine* 1997; 15(2): 129-132.
449. Richie E, Punjabi NH, Harjanto SJ, Wangsasaputral F, Sukandar M et al. Safety and immunogenicity of combined diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell and acellular)-Haemophilus influenzae b conjugate vaccines administered to Indonesian children. *Vaccine* 1999; 17: 1384-1393.
450. Ounjabi NH, Richie EL, Simanjuntal CH, Harjanto SJ et al. Immunogenicity and safety of four different doses of Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugated vaccine, combined with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP-Hib), in Indonesian infants. *Vaccine* 2006; 24: 1776-1785.
451. Lee CY, Thupphawong J, Huang LM, Lee PI et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999; 103: 25-30.
452. Costa SA, Azevedo T, Homma A. Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2,4, and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003; 36(3): 321-330.
453. Diez-Domingo J, Albert A, Valdivieso C, Ballester A et al. Adverse events after polysaccharide meningococcal A&C vaccine. *Scan J Infect Dis* 1998; 30(6): 636-638.
454. Roberts J, Bryett KA. Incidence of reactions to meningococcal A&C vaccine among U.K. schoolchildren. *Public Health*. 1988; 102(5): 471-6.
455. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, Kennedy DJ, Belshe RB et al. Safety and immunogenicity of Meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infection and immunity* 1994; 62(8): 3391-3395.
456. Mausar O, Pillaus PI. Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990-5. *N Z Med J* 1997; 110(1048): 270-272.

457. Rehilam M. Reaction to tetanus toxoide. *J Irish Med Assoc* 1969; 62: 430-432.
458. White WG, Barnes GM, Barker E et al. Reaction to tetanus toxoide. *J Hyg (Comb)* 1973; 71: 283-297.
459. Bel F et al. Combined diphtheria, tetanus, Pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccines for primary immunization. *Arch Dis Child*. 1996 Oct; 75(4): 298-303.
460. Armir J et al. Immunogenicity and safety of a liquid combination of DTP-PRP-T vs lyophilized PRP-T reconstituted with DTP. *Vaccine* 1997; 15(2): 149-54.
461. Paradiso PR et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, Pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine in young infants. *Paediatrics*; 1997; 92(6): 827-32.
462. Watenberg N, Degan R, Arbelli Y, Belmaker J, Marag A, Hesel L et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus type b tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with DTP vaccine in young infants, *Paediatr Infect Dis J* 1991; 10: 758-763.
463. Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, Ludington SL, Wollan PC et al. Making vaccines more acceptable – methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine* 2001; 19: 2418-2427.
464. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of Hypotonic-Hyporesponsive episodes presenting to Hospital Emergency Departments since switching to Acellular Pertussis Vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003; 112: 348-353.
465. Diggle L, Deeks JJ, Pollard AJ. Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 10: 1-7.
466. Ovetchkine P. Secondary effects of vaccinations. *Arch Pediatr* 2001; 8(3): 316-320.
467. Maraga FA. Vacunas anti-Haemophilus influenzae tipo b- *Arch Pediatr* 1995; 46: 232-241.
468. Bable FE, Lewena S, Brown L. Vaccination-related adverse events. *Pediatric Emergency Care* 2006; 22(7): 514-522.
469. Patja A et al. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during 14 years prospective follow up. *Pediatr Infect Dis J*. 2000. Dec; 19(12): 1127-34.
470. Llorens J. Profilaxis antiinfecciosa. Vacunaciones. En: Cruz M. *Tratado de pediatría*. 7ª ed. Barcelona: España 1993; 436-449.
471. Stetler HC. Adverse events following immunization with DTP vaccine. *Dev Biol Stand* 1985; 61: 411-426.
472. Lang SS. Longitudinal study of adverse reactions following DTP vaccine in infancy. *Paediatrics* 1990; 85(3): 297-302.
473. US Preventive Task Force. Guidelines for Clinical Preventive Services (Second Edition). Section III. Immunizations and Chemoprophylaxis Childhood Immunization. 1996.

- 
474. Cumberland NS et al. Typhoid Fever. A less reactogenic vaccine. *J Intern Med Res* 1992; 20: 247-253.
475. Mekalonus JJ et al. Live cholera vaccines. Perspectives on their construction and safety. *Bull Inst Pasteur* 1995; 93; 255-262.
476. ACP Task Force on Adult Immunization, 2ª ED. Philadelphia. American Collage of Phisicians 1990.
477. American Academy of Pediatrics. Acellular Pertussis Vaccine. Recommendations for the use in Infants and Children. *Paediatrc* 1997; 99; 282-288.
478. Guris D et al. Pertussis vaccination uses of acellular Pertussis vaccines among infants and young children. *MMWR*. 1998; 467: 1-12.
479. Starke JR. Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis*. 1999; 2: 153-158.
480. Edsall G, Elliot MW, Peebles TC, Levine L, Elore MC. Excessive use of tetanus toxoid booster. *JAMA* 1997; 202: 17-19.
481. Trollfors B, Taranger J, Lagengard et al. A placebo-controlled of a pertussis-toxoid vaccine. *N Eng J Med*. 1995; 333: 1045-1050.
482. Schmitt-Crohé S, Stehr K, Cherry JA et al and the Pertussis Vaccine Study Group. Minor Adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular Pertussis component DTP (DTPa) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 113-118.
483. Uberall MA. Severe adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular Pertussis component DTP (DTPa) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 83-89.
484. Protocolo d'inmunisation. Government de Québec. Ministère de la Santé et des Services Sociaux, 2ª ed. Quebec, 1992.
485. Picazo JJ. Vacuna de la Hepatitis B. En: Guía Práctica de Vacunaciones. Disponible en: [www.vacunas.net](http://www.vacunas.net). Consultado el: 15-7-2006.
486. Hoja de evaluación de Medicamentos de Castilla La Mancha. SESCAM 2005. Volumen 6(2): 1-10.
487. Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control. Adverse events temporally associated with vaccines-1992 report. *Canada Communicable Disease Report* 1995; 21-13: 117-128.
488. Roberts RJ, Sandifer QD, Evans MR, Nolan-Farnel FZ, Davis PM. Reasons for non-uptake of measles, mumps, and rubella catch up immunization on a measles epidemic and side effects of the vaccine. *BMJ* 1995; 310(6995): 1629-1632.

- 
489. Freeman TR, Stewart MA, Turner L. Illness after measles-mumps-rubella vaccination. *CMAJ* 1993; 49(11): 1669-1674.
490. Organización Mundial de la Salud. Información Suplementaria sobre seguridad en vacunas. Parte 2: Tasas basales de incidentes adversos consecutivos a la vacunación. OMS 2000; 1-100. Disponible en: [www.Who/vaccines\\_int](http://www.Who/vaccines_int). Consultado 1-8-2007
491. Moreno MC et al. Reacciones adversas producidas por vacunas infantiles. *Alergol Immunol Clin* 2005; 20: 51-63.
492. Oyagüez J, González A. Evaluación de la eficacia y seguridad de las vacunas. En: De Juanes JR. Vacunaciones en el adulto. Guía y recomendaciones. ASFORISP 2003: 313-324.
493. Vacuna neumocócica. Disponible en: [www.fisterra.com/vacuna/neumococia.asp](http://www.fisterra.com/vacuna/neumococia.asp). Consultado 6-6-2005.
494. Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Current Allergy Reports* 2001; 1: 11-17.
495. Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf.* 2003 May;2(3):225-31
496. Duclos P. Adverse events after hepatitis B vaccination. *CMAJ.* 1992 Oct 1;147(7):1023-6
497. Eserverri JL, Ranea S, Marin A. Adverse reactions to vaccines. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31(3); 125-138.
498. Stojanov S, Liese JG, Bendjerana H, Harzer E et al. Immunogenicity and safety of a trivalent tetanus low dose diphtheria, inactivated poliomyelitis booster compared with a standard tetanus, low dose diphtheria booster at six to nine years of age. Munich Vaccine Safety Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(6): 16-21.
499. Peter G En: Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997; 26-36.
500. Lapatsanis P, Lapatsanis D. Pertussis vaccine and infantile spasms. *Vaccine* 2007; 25(3): 404-405.
501. Livengood JR et al. Family history of convulsions in use of pertussis vaccine. *Journal of Pediatrics* 1989; 111: 527-531.
502. Committee of Infectious Diseases. The relationship between pertussis vaccine and central nervous system sequelae: containing assessment. *Pediatrics* 1996; 97(2): 279-281.
503. Salleras L. La seguridad de las vacunas. *Vacunas* 2003; 4: 18-21.
504. Bernard M et al. Reacciones adversas con diferentes tipos de vacuna antigripal. *Med Clin* 1996; 106: 11-14.
505. Pichichero ME et al. Defining the key parameters for comparing reactions among acellular and the whole-cell Pertussis vaccines. *Paediatrics* 1995; 96: 588-92.

- 
506. Laksman R, Jones J, Walker D, McNutrie K et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child* 2001; 85(5): 391-397.
507. De Oliveira LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralyses in Brazil. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29: 757-763.
508. Ficha técnica de Meningitec®. Farmacovigilancia e información terapéutica canaria. Disponible en: [www.Fitec.all.es/docs/17Jul.00.htm](http://www.Fitec.all.es/docs/17Jul.00.htm). Consultado el 30-8-07.
509. Vidou E, Saliou P. Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine. *Sante* 1998; 8(5): 361-368.
510. Ruggeberg J, Heath PT. Safety and efficacy of meningococcal group C conjugate vaccines. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(1): 7-19.
511. Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis and pertussis vaccination. *Neuropediatrics* 1990; 21(4): 171-176.
512. Diccionario Mosby Pocket de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. Cuarta Edición 2004.
513. Programa de Actualización de Vacunas. Módulo 2. Disponible en: [www.aeped.es](http://www.aeped.es). Consultado en 1-8-2006.
514. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología. Disponible en: [www.cdf.sld.cu/formulario/inmunologicos.htm](http://www.cdf.sld.cu/formulario/inmunologicos.htm). Consultado el 30-8-07.
515. Bable FE, Lewere S, Brown L. Vaccination-related adverse events. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22(7): 514-519.
516. Bagheri H, Gary M, Montastruc JL. Meningococcal sergroup C vaccine: a pharmacovigilance point of view. *Therapie* 2005; 60(3): 287-294.
517. Godoy P. Más vacunas, nuevas necesidades. *Vacunas* 2001; 2: 49-51.
518. Montastruc JL; Lapeyre-Mestre M, Baygheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16(5): 343-346 (562)
519. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Estan L et al. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admisión to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Sep;42(3):319-24.
520. Moreno-Pérez D, García Martín FJ, Corretger JM. Urgencias asociadas con la administración de vacunas en niños. *Vacunas* 2003; 4: 138-145.
521. Nakayama T, Onada. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25: 570-576.
522. Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Current Allergy Reports* 2001; 1: 11-17.

- 
523. Soler-Escoda JR, Eiró R. Inmunoterapia en patología alérgica médica. *Pediatr Integral* 2005 IX(8): 575-590.
524. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines. A review of adverse events. *Drug Safety* 1998; 19: 435-454.
525. Strebel PM, Jon-Nedelcu N, Baughman AL, Sutter RW, Cochi SL. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine—a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *New Engl J Med* 1995; 332: 500-506.
526. Anonymous. Intussusceptions among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998-1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 27: 577-81.
527. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): US Rotavirus vaccine. CDC. Media Relations, October 22, 1999.
528. Angel JB, Walpita P, Lerch RA, Sidhu MS, Masurekar M, DeLellis RA, Noble JT, Snyderman DR, Udem SA. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann Intern Med* 1998; 129: 104-109.
529. Makela A, Nuort JP, Peltola H. Neurologic disorders after MMR vaccination. *Paediatric* 2002; 110(5): 957-63.
530. Champion EW. Suspicions about the safety of vaccines. *N Eng J Med* 2002; 347(19): 1474-5.
531. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R et al. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993; 39: 345-53.
532. Ekbon A, Wakefield AJ, Zack M et al. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet* 1994; 344: 508-10.
533. Kinnuner E, Junttila O, Haukka J, Havi T. Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 69-73.
534. Oliver JM, Castillo C, Castro RG, de Quadros CA. Epidemiologic study of Guillain-Barré syndrome in children <15 years of age in Latin America. *J Infect Dis* 1997; 175 (Suppl. 1): 160-4.
535. Llácer A, Fernández-Cuenca R, Pérez B. Evolución de la mortalidad infantil en España en los últimos 20 años (I). *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004; 12(23): 257-265.
536. Silver LE, Varricchio FE, Ellenberg SS, Krueger CL, Wise RP et al. Pediatrics deaths reported after vaccination. The utility of information obtained from parents. *Am J Prev Med* 2002; 22(3): 170-176.
537. Vennemann MMT, Butterfa-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007; 25: 336-340.
538. Silvers LE, Ellenberg SS, Wise RP, Varricchio FE et al. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990-1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(4): 279-285.

539. Yacer A, Fernández-Cuenca R, Pérez B. Evolución de la Mortalidad Infantil en España en los últimos veinte años (II). *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004; 12(24): 269-280.
540. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J et al. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 832-835.
541. Sparks L. Taking the "Ouch" out of injections for children: using distraction to decrease pain. *The American Journal of Maternal/Child Nursing* 2001; 26(2): 72-78.
542. Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris-Llado J and the French Reference Centers for SIDS. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status – a case control study. *Br J Clin Pharmacol*; 51: 271-276.
543. Cooper WO, Boyce TG, Wright PF, Griffin MR. Do childhood vaccines have non-specific effects on mortality? *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81(11): 821-826.
544. Howson CP, Fineberg V. The ricochet bullets: summary of the Institute of Medicine Report, adverse effects of pertussis and rubella vaccines. *Pediatrics* 1992; 89(2): 318-323.
545. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio de Farmacología Clínica. *Boletín de Información Terapéutica. Anticoagulación oral. Volumen 1 nº 9. Interacción descrita.*
546. Borrás-Blasco J, Girona F, Navarro-Ruiz A, Matarredona J et al. Acenocumarol-induced Henoch-Schölein purpura. *Ann Pharmacother* 2004; 38(2): 261-264.
547. Díez F et al. Antiretrovirales en la infección por el VIH: Guía Práctica. *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas* 2003: 403-411.
548. Corretger JM, Aristegu J, Hernández T. Las recientes imputaciones a las vacunas: interpretación actual. *Vacunas, investigación y práctica* 2004; 5: 87-91.
549. Glezen WP. Asthma, influenza and vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(6): 1199-1206.
550. Meuzil KM. The safety of influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001; 345(21): 1529-1536.
551. Bueving HJ, Bensen RM, de Jonste JC, Van Suijleken-Smith LW et al. Does influenza vaccination exacerbate asthma in children? *Vaccine* 2004; 23(1): 91-96.
552. Reid DM et al. A double blind placebo controlled study of effect of influenza vaccination in airway responsiveness in asthma. *Respiratory Medicine* 1998; 92(8): 1010-1011.
553. Taylor B et al. Measles, mumps and rubella vaccination and bowel problems and developmental regression in children with autism population study. *Br Med J*; 324: 393-396.
554. Madson KM et al. A population based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*; 347: 1477-1482.

- 
555. De Stephano A et al. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school matches control subjects: a population based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2000; 113: 259-266.
556. Smeeth L et al. MMR vaccination a pervasive development disorders a case control study. *Lancet* 1997; 364: 963-969.
557. Wakefield AJ, March SH, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorders in children. *Lancet* 1998; 351: 341-367.
558. Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assesment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 199 through 2000 in the United Status. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27(4): 401-413.
559. Karvonen M, Cepoutis D et al. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccine. *Brit M J* 1999; 318: 1169-1172.
560. Clessen J, Clessen D. Association between type diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccine. *Brit M J* 1999; 319: 1113.
561. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science* 1998; 281: 630-631.
562. Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345(14)1042-1053.
563. Touze E, Gout O et al. Premier épisode de d'emy'el imunisation de sisteme nerveux central et vaccination contre l'hepatitis B; etude cos-témois pilate. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156:242-246.
564. Tourbah A, Gout O. Encephalitis after hepatitis B: recurrent disseminated encephalitis or MS. *Neurology* 1999; 53: 1184-1190.
565. Stukenboon MCJM, Aenhaim L et al. Vaccinations demuelinization and Multiple Sclerosis Study (VDAMS) a population study in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999; 8 (Suppl): 170-171.
566. Zipp F et al. No increase in demyellinatory diseases alter hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5: 964-965.
567. Sadoknick AD, Scheife SW. School based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-550.
568. Ascherio A, Zhong SM et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-332.
569. Raggenberg J, Heath PT. Safety and efficacy of meningococcal group C conjugate vaccines. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(1): 7-19.
570. Duclos P, McCarthy R, Koch J, Carter AO et al. Adverse events temporally associated with immunizing agents: 1988 report. *Can Med Assoc J* 1991; 144(3): 325-329.
571. Calendario vacunal 2007. Disponible en: [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es). Consultado 8-8-2006.
572. Calendario vacunal 2007. Disponible en: [www.vacunas.org](http://www.vacunas.org). Consultado 4-8-2006.

573. Instituto Nacional de Estadística. Datos del Censo 1991.
574. Centro Nacional de Epidemiología. Cobertura vacunal 1996. Boletín Epidemiológico Semanal 1997; 5(5): 37-44.
575. Centro Nacional de Epidemiología. Cobertura vacunal 1997. Boletín Epidemiológico Semanal 1998; 6(21): 197-208.
576. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system, 2005 global summary. WHO/IVB/2005: 1-301.
577. World Health Organization. Immunization summary 2006: 1-195.
578. Mayo E, Hernández V, Sierra MJ, Pachón del Amo I. Evolución de las coberturas vacunales antigripales entre 1993-2001 en España. Análisis por Comunidades Autónomas. Rev Esp Salud Pública 2004; 78: 481-492.
579. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatorio y Sistemas de Información Microbiológica. España. Año 2004. Boletín Epidemiológico Nacional 2005; 13(10): 109-120.
580. Centro Nacional Epidemiológica. Comentario Epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatorio Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2003. Boletín Epidemiológico Nacional 2004; 12(10): 101-112.
581. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2002. Boletín Epidemiológico Semanal 2003; 11(14): 157-168.
582. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2001. Boletín Epidemiológico Semanal 2002; 10(6): 49-55.
583. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2000. Boletín Epidemiológico Semana 2001; 89(10); 101-106.
584. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 1999. Boletín Epidemiológico Semanal 2000; 8(1); 1-6.
585. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistemas de Información Microbiológica. España. Año 1998. Boletín Epidemiológico Semanal 1999; 7(1): 1-6.
586. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistemas de Información Microbiológica. España. Año 1998. Boletín Epidemiológico Semanal 1997. Boletín Epidemiológico Semanal 1998; 6(1): 1-12.

587. Pineda V. Vacunas de uso habitual. Tos Ferina. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 249-255.
588. Bernaola E. Vacunas de uso habitual. Poliomieltis. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 256-278.
589. Toscano CM. Vacunas de uso habitual. Sarampión. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 326-338.
590. Rodrigo C. Vacunas de uso habitual . Rubéola. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 339-344.
591. Rodrigo C. Vacunas de uso habitual. Parotiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 345-350.
592. Gómez JA. Vacunas de uso habitual. Varicela. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 351-368.
593. De Juan A. Vacunas de uso habitual. Enfermedad neumocócica. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 369-384.
594. Rodrigo C. Sarampión, rubéola y portiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría . Vacunas en Pediatría 2005. AEP 2005: 518-523.

## ***VIII. GLOSARIO***

## VIII. GLOSARIO

- **AADV:** *Acontecimientos Adversos detectados Después de la Vacunación*
- **ADRAC:** *Adverse Drug Reactions Advisory Committee*
- **AEM:** *Agencia Española del Medicamento*
- **AEP:** *Asociación Española de Pediatría*
- **CAFV:** *Centro Autonómico de Farmacovigilancia*
- **CAM:** *Comunidad Autónoma de Madrid*
- **CC.AA:** *Comunidades Autónomas*
- **CDC:** *Centres for Disease Control and Prevention*
- **CNFV:** *Comisión Nacional de Farmacovigilancia*
- **CV:** *Cardiovascular*
- **DT:** *Vacuna Difteria Tétanos*
- **DTP:** *Vacuna Difteria Tétanos Pertussis*
- **DTPa:** *Vacuna Difteria Tétanos Pertussis acelular*
- **DTPc:** *Vacuna Difteria Tétanos Pertussis celular*
- **EHH:** *Episodios de Hipotonía e Hiporeactividad*
- **EMA:** *Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos*
- **ESPE:** *Base de Datos de Productos Sanitarios*
- **EUSAFEVAC Program:** *European Research Programme for Improved Vaccine Surveillance*
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **FEDRA:** *Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas*
- **Hib:** *Haemophilus influenzae tipo b*
- **High Level Term:** *Término genérico*
- **IMPACT:** *Immunization Monitoring Program Active (IMPACT)*
- **MeC/MC:** *Vacuna de la Meningitis C*
- **MEDRA:** *Medical Dictionary for Regulatory Activities*
- **NPB:** *Neuritis Plexo Braquial*
- **NPHI:** *National Public Health Institute*
- **NVICP:** *National Vaccine Injury Compensation Program*
- **OMS:** *Organización Mundial de la Salud*
- **PACTIV:** *Diccionario de Principios Activos*
- **PAI:** *Programa Actualizado de Inmunizaciones*
- **PAV:** *Parálisis Asociada a la Vacunación*
- **PSP:** *Passive Surveillance Programs*

- 
- **RA:** *Reacción Adversa*
  - **RAM:** *Reacción Adversa a Medicamentos*
  - **SEFV:** *Servicio Español de Farmacovigilancia*
  - **SME:** *Sistema Músculo Esquelético*
  - **SNA:** *Sistema Nervioso Autónomo*
  - **SNC:** *Sistema Nervioso Central*
  - **SNP:** *Sistema Nervioso Periférico*
  - **Td:** *Vacuna Difteria Tétanos adultos*
  - **T.V:** *Triple Virica*
  - **UE:** *Unión Europea*
  - **Vacuna BCG:** *Vacuna de la Tuberculosis*
  - **VAERS:** *Vaccine Adverse Events Reporting System*
  - **VHB/HB:** *Vacuna de la Hepatitis B*
  - **VPI:** *Vacuna Polio Inactivada*
  - **VPO:** *Vacuna Polio Oral*
  - **VRS:** *Virus Respiratorio Sincitial*
  - **VSD:** *Vaccine Safety Datalink*
  - **WHO-ART:** *World Health Organization-Adverse Reactions Terminology*
  - **WZ:** *Vacuna de la Varicela*

## ***IX. ÍNDICE DE TABLAS***

## IX. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Número de Tablas	Nombre de las Tablas	Páginas
Tabla 1	Desarrollo de vacuna a partir de las década de los 50	8
Tabla 2	Fechas de desarrollo de algunas vacunas combinadas	9
Tabla 3	Hitos de la vacunología	10
Tabla 4	Vacunas de investigación y desarrollo	12
Tabla 5	Calendario vacunal propuesto para el siglo XXI	12
Tabla 6	Clasificación microbiológica de las vacunas comercializadas	14
Tabla 7	Características diferenciales de las vacuna vivas, inactivadas y génicas	15
Tabla 8	Tecnologías clásicas de producción de vacunas	16
Tabla 9	Tecnologías modernas de producción de vacunas	17
Tabla 10	Características de las vacunas comercializadas y en fase de investigación	17
Tabla 11	Vacunas sistemáticas y optativas en España	18
Tabla 12	Relación de las vacunas parenterales	19
Tabla 13	Ventajas y desventajas potenciales de las vacunas combinadas	20
Tabla 14	Características de una vacuna ideal	22
Tabla 15	Definición de Reacción Adversa a Medicamentos	23
Tabla 16	Mecanismos asociados a la producción de AADV	24
Tabla 17	Clasificación de AADV	25
Tabla 18	Frecuencia de las principales RA locales y sistémicas frecuentes asociadas a vacunas	26
Tabla 19	Reacciones Adversas graves poco frecuentes asociadas a vacunas	27
Tabla 20	Falsos problemas de seguridad relacionados con la administración de vacunas	28
Tabla 21	Calendario Vacunal Español 1975. Dirección General de Sanidad	29
Tabla 22	Cronología de la introducción de vacunas en España	30
Tabla 23	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud Calendario de Vacunaciones Recomendado 2007	30
Tabla 24	Criterios de introducción de una vacuna	31
Tabla 25	Modificaciones previsibles en futuros calendarios vacunales	33
Tabla 26	Algunas organizaciones antivacunación	36
Tabla 27	Principales argumentos empleados por los grupos antivacunación	38
Tabla 28	Tamaños de muestra necesarios para detección de al menos 1 AADV con diferentes incidencias	39
Tabla 29	Principales hitos de la Farmacovigilancia española. Fecha de inicio de actividades de los diferentes Centros Regionales del SEFV	42
Tabla 30	Ejemplos de Sistemas de Farmacovigilancia establecidos en diferentes Países	44
Tabla 31	Ventajas y desventajas de los distintos métodos de control de seguridad de vacunas	46
Tabla 32	Conclusiones sobre seguridad vacunal	47
Tabla 33	Organización de reacciones adversas (código de WHO-ART)	54
Tabla 34	Claves para la identificación de los centros donde se tramita la notificación	58

Número de Tablas	Nombre de las Tablas	Páginas
Tabla 35	Peso específico de cada una de las categorías que intervienen en el calculo de Probabilidad	64
Tabla 36	Codificación de las variables del Fichero Reacciones	66
Tabla 37	Codificación del fichero Fármacos	67
Tabla 38	Codificación de las variables del Fichero Notificación	67
Tabla 39	Centros que tramitaron la notificación de AADV (1983-2003)	70
Tabla 40	Distribución de las notificaciones según los distintos grupos de edad (1983-2003)	73
Tabla 41	Relación sexo/edad de los pacientes incluidos en las notificaciones de AADV	74
Tabla 42	Origen asistencial de los profesionales notificadores al SEFV	75
Tabla 43	Tratamiento de los AADV detectados	77
Tabla 44	Distribución de notificaciones según el número de AADV que contienen (1983-2003)	79
Tabla 45	Clasificación anatómica de los AADV de FEDRA en España (1983-2003)	80
Tabla 46	Distribución de AADV en los diferentes grupos de edad (1983-2003)	81
Tabla 47	Distribución de los AADV en el grupo de edad < 2 meses (1983-2003)	81
Tabla 48	Distribución de los AADV en el grupo de edad 2-3 meses (1983-2003)	82
Tabla 49	Distribución de los AADV en el grupo de edad 4-5 meses (1983-2003)	82
Tabla 50	Distribución de los AADV en el grupo de edad 6-14 meses (1983-2003)	83
Tabla 51	Distribución de los AADV en el grupo de edad 15-17 meses (1983-2003)	83
Tabla 52	Distribución de los AADV en el grupo de edad 18-47 meses (1983-2003)	84
Tabla 53	Distribución de los AADV en el grupo de edad 4-10 años (1983-2003)	84
Tabla 54	Distribución de los AADV en el grupo de edad 11-14 años (1983-2003)	85
Tabla 55	Distribución de los AADV en el grupo de edad 15-19 años (1983-2003)	85
Tabla 56	Distribución de los AADV en el grupo de edad 20-25 años (1983-2003)	86
Tabla 57	Distribución de los AADV en el grupo de edad 26-65 años (1983-2003)	86
Tabla 58	Distribución de los AADV en el grupo de edad > 65 años (1983-2003)	87
Tabla 59	AADV notificados en hombres periodo (1983-2003)	88
Tabla 60	AADV notificados en mujeres periodo (1983-2003)	89
Tabla 61	AADV en cada grupo de edad y sexo (1983-2003)	90
Tabla 62	Distribución de notificaciones según el número de vacunas que contienen (1983-2003)	92
Tabla 63	Frecuencia de notificación de los distintos tipos de vacunas. Distribución según edad	92
Tabla 64	AADV asociadas con mayor frecuencia con la administración de vacuna DT/Td	93
Tabla 65	Casos de artritis asociados a la administración de la vacuna DT/Td	94
Tabla 66	AADV asociadas con mayor frecuencia con la administración de vacuna del Tétanos	94
Tabla 67	Problemas de seguridad asociados en los últimos años a la vacuna del Tétanos	95
Tabla 68	AADV asociados a la administración de la vacuna DTP	95
Tabla 69	Casos de encefalopatía asociados a la administración de la vacuna DTP	95
Tabla 70	Casos de muerte súbita asociados a la administración de la vacuna DTP	96
Tabla 71	Casos de autismo asociados a la administración de la vacuna DTP	96
Tabla 72	AADV asociados a la administración de la vacuna de la Gripe	97
Tabla 73	Casos de asma asociados a la administración de la vacuna de la Gripe	97

Número de Tablas	Nombre de las Tablas	Páginas
Tabla 74	AADV asociados a la administración de la vacuna Triple Virica	97
Tabla 75	Casos de artritis a asociados a la administración de la vacuna Triple Virica	98
Tabla 76	Casos de encefalopatía a asociados a la administración de la vacuna Triple Virica	98
Tabla 77	Casos de autismo asociados a la vacuna Triple Virica	98
Tabla 78	AADV asociados a la administración de la vacuna de la meningitis C	99
Tabla 79	Casos de encefalopatía asociados a la administración de la vacuna de la meningitis C	99
Tabla 80	Casos de muerte súbita asociados a la administración de la vacuna Triple Virica	100
Tabla 81	AADV asociados a la administración de la vacuna de la Hepatitis B	100
Tabla 82	Problemas de seguridad asociados en los últimos años a la vacuna de la Hepatitis B	101
Tabla 83	AADV asociados a la administración de la vacuna de la Poliomieltis	101
Tabla 84	AADV asociados a la administración de la vacuna frente Hib	102
Tabla 85	Problemas de seguridad asociados en los últimos años a la vacuna frente a Hib	102
Tabla 86	AADV asociados a la administración de la vacuna Hib+DTP	103
Tabla 87	Casos de encefalopatía asociados a la administración de la vacuna Hib+DTP	103
Tabla 88	Casos de muerte súbita del lactante asociados a la vacuna Hib+DTP	103
Tabla 89	AADV asociados a la administración de la vacuna Hepatitis B+DTP	104
Tabla 90	AADV asociados a la administración de la vacuna Meningitis A+C	104
Tabla 91	AADV más frecuentes según órganos o sistemas implicados	105
Tabla 92	Principales vacunas implicadas en la producción de reacciones en el lugar de aplicación	106
Tabla 93	Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos generales	109
Tabla 94	Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos de piel y anejos	112-113
Tabla 95	Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos del SNC y SNP	114
Tabla 96	Principales vacunas implicadas en la producción de alteraciones gastrointestinales	115
Tabla 97	Principales vacunas implicadas en la producción de alteraciones del SME	116
Tabla 98	Principales vacunas implicadas en la producción de alteraciones psiquiátricas	117
Tabla 99	Principales vacunas implicadas en la producción de alteraciones leucocitarias	118
Tabla 100	Principales vacunas implicadas en la producción de trastornos generales/CV/SNA	119
Tabla 101	AADV graves notificados en el periodo 1983-2003	122
Tabla 102	Frecuencia de AADV graves de los distintos tipos de vacunas. Distribución según edad	123
Tabla 103	AADV graves más frecuentes y distribución según edad	124
Tabla 104	Vacunas implicadas con mayor frecuencia en los AADV graves, relación causal, edad y sexo.	125-126
Tabla 105	Notificación de AADV mortales notificados en España entre 1983-2003	128-129
Tabla 106	Vacunas implicadas en los AADV mortales. Distribución según edad, sexo y probabilidad	130
Tabla 107	AADV producidos por interacción entre la administración de vacunas y fármacos	131
Tabla 108	Distribución AADV atribuidos en los últimos tiempos a las inmunizaciones	132
Tabla 109	Reactogenicidad de las diferentes vacunas del estudio	133
Tabla 110	Reactogenicidad comparada de las diferentes vacunas a estudio	134

<b>Número de Tablas</b>	<b>Nombre de las Tablas</b>	<b>Páginas</b>
Tabla 112	Tasas de incidencia comparadas de reacciones en el lugar de aplicación (1998-2003)	135
Tabla 113	Tasas de incidencia de los episodios febriles en las diferentes vacunas (1998-2003)	135
Tabla 114	Tasas de incidencia comparadas de episodios febriles (1998-2003)	136
Tabla 115	Tasas de incidencia de los episodios de llanto anormal en las diferentes vacunas (1998-2003)	136
Tabla 116	Tasas de incidencia comparadas de episodios de llanto anormal (1998-2003)	137
Tabla 117	Tasas de incidencia de rash eritematoso en las diferentes vacunas (1998-2003)	137
Tabla 118	Tasas de incidencia comparadas de episodios de rash eritematoso (1998-2003)	138
Tabla 119	Tasas de incidencia de AADV graves en las diferentes vacunas (1998-2003)	138
Tabla 120	Tasas de incidencia comparadas de AADV graves (1998-2003)	139
Tabla 121	Tasas de incidencia de casos de muerte en las diferentes vacunas (1998-2003)	139
Tabla 122	Notificación de AADV de las diferentes CC.AA . Población y tasa (AADV/población)	145
Tabla 123	Distribución de notificaciones de AADV según edad en diferentes sistemas pasivos de farmacovigilancia	148
Tabla 124	Condiciones necesarias para que un AA pueda atribuirse a la vacunación	154
Tabla 125	Vacunas implicadas más frecuentemente en los AADV	159
Tabla 126	Reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de DT/Td	162
Tabla 127	Resultados de seguridad asociados a la vacuna DTPe	166
Tabla 128	AADV reportados al VAERS relacionados con DTPa y DTPe (1995-1998)	167
Tabla 129	AADV relacionados con las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis	169
Tabla 130	Estudios epidemiológicos descriptivos sobre seguridad vacuna meningitis C	171
Tabla 131	Frecuencia de episodios de llanto persistente en diversos estudios epidemiológicos	181
Tabla 132	Frecuencia de episodios de urticaria en diversos estudios epidemiológicos	183
Tabla 133	Frecuencia de episodios de convulsiones en diversos estudios epidemiológicos	186
Tabla 134	Frecuencia de episodios de vómitos en diversos estudios epidemiológicos	187
Tabla 135	Frecuencia de episodios de diarrea en diversos estudios epidemiológicos	188
Tabla 136	Frecuencia de episodios de somnolencia en diversos estudios epidemiológicos	189
Tabla 137	Frecuencia de episodios de linfadenopatías en diversos estudios epidemiológicos	190
Tabla 138	Frecuencia de AADV graves no mortales en diversos estudios epidemiológicos	192
Tabla 139	Reacciones sistémicas agudas vacunales más frecuentes asociadas a ingresos en urgencias	194
Tabla 140	RA graves en las que se ha probado la relación causal con la inmunización	195-196
Tabla 141	RA graves en las que se ha rechazado la posible relación causal con la inmunización	196
Tabla 142	Frecuencia de AADV graves con desenlace mortal en diversos estudios epidemiológicos	197
Tabla 143	Comparación de los estudios que examinan la asociación entre la vacuna triple vírica y autismo	201
Tabla 144	Comparación de las tasas (por 100.000 dosis distribuidas) obtenidas en los registros de AADV seguidas a la vacunación de Australia, Canadá, Cataluña y EE.UU	205

<b>Número de Figuras</b>	<b>Nombre de las Figuras</b>	<b>Páginas</b>
Figura 1	Pulmones de acero en una sala de un Hospital de los Ángeles en los años 50	<b>1</b>
Figura 2	Mapa de la situación de la poliomielitis en Julio de 2007	<b>1</b>
Figura 3	Edward Jenner (1749-1823)	<b>5</b>
Figura 4	Louis Pasteur (1822-1895)	<b>6</b>
Figura 5	Jonas Salk (1914-1995)	<b>7</b>
Figura 6	Técnica de administración IM	<b>19</b>
Figura 7	Reacción Adversa tras la vacuna antivariólica	<b>25</b>
Figura 8	Interrelación entre la incidencia de la enfermedad, AADV y coberturas vacunales	<b>37</b>
Figura 9	Ensayos Clínicos para la evaluación de vacunas	<b>39</b>
Figura 10	Organigrama del SEFV. Agentes participantes	<b>43</b>
Figura 11	Esquema de notificación, búsqueda y depuración de los resultados obtenidos en FEDRA	<b>57</b>
Figura 12	Distribución Geográfica de la tramitación de AADV (1983-2003)	<b>71</b>
Figura 13	Evaluación de la notificación de AADV (1983-2003)	<b>72</b>
Figura 14	Calidad de la información en las notificaciones incorporadas en FEDRA	<b>73</b>
Figura 15	Distribución por sexos de las notificaciones (1983-2003)	<b>73</b>
Figura 16	Porcentaje de notificaciones según su origen (1983-2003)	<b>77</b>
Figura 17	Demanda asistencial tras el AADV	<b>77</b>
Figura 18	Efecto de la reexposición a la vacuna sospechosa	<b>78</b>
Figura 19	Evaluación de la Probabilidad en FEDRA (1983-2003)	<b>78</b>
Figura 20	Distribución de AADV por sexo (1983-2003)	<b>87</b>
Figura 21	Frecuencia de vacunas notificadas según la forma de notificación (1983-2003)	<b>91</b>
Figura 22	Llanto anormal	<b>108</b>
Figura 23	Urticaria	<b>110</b>
Figura 24	Rash cutáneo	<b>111</b>
Figura 25	Linfadenopatía	<b>118</b>
Figura 26	Distribución temporal de los AADV a las vacunas Meningitis C, Hepatitis B, Polio, Hib, Hib+DTP, Meningitis A+C(1983-2003)	<b>120</b>
Figura 27	Distribución temporal de los AADV a las vacunas DT/Td, Tétanos, DTP, Gripe y Triple Vírica (1983-2003)	<b>120</b>
Figura 28	Distribución de las notificaciones de AADV según criterios de gravedad	<b>120</b>
Figura 29	Clasificación de las notificaciones según los criterios de gravedad de la UE	<b>121</b>
Figura 30	Categoría de probabilidad de las notificaciones de AADV graves (1983-2003)	<b>121</b>
Figura 31	Categoría Probabilidad en notificaciones de AADV mortal	<b>127</b>
Figura 32	Probabilidad causal de los AADV por interacciones	<b>131</b>

## **X. ANEXOS**

ANEXO I: *Calendarios Vacunales de las diferentes Comunidades Autónomas 2006*<sup>63, 571, 572</sup>

VACUNAS	MESES							AÑOS							
	0	1	2	4	6	15	18	3	4	6	10	11	12	13	14
Andalucía	VHB		VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV DTPa Hib VPI MeC		TV		DTPa			VHB WZ		Td
Aragón	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI	VHB DTPa Hib VPI MeC	TV	DTPa Hib VPI MeC			DTPa					Td
Asturias	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV MeC	DTPa Hib VPI	TV		DTPa				VHB Td MeC	
Baleares			VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	VHB DTPa Hib VPI MeC	TV	DTPa Hib VPI MeC			DTPa		VHB WZ TV			Td
Canarias			VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV	DTPa Hib VPI MeC		TV	DTPa		VHB TV			Td
Cantabria	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV MeC	DTPa Hib VPI			DTPa			VHB WZ		Td

**VHB:** Hepatitis B; **DTPa:** Difteria, tétanos, tosferina acelular; **Hib:** *Haemophilus influenzae tipo b*; **VPI:** Polio inactivada; **MeC:** Meningococo C; **TV:** Triple Vírica; **Td:** Tetanos y difteria de Adultos; **VHA:** Hepatitis A; **BCG:** Tuberculosis; **WZ:** Varicela; Las vacunaciones escritas en color azul representan pautas provisionales de rescate de los niños que, por su edad, no recibieron dichas vacunas con anterioridad a la entrada en vigor de los nuevos calendarios vacunales.

ANEXO I (Continación): *Calendarios Vacunales de las diferentes Comunidades Autónomas 2006*<sup>63, 571, 572</sup>

VACUNAS	MESES							AÑOS							
	0	1	2	4	6	15	18	3	4	6	10	11	12	13	14
Castilla Y León	VHB		VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV	DTPa Hib VPI MeC			DTPa TV		TV	VHB		Td
Castilla La Mancha	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV	DTPa Hib VPI MeC			DTPa TV		WZ			VHB Td
Cataluña			VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	TV	DTPa Hib VPI		TV	DTPa VPI			VHB WZ VHA-3d		Td
Ceuta  Melilla	VHB	VHB	VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	VHA(12m) TV (12 m) MeC(12m)	DTPa Hib VPI MeC	VHA	TV	DTPa		WZ		VHB VHA	Td dtpa
Comunidad Valenciana	VHB		VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI	VHB DTPa Hib VPI MeC	TV	DTPa VPI Hib MeC			DTPa TV		WZ	VHB		Td
Extremadura	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	TV MeC	DTPa Hib VPI			DTPa TV		WZ		VHB	Td

VHB: Hepatitis B; DTPa: Difteria, tetanos y tosferina acelular; Hib: *Haemophilus influenzae tipo b*; VPI: Polio inactivada; MeC: Meningococo C; TV: Triple Vírica; Td: Tétanos y difteria de adulto; VHA: Hepatitis A; BCG: Tuberculosis; WZ: Varicela; Las vacunaciones en color azul representan pautas provisionales de rescate de los niños, que por su edad, no recibieron dichas vacunas con anterioridad a la entrada en vigor de los nuevos calendarios vacunales, o bien seronegativos para la enfermedad.

ANEXO I (Continación): *Calendarios Vacunales de las diferentes Comunidades Autónomas 2006*<sup>63, 571, 572</sup>

VACUNAS	MESES							AÑOS							
	0	1	2	4	6	15	18	3	4	6	10	11	12	13	14
<b>Galicia</b>	VHB		VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI		DTPa Hib VPI MeC			DTPa			VHB		Td
<b>Madrid</b>	VHB		VHB DTPa Hib VPI MeC Ne7	DTPa Hib VPI MeC Ne7	VHB DTPa Hib VPI Ne7		DTPa Hib VPI Ne7		DTPa TV			VHB			Td
<b>Murcia</b>			VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI		DTPa Hib VPI			DTPa		VHB			Td
<b>Navarra</b>			VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI		DTPa Hib VPI			DTPa				VHB	Td
<b>La Rioja</b>			VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI		DTPa Hib VPI			DTPa				VHB	Td
<b>País Vasco</b>	BCG		VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI		DTPa Hib VPI			DTPa				VHB	Td

**VHB:** Hepatitis B; **DTPa:** Difteria, tetanos y tosferina acelular; **Hib:** *Haemophilus influenzae tipo b*; **VPI:** Polio inactivada; **MeC:** Meningococo C; **TV:** Triple Vírica; **Td:** Tétanos y difteria de adulto; **VHA:** Hepatitis A; **BCG:** Tuberculosis; **WZ:** Varicela; **Ne7:** Neumocócica heptavalente. Las vacunaciones en color azul representan pautas provisionales de rescate de los niños, que por su edad, no recibieron dichas vacunas con anterioridad a la entrada en vigor de los nuevos calendarios vacunales, o bien seronegativos para la enfermedad.

ANEXO II: Datos de vacunas distribuidas 1998-2003<sup>300</sup>*Anexo II. Distribución vacunas 1998-2003<sup>300</sup>*

Vacuna distribuidas según rangos de edad				
Año	Vacunas	0-1 año	1-2 años	3-6 años
1998	Poliomielitis	344.196	327.656	-
	DTP	342.645	321.628	-
	Hib	152.646	-	-
	Triple Vírica	-	332.887	-
1999	Poliomielitis	351.933	331.208	-
	DTP	351.355	330.202	-
	Hib	318.085	-	-
	Triple Vírica	-	343.603	-
2000	Poliomielitis	361.289	343.932	-
	DTP	360.219	342.092	-
	Hib	351.669	252.993	-
	Triple Vírica	-	348.495	-
2001	Poliomielitis	382.443	362.229	-
	DTP	382.730	360.518	-
	Hib	381.723	274.513	-
	Triple Vírica	-	369.308	-
	Meningitis C	344.587	-	-
2002	Poliomielitis	396.744	378.898	-
	DTP	395.902	378.704	-
	Hib	395.456	252.993	-
	Triple Vírica	-	386.309	-
	Meningitis C	394.923	-	-
2003	Poliomielitis	410.452	387.726	-
	DTP	409.104	386.789	-
	Hib	408.769	371.321	-
	Triple Vírica	-	394.590	338.064
	Meningitis C	406.522	-	-
	Hepatitis B	406.692	-	-

### ANEXO III: Datos distribución de población por CC.AA año 2003<sup>309</sup>

*Anexo III. Datos distribución de población por CC.AA año 2003<sup>309</sup>*

CC.AA	Población	Hombres	Mujeres
Andalucía	7.706.848	3.757.370	3.757.370
Aragón	1.230.090	610.210	619.880
Asturias	1.075.388	515.945	559.436
Baleares	947.361	474.248	473.113
Canarias	1.894.868	950.159	944.709
Cantabria	549.690	268.309	281.381
Castilla León	2.487.646	1.228.177	1.259.469
Castilla La Mancha	1.815.781	907.656	908.125
Cataluña	6.704.146	3.309.850	3.394.296
Comunidad Valenciana	4.470.885	2.13.010	2.257.875
Extremadura	1.073.904	533.891	540.013
Galicia	2.751.094	1.324.385	1.426.709
Madrid	5.718.942	2.760.877	2.958.065
Murcia	1.269.230	639.795	629.435
Navarra	578.210	288.991	289.219
País Vasco	2.112.204	1.034.326	1.077.878
La Rioja	287.390	143.995	143.395
Ceuta	74.931	38.395	36.536
Melilla	68.463	34.737	33.726
<b>Total</b>	<b>42.717.064</b>	<b>21.034.326</b>	<b>21.682.738</b>

### ANEXO IV: Datos de nacimientos por CC.AA año 2003<sup>309</sup>

*Anexo IV. Datos distribución de población por CC.AA año 2003<sup>309</sup>*

CC.AA	Nacimientos	Hombres	Mujeres
Andalucía	86.121	44.326	41.794
Aragón	11.050	5.693	5.307
Asturias	7.200	3.638	3.469
Baleares	10.605	5.420	5.234
Canarias	19.145	10.002	9.264
Cantabria	4.786	2.487	2.386
Castilla León	18.628	9.417	9.190
Castilla La Mancha	17.429	9.314	8.737
Cataluña	73.486	37.881	35.333
Comunidad Valenciana	47.347	24.237	23.049
Extremadura	9.939	5.123	4.839
Galicia	20.463	10.539	9.884
Madrid	67.707	34.543	32.503
Murcia	16.670	8.552	7.892
Navarra	6.211	3.153	3.027
País Vasco	19.490	9.991	9.279
La Rioja	2.833	1.453	1.417
Ceuta	1.156	537	478
Melilla	1.315	567	540
<b>Total</b>	<b>441.881</b>	<b>226.909</b>	<b>213.622</b>

ANEXO V. Datos población Censo 1991. Distribución según sexos<sup>573</sup>Anexo V. Población. Resultados nacionales 1991<sup>573</sup>

Edad (Años)	Total	Hombres	Mujeres	Edad (Años)	Total	Hombres	Mujeres
0	388.483	199.485	188.998	39	479.049	240.306	238.743
1	394.283	203.656	191.627	40	473.389	237.110	236.279
2	395.161	203.043	192.118	41	482.702	240.695	242.007
3	410.345	210.753	199.592	42	507.867	252.939	254.928
4	421.654	215.901	205.753	43	496.467	247.885	248.582
5	437.547	224.598	212.949	44	444.570	220.794	223.776
6	471.546	241.884	229.662	45	488.507	242.363	246.144
7	481.621	246.465	235.156	46	461.730	228.898	232.832
8	513.017	263.337	249.680	47	463.985	230.759	233.226
9	533.209	273.404	259.805	48	416.494	207.038	209.456
10	560.226	287.658	272.568	49	362.361	180.853	181.508
11	594.407	304.177	291.230	50	447.698	221.281	226.417
12	625.866	320.546	305.320	51	335.528	164.662	170.866
13	638.397	327.334	311.063	52	345.036	168.399	176.637
14	665.906	340.787	325.119	53	397.456	194.485	202.971
15	674.693	344.836	329.857	54	447.482	216.134	231.348
16	672.797	343.432	329.365	55	443.902	215.720	228.182
17	663.152	338.190	324.962	56	437.568	212.432	225.136
18	668.011	342.644	325.367	57	458.756	222.551	236.205
19	660.919	339.119	321.800	58	456.346	220.731	235.615
20	654.910	335.211	319.699	59	442.961	214.883	228.078
21	647.585	330.688	316.897	60	450.087	215.651	234.436
22	638.648	326.045	312.603	61	426.698	203.309	223.389
23	654.238	332.847	321.391	62	423.208	201.281	221.927
24	641.982	326.463	315.519	63	402.519	190.363	212.156
25	638.445	324.244	314.201	64	404.932	191.525	213.407
26	645.545	326.482	319.063	65	385.235	179.238	205.997
27	626.815	317.962	308.853	66	381.566	176.377	205.189
28	600.874	303.591	297.283	67	367.571	169.957	197.614
29	592.650	298.602	294.048	68	360.203	162.855	197.348
30	596.568	300.040	296.528	69	339.460	155.839	183.621
31	587.806	295.439	292.367	70	314.377	137.548	176.829
32	576.833	289.803	287.030	71	278.208	118.907	150.301
33	571.189	286.727	24.462	72	260.692	108.214	152.478
34	530.110	265.249	264.861	73	247.789	101.541	146.248
35	521.188	261.044	260.144	74	234.580	95.182	139.398
36	500.959	249.919	251.040	75	229.403	91.679	137.724
37	501.278	251.131	250.147	≥ 76	1.971.168	710.919	1.260.249
38	504.855	253.407	251.448		<b>38.872.268</b>	<b>19.036.446</b>	<b>19.835.822</b>

ANEXO VI. Coberturas vacunales datos estimados de la OMS<sup>574-577</sup>.

Anexo VI. Coberturas vacunales estimadas de las OMS574-577

Vacunas	Coberturas anuales (%)																			
	03	03	01	00	99	98	97	96	95	94	93	92	91	90	89	88	87	86	85	84
DTP1	98	98	98	98	98	97	97	96	96	95	94	95	97	97	97	91	96	92	98	
DTP3	98	96	96	95	95	94	90	90	88	87	84	86	93	93	93	77	88	79	95	
HepB3	83	82	81	80	81	83	84	82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hib3	98	92	92	92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TV	97	97	96	94	94	93	93	90	90	90	83	85	97	97	84	85	83	79	68	
Polio 3	98	96	96	95	95	94	94	91	88	88	88	85	88	94	94	94	82	75	73	91

**DTP1:** Primera dosis de difteria-tétanos-pertussis; **DTP3:** Tercera dosis de difteria-tétanos-pertussis; **HepB3:** Tercera dosis de la vacuna de la hepatitis B; **Hib3:** Tercera dosis de la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b; **TV:** Triple Vírica; **Polio 3:** Tercera dosis de la vacuna de la polio

ANEXO VII. Incidencia de las principales enfermedades inmunoprevenibles<sup>576</sup>,

577,579-586.

Anexo VIII. Incidencia de las principales enfermedades inmunoprevenibles<sup>576, 577, 579-586</sup>

Enfermedades	Años							
	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997
Difteria	0	0	0	0	0	0	0	0
Tétanos	16	24	20	-	27	-	-	45
Pertussis	531	512	345	379	921	417	315	1.134
Tétanos neonatal	0	0	0	-	0	-	-	45
Polio	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarampión	26	256	67	87	152	246	446	1.842
Parotiditis	1.526	1.677	4.515	7.767	9.282	4.145	2.857	6.970
Rubéola	87	113	138	179	345	533	884	3821
Enf.meningocócica	881	1.007	1.102	908	1.393	1.315	1.112	2.133
Gripe	615.229	1.490.098	1.595.725	847.975	1.969.165	3.222.231	2.598.351	1.256.005
Hepatitis B	762	801	818	780	885	927	1.134	1.158
Varicela	237.160	180.783	196.257	196.631	182.993	228.529	193.867	230.177

**ANEXO IX. Vacunas comercializadas en España<sup>364, 365, 374, 383, 401, 423, 430, 439, 587-594</sup>**
*Anexo IX. Vacunas comercializadas en España<sup>364, 365, 374, 383, 401, 423, 430, 439, 587-594</sup>*

Vacunas	Nombre comercial
Vacuna antitetánica	Anatoxal Te® (Berna) Toxoide tetánico Leti® (Leti)
Vacuna DTPw	Anatoxal DITEPER Berna® (Berna) DTP Merieux® (Aventis Pasteur MSD)
Vacuna DTPa	Infarix® (GSK)
Vacuna Td	Anatoxal TeDi Berna® Diftavax® (Aventis Pasteur MSD) Td Adultos Leti® (Leti) Ditanrix® (GSK)
Vacuna dTpa	Boostrix® (GSK)
Vacuna Polio Inactivada	Vacuna Poliomiélica Berna® (Berna)
Vacuna Polio Oral	Polio Sabin oral® (GSK) Vacuna antipoliomiélica oral Alcalá Farma trivalente® (Alcalá Farma)
Vacuna Polio inactivado-DTPa+Hib	Infanrix-IPV+Hib® (GSK) Pentavac® (Sanofi Pasteur MSD)
Vacuna Polio inactivado-DTPa-Hib	Infarix Hexa® (GSK) Hexavac® (Sanofi Pasteur MSD)
Vacuna DTPw-Hepatitis B	Tritanrix-Hep B® (GSK)
Vacuna DTPa-Hepatitis B	Infanrix-HepB® (GSK)
Vacuna de la Hepatitis B	Engerix-B® (GSK) HBV Axpro® (Aventis-Pasteur MSD)
Vacuna Hib conjugada	Hib-TITER® (PRP-CRM) Wyeth Act-HIB® (PRP-T) Sanofi Pasteur MSD Hiberix® (PRP-T) GSK
Vacuna DTPw+Hib	Tetract-HIB® (Sanofi Pasteur MSD) Infarix-Hib® (GSK)
Vacuna Meningitis A+C	Mencevax AC® (GSK) Vacuna Antimeningocócica A+C® (Sanofi Pasteur MSD)
Vacuna Meningitis C	Meningitec® (Wyeth Farma SA) Menjugate® (Chiron, SPA) Neis Vac-C® (Baxter Healthcare Limited)
Vacuna Triple Vírica	Priorix® (GSK) Triviraten® (Berna) Vacuna Triple Vírica MSD® (Sanofi Pasteur MSD)
Vacuna varicela	Varivax® (Sanofi Pasteur MSD) Varilrix (GSK)
Vacuna pneumocócica	Pneumo-23® (Sanofi Pasteur MSD) Pnu-Inmune® (Wyeth)
Vacuna antigripal virus enteros	Va antigripal Ente Leti® (Leti)
Vacuna antigripal fraccionada	Fluarix® (GSK) Mutagrip® (Aventis Pharma) Vac Antigrip Frac LETI® (Leti) Vac Antigripal Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD) Vitagripe® (Berna)
Vacuna antigripal de virosoma	Inflexal® (Berna)
Vacuna antigripal subunidades	Evagrip® (Medeva Pharma) Imuvac (Solvay Pharma) Chiroflu (Esteve) Prodigrip (Sanofi Pasteur MSD) Chiroas (Esteve) Gripavac (Sanofi Pasteur MSD)