

Farmacovigilancia de las vacunas: cómo identificar nuevos riesgos

M. Madurga Sanz, FJ. de Abajo Iglesias

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ministerio de Sanidad y Consumo.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 4:S75-91

Mariano Madurga Sanz, mmadurga@agemed.es

Introducción

La historia de las vacunaciones empieza en España en 1800 con la utilización de la vacuna de la viruela, enfermedad endemo-epidémica en nuestro país que representaba un alto impacto socio sanitario. Sin embargo, no se implantó de una forma general hasta 1921, con motivo de la aparición de brotes importantes de la enfermedad. Los programas internacionales de vacunación consiguieron que en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase erradicada la viruela en el mundo¹.

Si bien la vacunación antidiftérica se introduce con carácter obligatorio en España en 1945, los programas de vacunación masiva no se inician hasta 1963 con la implantación de las campañas anuales de vacunación frente a la poliomielitis. En 1965 se incluye en estas campañas la va-

acunación frente a difteria-tétanos-per-tussis (DTP) dada la alta morbi-mortalidad que presentaban estas enfermedades y gracias a la alta cobertura alcanzada en las campañas de vacunación de la poliomielitis. Así, en 1972 se implanta en España el primer calendario de vacunación infantil para conseguir que los niños recibieran de forma continuada las vacunas sin esperar a organizar la campaña correspondiente. Hoy en día, España presenta uno de los niveles más altos de cobertura vacunal, con un 95% de población vacunada.

Los pasos alcanzados con los programas de vacunación masiva han recogido un nuevo éxito. En junio de 2002 la OMS certificó como "libre de polio" a la región europea, por lo que se ha considerado interrumpida la transmisión autóctona del poliovirus salvaje en dicha región¹.

Este cambio ha motivado que en España se haya modificado recientemente el calendario de vacunaciones. Se ha sustituido la vacuna con virus vivos atenuados de la poliomielitis (VPO) por la vacuna con virus inactivados (VPI), evitando así el pequeño riesgo que existe de aparición de un cuadro de poliomielitis asociado a la vacuna atenuada y poder mantener el proceso de erradicación mundial de la poliomielitis. El nuevo calendario de vacunación infantil se ha aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Comisión de Salud Pública, a finales de 2003 y ha iniciado su aplicación en este año 2004¹.

La seguridad de las vacunas y su vigilancia

En estos procesos programados de vacunación infantil se han ido incorporando nuevas vacunas con efectos inmunizantes bien definidos. Pero como todo medicamento, las vacunas pueden ocasionar efectos adversos. Todas las vacunas existentes tienen identificados distintos efectos adversos que se pueden manifestar en mayor o menor frecuencia. Así, por ejemplo, con una dosis de vacuna DTP no sólo pueden aparecer efectos locales como dolor, inflamación y enrojecimiento en la zona de aplica-

ción, también se pueden manifestar abscesos estériles o bacterianos en 6-7 casos por cada millón de inyecciones. De la misma manera, son bien conocidas las reacciones atribuibles al componente *pertussis* (tos ferina) como convulsiones, llanto persistente y grito estridente que pueden persistir durante más de 20 horas. Finalmente, con la vacuna DTP se ha llegado a establecer la frecuencia de trombocitopenia, anemia hemolítica y encefalopatía aguda en diez casos por cada millón de dosis de vacunas administradas.

En los últimos años se han ido incorporando nuevas vacunas que han ampliado el número de inmunizaciones en los programas de vacunación. Desde 1978 se utiliza la vacuna del sarampión a los nueve meses de edad y la vacuna de la rubéola en las niñas de once años para prevenir el síndrome de rubéola congénita. Desde 1981 se sustituyó la vacuna del sarampión por la vacuna triple vírica (sarampión-parotiditis-rubéola) administrada a los quince meses de edad¹. En 1998 se incorpora la vacunación de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). A finales de 1997 se detectó en España un aumento de casos de meningitis C, lo que originó la inclusión de la vacuna frente al meningococo C en el calendario de 2001 una vez comproba-

da su eficacia en la campaña 2000-2001 en el Reino Unido.

Todas estas vacunas pueden ocasionar efectos adversos en el niño que recibe la vacuna con mayor o menor frecuencia. Esta característica de posibles efectos adversos, junto con el de la incorporación de nuevas vacunas, hace imprescindible la utilización de los sistemas de vigilancia de reacciones adversas o farmacovigilancia. Se define la "farmacovigilancia" como una actividad de Salud Pública destinada a analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados². Los sistemas de farmacovigilancia se basan en el programa de notificación espontánea: un sistema sencillo para reunir información de casos con sospechas de reacciones adversas que nos permita generar señales de nuevos efectos adversos desconocidos o frecuencias distintas de las esperadas de efectos ya identificados.

Acontecimientos adversos asociados a vacunas

Las vacunas se califican por la Ley 25/1990 del Medicamento como medicamentos biológicos empleados para provocar inmunidad activa y sujetos al régimen de especialidades farmacéuticas. Son sometidas antes de su comercialización a estudios que definen su ac-

ción farmacológica en animales y en el hombre mediante la realización de ensayos clínicos.

De forma similar al resto de medicamentos, existen una serie de efectos inesperados, infrecuentes o desconocidos que no pueden evaluarse totalmente hasta que se utilizan de forma general en la práctica clínica. Cuando un medicamento se autoriza y se comercializa hoy día, se sabe mucho de él. Su actividad farmacológica y su toxicidad potencial se han probado exhaustivamente en diversas especies de animales, con distintas dosis y tras diversos tiempos de exposición. Asimismo, se ha ensayado en un promedio de 2.000-3.000 seres humanos para demostrar su eficacia a corto y medio plazo (≤ 1 año) en indicaciones médicas concretas y habitualmente a diferentes dosis³. Con las vacunas se experimenta de forma similar. Toda la experiencia en cuanto a su seguridad, que se va adquiriendo a escala mundial, se va incorporando a la información de su ficha técnica. Así, la utilización de la vacuna frente al meningococo C en la campaña 2000-2001 en el Reino Unido permitió acumular información de su seguridad, que se utilizó en las siguientes campañas, extensivas a otros estados miembro de la Unión Europea.

Los efectos inesperados o adversos asociados al uso de un medicamento se conocen como "reacciones adversas". En nuestras normativas europeas y española² se definen las "reacciones adversas" como "cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas".

En el caso de las vacunas, todos los acontecimientos que suceden después de las vacunaciones son denominados "acontecimientos adversos después de la vacunación" (AADV) sin que implique una relación de causalidad, sólo de temporalidad. 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 muy raras las secuelas permanentes.

Entre las causas posibles de dichos acontecimientos se incluyen los componentes tanto activos como inactivos de las vacunas. La parte "activa" se refiere a organismos vivos o atenuados presentes, por ejemplo, en las vacunas sarampión-parotiditis-rubéola, BCG y polio oral. También puede existir una asocia-

ción causal de acontecimientos adversos con vacunas en cuya composición se encuentran excipientes "inactivos" de tipo antimicrobiano, antiséptico y residuos de fabricación como material ovino o bovino. Además, los AADV podrían ser causados, en teoría, por la presencia de adyuvantes como el hidróxido de aluminio, que se encuentra en las vacunas DTP o de la hepatitis.

Los "acontecimientos adversos después de la vacunación" (AADV) se pueden clasificar en diferentes tipos:

1. Acontecimientos adversos inducidos por la vacuna: aquellos incidentes médicos causados por la reacción de un individuo particular o una vacuna en concreto. Estos sucesos se deben a las características intrínsecas de la vacuna y a respuestas individuales de la persona. Por ejemplo, linfadenitis u osteítis por BCG.
2. Acontecimientos adversos precipitados por la vacuna: incidentes médicos que se presentan después de la administración de la vacuna, precipitados por una disposición previa. Por ejemplo, una convulsión febril simple tras la inmunización con DTP en un niño predispuesto.

3. Acontecimientos adversos relacionados con errores programáticos: los incidentes médicos causados por algún error en el almacenamiento, manipulación o administración de la vacuna. Por ejemplo, un absceso debido a esterilización no adecuada.
4. Acontecimientos adversos coincidentes: incidentes médicos que podrían haber ocurrido tanto si se administra la vacuna como si no. Por ejemplo, algunos casos de muerte súbita infantil posteriores a la vacunación durante el primer año de vida pueden deberse a diferentes causas, algunas de las cuales se desconocen. La frecuencia de casos de síndrome de muerte súbita infantil durante los doce primeros meses de vida puede ser que coincida con una de las tres dosis de vacuna DTP, más polio e Hib, que permita hacer creer como causal lo que no es más que casual.
5. Reacción a la inyección: también se pueden explicar determinados efectos asociados con la vacunación por la ansiedad o el dolor que puede provocar la inyección, y no tanto por la propia vacuna. Por ejemplo, hipotensiones ortostáticas en los momentos de vacunaciones en grupos escolares.
6. Acontecimientos adversos después de la vacunación por causas desconocidas: incidentes médicos posteriores a la administración de la vacuna, cuyas causas no se pueden clasificar en ninguno de los grupos citados.
Estos tipos de AADV deben tenerse en cuenta a la hora de valorar una posible causa que explique los síntomas y los signos que manifieste la persona vacunada.

Tiempo de latencia

Los acontecimientos adversos posteriores a una inmunización pueden presentarse en un período de tiempo variable. Los de tiempo corto de latencia se caracterizan por ocurrir en un intervalo de minutos, horas, días o semanas después de la administración. Entre ellos se pueden describir la *fiebre* o *anafilaxia* después de la aplicación de vacunas DTP, de sarampión-parotiditis-rubéola o vacuna frente a la hepatitis B. Casos de *meningitis aséptica* con vacunas que contienen el componente parotiditis o cuadros de *artritis* tras la vacunación con compuestos que incluyen el componente rubéola.

Los efectos adversos de tiempo largo de latencia pueden ocurrir meses o incluso años después de la administra-

ción de la vacuna. De forma teórica, estos efectos serían más esperables con vacunas de virus atenuados. Entre ellos se incluirían las alegaciones que relacionan la *enfermedad de Crohn* o el *autismo* tras la administración del componente sarampión, la *artropatía crónica* tras la administración del componente rubéola o la *esclerosis múltiple* tras la administración de vacuna frente a la hepatitis B. Estos cuadros son difíciles de relacionar con la administración de vacunas. Han sido necesarios estudios epidemiológicos posteriores para poder llegar a evaluar estas relaciones causales. Así, se ha podido descartar la relación causal de la vacuna del sarampión con la enfermedad inflamatoria intestinal o el autismo^{4,5}, mientras que la relación entre la vacuna de la hepatitis B y la esclerosis múltiple sigue siendo controvertida⁶⁻⁸.

Excipientes de las vacunas

Entre los acontecimientos adversos después de la vacunación se encuentran los provocados por los excipientes que contienen. Uno de ellos, el *tiomersal*, ha estado en revisión en los cuatro últimos años. El *tiomersal* es un derivado orgánico mercurial con propiedades antimicrobianas que continúa utilizándose

tanto en las fases iniciales de la fabricación de vacunas como en el preparado final como conservante. Desde 1999 se ha relacionado con reacciones de hipersensibilidad o alérgicas. Si bien no se relaciona con la propia vacuna, una reacción alérgica a determinada vacuna con este excipiente debe ser tenida en cuenta para descartarlo como causa directa. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido la revisión de toda la información relativa a la posible relación del *tiomersal* con alteraciones específicas neurodegenerativas, como el autismo y dislexias, que en los años 1999 y 2000 se identificaron como asociados a este componente⁹. También la OMS ha revisado este asunto a través de su Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) y recientemente el GACVS ha informado a la OMS de que no existe base científica para cambiar las recomendaciones de la OMS sobre las vacunas con *tiomersal*, ya que las ventajas compensan los riesgos no probados que pudieran existir. No obstante, los datos de recién nacidos a término bien alimentados no necesariamente pueden extrapolarse a lactantes prematuros o malnutridos. Es importante determinar si estos individuos presentan un riesgo especial, para lo que el GACVS de la OMS anima a proseguir

las investigaciones en esta materia, teniendo presentes las dificultades especiales que plantea la realización de estudios en sujetos vulnerables¹⁰.

Éste es otro ejemplo de la necesaria vigilancia de la seguridad de las vacunas. Incluso los excipientes considerados en un principio como inertes son revisados de manera permanente gracias a los datos de farmacovigilancia.

Si bien no es un excipiente bajo el concepto específico, el látex que entra como material componente de los tapones y émbolos en el material de conservación o de administración también es responsable de reacciones adversas asociadas al uso de vacunas. Su poder alergizante está constatado, y cada vez más personas manifiestan su hipersensibilidad al látex al recibir una vacuna cuya solución líquida ha estado en contacto en el envase, ampolla o jeringa con material de látex. Unas directrices europeas recientes establecen la obligación de indicar en el envase y en el prospecto de estas vacunas que contienen látex y que pueden causar reacciones alérgicas¹¹.

Lotes de fabricación de vacunas

Las vacunas, al igual que el resto de medicamentos biológicos, como anticuerpos monoclonales, inmunoglobuli-

nas, albúmina, otros hemoderivados o proteínas de origen biotecnológico, pueden sufrir cambios en los procesos de fabricación, fraccionamiento, extracción, etc. Por lo tanto, son procesos más lábiles y se pueden provocar cambios únicamente en determinados lotes de fabricación. Por este motivo es muy importante tener conocimiento no sólo de la marca comercial de la vacuna utilizada, sino también del lote exacto administrado. Esta información permite realizar una completa trazabilidad del lote administrado y presuntamente relacionado con efectos adversos. Al igual que con el resto de productos biológicos, se deben anotar los lotes administrados de cada presentación y formato comercial para su identificación exacta en caso de notificación de sospecha de reacción adversa que requiera una investigación adicional de forma retrospectiva, ya que ésta puede estar asociada a una particularidad de un lote específico (cantidad de excipiente, inactivación parcial, contaminación en material de origen, etc.).

Los números de lote de las vacunas, al igual que los de otras especialidades farmacéuticas, se asignan para cada lote de fabricación de una presentación concreta: así, por ejemplo, es diferente la numeración de los lotes de ENGERIX-B® del vial de 0,5 ml con 10 mcg que la de

la jeringa precargada de 0,5 ml con 10 mcg. Y, por supuesto, diferentes ambas a la de las otras dos presentaciones de 20 mcg. Por esto no es unívoco conocer el número del lote administrado de ENGERIX-B si no sabemos qué presentación se ha utilizado.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)

La necesaria vigilancia de los efectos adversos asociados a la utilización de las vacunas debe articularse a través del sistema básico de farmacovigilancia. El método más eficiente conocido es la notificación espontánea ("tarjeta amarilla") de sospechas de reacciones adversas por parte de profesionales sanitarios. La notificación de una sospecha de reacción adversa asociada a la utilización de una vacuna es el método establecido en toda la Unión Europea para identificar nuevos riesgos ligados al uso de vacunas. El profesional sanitario que sospeche de la relación causal de determinados signos o síntomas con la vacuna recibida debe notificarlos al sistema de farmacovigilancia establecido. Las normativas españolas² establecen que cada profesional sanitario, sea cual sea su cualificación, debe notificar estas sospechas de reacciones adversas mediante las tarjetas amarillas (ver figura 1) dirigi-

das a su Centro de Farmacovigilancia correspondiente de su comunidad autónoma. En cada una de ellas existe un centro con el que establecer contacto para el envío de la tarjeta amarilla con franqueo en destino³, gratuito para el notificador. En la tabla I se reúnen los puntos de contacto de los Centros del SEFV. En el caso de profesionales sanitarios de Ceuta y Melilla, se deben poner en contacto con el centro coordinador del SEFV, en tanto se organiza un método adecuado.

En este procedimiento de notificación espontánea existe un *handicap*: la infra-notificación. El número de casos de reacciones adversas que se notifican es un porcentaje bajo del total de reacciones que se producen. El profesional sanitario debe conocer la posibilidad de que ciertos efectos adversos ocurran después de las vacunaciones. También debe conocer la existencia de un sistema de notificación de estas sospechas, el SEFV, y debe ser partícipe de la información que emana de esta actividad.

Ante la duda de notificar o no una sospecha de efecto adverso asociado a la administración de una vacuna, el profesional sanitario debe tener presente que su colaboración puede evitar nuevas reacciones adversas. Toda esta actividad se orienta hacia obtener más informa-

Figura 1. Modelo de tarjeta amarilla utilizado en el SEFV.

CONFIDENCIAL
NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todos las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DDI, sulfas, reacciones de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____

Sexo: Masculino Femenino

Edad: _____

Peso (Kg): _____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
 (Indíquese también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FARMACO (S)* (Indíquese el nombre comercial)	Dosis diaria y v/a admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Vea nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote

REACCIONES ¿Ha dado lugar la reacción o hospitalización o prolongación de la misma?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
		Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

PROFESIONAL QUE NOTIFICA: Nombre: _____

Profesión: _____

Especialidad: _____

Centro de Trabajo: _____

Población: _____

Tel: _____

Firma _____ Fecha _____

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

Por favor, marque con una cruz si precisa más información

Tabla I. Centros Autonómicos y Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia
(ver actualizaciones en: www.agemed.es)

<ul style="list-style-type: none">• Andalucía Hospital Univ. Virgen del Rocío Sevilla TELF: 95 501 31 76/5/4 E-MAIL: cafvl.hvr.sspa@juntadeandalucia.es	<ul style="list-style-type: none">• Murcia, Región de Consejería de Sanidad y Consumo Murcia TELF: 968 36 23 04/93 50 E-MAIL: claram.rueda@carm.es	<ul style="list-style-type: none">• Rioja, La Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios Logroño TELF: 941 29 11 00 (ext 5095) E-MAIL: farmacovigilancia@larioja.org
<ul style="list-style-type: none">• Extremadura Fac. de Medicina, Dpto. de Farmacología y Psiquiatría Badajoz TELF: 924 28 94 57/8 E-MAIL: ggervasi@unex.es	<ul style="list-style-type: none">• Canarias Facultad de Medicina, Dpto. de Farmacología Hospital Univ. de Canarias La Laguna (Sta. Cruz de Tenerife) TELF: 922 31 93 41/3 E-MAIL: centrofv@ull.es WEB: www.fitec.ull.es	<ul style="list-style-type: none">• Castilla-La Mancha Servicio de Epidemiología Toledo TELF: 925 26 72 11 E-MAIL: farmacovigilancia@jccm.es
<ul style="list-style-type: none">• Aragón Facultad de Medicina, Dpto. de Farmacología Zaragoza TELF: 976 76 16 94/6 E-MAIL: fvigilan@posta.unizar.es WEB: http://wzar.unizar.es/cfva	<ul style="list-style-type: none">• Navarra, Comunidad Foral de Hospital de Navarra Pamplona TELF: 948 42 25 84 E-MAIL: farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es WEB: www.cfnavarra.es/bif/default.html	<ul style="list-style-type: none">• Valenciana, Comunidad Servicio de Ordenación y Control del Medicamento Valencia TELF: 96 386 80 65/82 05 E-MAIL: navarro_margos@gva.es WEB: www.gva.es
<ul style="list-style-type: none">• Galicia División de Farmacia y Productos Sanitarios, SERGAS Santiago de Compostela TELF: 981 54 36 77/ 92 E-MAIL: dfps.dirección@sergas.es	<ul style="list-style-type: none">• Cantabria Hospital Marqués de Valdecilla Santander TELF: 942 20 16 33 E-MAIL: farmacovigilancia@unican.es WEB: www.farmacovigilanciacantabria.com	<ul style="list-style-type: none">• Cataluña Institut Català de Farmacologia Ciudad Sanitaria Vall d'Hebrón Barcelona TELF: 93 428 30 29/ 31 76 E-MAIL: xp@icf.uab.es WEB: www.icf.uab.es
<ul style="list-style-type: none">• Asturias Fac. Medicina, Dpto. de Medicina (Farmacología) Oviedo TELF: 98 510 50 00 E-MAIL: favastur@correo.uniovi.es	<ul style="list-style-type: none">• País Vasco Hospital de Galdakao Galdakao (Bizkaia) TELF: 94 400 70 70 E-MAIL: gafarmcv@hgda.osakidetza.net	<ul style="list-style-type: none">• Centro Coordinador División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia Agencia Española de Medicamentos y Prod. Sanitarios Majadahonda, Madrid TELF: 91 596 77 11 E-MAIL: fvigilancia@agemed.es WEB: www.agemed.es
<ul style="list-style-type: none">• Madrid, Comunidad de Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Madrid TELF: 91 426 92 26/31/17 E-MAIL: cfv.cm@salud.madrid.org WEB: www.madrid.org/sanidad/consejeria	<ul style="list-style-type: none">• Castilla y León Instituto de Farmacoepidemiología Valladolid TELF: 983 26 30 21 E-MAIL: farmacovigilancia@ife.uva.es WEB: http://www.ife.med.uva.es	
<ul style="list-style-type: none">• Baleares, Islas Dirección General de Farmacia Palma de Mallorca TELF: 971 17 69 68 E-MAIL: fvigilan@dgfarmacia.caib.es		

ción sobre la seguridad de las vacunas. Un ejemplo reciente de la utilidad de esta información que se reúne durante el período post-autorización lo ha proporcionado la farmacovigilancia de la vacuna de rotavirus. En países desarrollados, las infecciones de rotavirus son las responsables del 34-52% de las hospitalizaciones de gastroenteritis infantiles, pero la mortalidad asociada a diarrea por rotavirus es muy excepcional en nuestro entorno. No es así en países en desarrollo. Una de las diversas vacunas frente a rotavirus que se ensayaron fue la tetravalente combinando rotavirus humanos y de monos *rhesus*. En la Unión Europea recibió inicialmente la autorización de comercialización en mayo de 1999. Los casos notificados espontáneamente de intususcepción en niños motivaron la suspensión de la autorización europea, cuando en enero de 2001 sirvieron para evaluar la relación beneficio-riesgo, resultando desfavorable¹². Si bien no llegó a comercializarse en la Unión Europea por estos motivos, ha sido una muestra de cómo la farmacovigilancia, incluso desde el mismo momento de la autorización, sirve para mantener una constante evaluación de la relación de los beneficios frente a los riesgos. Tal como se ha descrito en estas páginas³, la regulación de los medicamentos en general, y

de las vacunas en particular, necesita de la información que genera la actividad de farmacovigilancia.

Cómo notificar una RAM adversa a vacunas

La tarjeta amarilla (TA) es el modelo estándar para notificar las sospechas de RA (ver figura 1) puesto a disposición por las Autoridades sanitarias en España. Está diseñada para facilitar su cumplimentación, con datos sencillos, con franqueo en destino –al Centro de Farmacovigilancia correspondiente, ver tabla I–. Siempre se debe luchar contra los llamados “siete pecados capitales” del potencial notificador¹³, que provocan una elevada infranotificación (ver tabla II): se debe considerar la vacuna recibida como alternativa causal de un conjunto de signos o síntomas que manifiesta una persona después de recibir una vacuna, se debe utilizar el método más eficiente de notificación, la tarjeta amarilla; se debe colaborar con los expertos en esta disciplina y se debe mantener personalmente actualizado con los datos de seguridad de las vacunas.

La tarjeta amarilla (TA) permite reunir información del caso con el objetivo principal de generar “señales” o nuevas hipótesis sobre aspectos de seguridad, bien por efectos adversos no notificados pre-

viamente bien por un incremento en la frecuencia habitual de efectos adversos ya conocidos. El estado de su conocimiento se cifra en la descripción o no en el epígrafe de "Reacciones adversas" de la ficha técnica de la vacuna. La ficha técnica contiene el resumen de las características del medicamento con el que se autoriza su uso por parte de la autoridad competente, información necesaria para su manejo y utilización. En nuestro ámbito la autoridad reguladora es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La información que se reúne en una TA para poder conformar un caso se detalla en la tabla III. Debe recordarse que sólo la sospecha de la posible relación causal ya es suficiente para notificar un caso. No debe retrasarse su comunicación si se carece de pruebas complementarias o se duda de su relación con el medicamento. Son suficientes los sín-

tomas que el médico, u otro profesional sanitario, identifique en la persona, junto con todas las observaciones adicionales, datos clínicos y analíticos, para que en su conjunto permitan precisar la imputabilidad de la vacuna.

Alternativamente, también se pueden reunir los datos a través de los departamentos de Epidemiología o de Vacunación según las estructuras que existen en cada administración sanitaria. Son puntos intermedios del flujo de esta información que debe recibirse en el Sistema de Farmacovigilancia (SEFV). En algunas comunidades autónomas existen procedimientos para reunir la información sobre seguridad de vacunas, sea cual sea el punto de entrada, entre estas distintas unidades. Cada vez más, la interrelación de las administraciones sanitarias debe dar sus frutos, facilitando el intercambio de información, sea cual sea el punto de información, y poder llevar a cabo decisiones que aseguren la

Tabla II. *Los siete pecados capitales del potencial notificador, según Inman¹³*

- Complacencia o falsa idea de que únicamente se comercializan medicamentos seguros.
- Miedo a sufrir denuncias por parte de los pacientes.
- Culpabilidad al pensar que el daño del paciente se debe al medicamento prescrito.
- Ambición de recoger y publicar series de casos.
- Ignorancia del procedimiento.
- Vergüenza a notificar meras sospechas.
- Pereza, una mezcla de falta de tiempo, falta de interés y falta de tarjetas amarillas.

Tabla III. Objetivos de la información de la tarjeta amarilla relativa a vacunas

Dato de la tarjeta amarilla	Objetivo de su información
<ul style="list-style-type: none"> Nombre del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> Identificar a un mismo individuo en las posibles notificaciones duplicadas por distintos notificadores y para valorar repetición de reacciones.
<ul style="list-style-type: none"> Edad, sexo y peso del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> Identificar posibles factores de riesgo, como puede ser el sexo, o identificar grupos etarios de riesgo.
<ul style="list-style-type: none"> Nombre comercial de la vacuna, formato y el número de lote que figura en el envase. 	<ul style="list-style-type: none"> Detecciones de RAM causadas por excipientes, formas farmacéuticas. En las vacunas, como en otros medicamentos biológicos, es importantísimo conocer el lote administrado de la presentación precisa.
<ul style="list-style-type: none"> Dosis diaria y vía de administración. 	<ul style="list-style-type: none"> Detección de dosis y vía precisas que expliquen las RAM.
<ul style="list-style-type: none"> Fechas de administración. 	<ul style="list-style-type: none"> Permitir establecer una secuencia temporal con las RAM y, por lo tanto, la relación causal.
<ul style="list-style-type: none"> Motivo de la prescripción. 	<ul style="list-style-type: none"> Relación posible con patología base.
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas. 	<ul style="list-style-type: none"> Descripción detallada de signos y síntomas.
<ul style="list-style-type: none"> Fechas de las RAM. 	<ul style="list-style-type: none"> Permitir establecer la secuencia temporal con la vacunación y, por lo tanto, la relación causal.
<ul style="list-style-type: none"> Desenlace en el paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> Permitir establecer la gravedad de las RAM.
<ul style="list-style-type: none"> Observaciones adicionales. 	<ul style="list-style-type: none"> Permitir añadir información clínica, como analíticas, alergias, fechas de dosis previas de vacunas, etc.
<ul style="list-style-type: none"> Profesional que notifica. 	<ul style="list-style-type: none"> Permitir validar y confirmar el caso, y facilitar la información de retorno al notificador.

salud de la población. Si son relativas a las vacunas, por parte del organismo competente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y si son relativas a aspectos epidemiológicos y de enfermedades transmisibles, por parte de las unidades de Salud Pública.

Qué RAM deben notificarse

Si recordamos que la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas se orienta a identificar nuevos

riesgos de los medicamentos en general, y de las vacunas en particular, será prioritaria la notificación de efectos graves y de reacciones que se asocien con las *nuevas vacunas*. Se consideran "graves" las reacciones que amenacen la vida, provoquen la hospitalización o la prolonguen, causen incapacidad persistente, defectos congénitos o provoquen la muerte de la persona. En la tabla IV se describen algunas de las reacciones adversas graves que han sido relacionadas

con vacunas y que deben ser notificadas como mínimo¹⁴. A criterio del profesional sanitario se notificarán otras RAM de vacunas recientemente comercializadas.

Pero en el ámbito de las vacunas, la *falta de eficacia* se debe considerar como un efecto adverso "grave" y debe también notificarse. Los casos de falta de eficacia se contemplan como situaciones graves en las guías europeas cuando se asocian a la utilización de medicamentos para tratar enfermedades amenazantes para la vida del paciente (por ejemplo, antirretrovirales y antineoplásicos), al uso de las vacunas y

de los anticonceptivos. En muchos de estos casos son precisos los datos de serotipos infectantes, pues se pueden producir infecciones postvacunales relacionadas con la vacuna administrada, pero en realidad deberse a otro serotipo distinto al componente de la vacuna. Por ejemplo, se han publicado casos de meningitis de serotipo B después de vacunación de meningococo de tipo C en nuestro medio¹⁵.

En algunos casos será precisa una investigación adicional cuando el AADV se incluya en alguno de los grupos siguientes:

Tabla IV. Ejemplos de acontecimientos adversos graves relacionados con vacunas que deben notificarse (basado en 14; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b)

- Absceso bacteriano.
- Anafilaxia.
- Anestesia/parestesia.
- Artralgia.
- BCG-itis diseminada.
- Convulsiones febriles o afebriles.
- Encefalopatía/encefalitis.
- Enfermedad invasiva por Hib.
- Exantema transitorio.
- Hipertermia (rectal > 40,5 °C).
- Linfadenitis/linfadenopatía.
- Llanto persistente.
- Meningitis.
- Neuritis braquial.
- Orquitis.
- Osteomielitis.
- Pancreatitis.
- Parálisis de Bell.
- Parotiditis.
- Poliomieltitis.
- Reacción alérgica.
- Reacción local severa que requiera hospitalización.
- Sepsis.
- Sordera.
- Shock anafiláctico.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Trombopenia.
- Otros acontecimientos adversos no descritos anteriormente y que ocurran durante las cuatro semanas siguientes a la vacunación, especialmente tras las vacunas recientemente introducidas en el calendario de vacunación.

- **Cluster:** aparición de dos o más casos de una misma reacción adversa que siguen a una inmunización, asociados en el tiempo, en un mismo ámbito geográfico, con la misma vacuna o con el mismo lote.
- Casos que requieren hospitalización en el plazo de un mes desde la administración de la vacuna.
- Muertes ocurridas en el plazo de un mes desde la administración de la vacuna.
- Cualquier efecto grave ocurrido en el plazo de un mes tras la administración de una vacuna de reciente comercialización (introducida en el mercado en los últimos cinco años).

En estas situaciones, el técnico o persona que desarrolla la investigación (perteneciente al centro autonómico de Farmacovigilancia o a la Consejería de Salud/Sanidad en función del acuerdo establecido entre ambas partes y que dependerá de cada comunidad autónoma) cumplimentará un nuevo documento que recoge el resto de datos, no incluidos en la TA, necesarios para un adecuado conocimiento de la reacción adversa y que suponen el apoyo para la posible adopción de medidas cautelares oportunas.

Quién debe notificar las RAM

Nuestra legislación es clara en España: todo profesional sanitario debe notificar las sospechas de RAM de las que tenga conocimiento². Cada uno de ellos, según su implicación y su entrenamiento, puede y debe notificar lo que identifique mientras visita a la persona o administra la vacuna. Todo profesional perspicaz, conocedor del sistema y con tarjetas amarillas disponibles, puede y debe notificarlas. No debe dejar de hacerlo si alguno de esos elementos está ausente. En la tabla I se detallan los puntos de contacto de cada centro de Farmacovigilancia.

Se debe destacar la importante labor del personal de enfermería británico en la notificación de efectos adversos asociados al uso de la vacuna de meningococo C durante la campaña 2000-2001, que motivó la aceptación desde entonces como notificadores a los enfermeros británicos. Antes de esa fecha no podían notificar una sospecha de reacción adversa.

Cuándo notificar las RAM

La respuesta es simple: lo antes posible. No se debe esperar a reunir más y más información. Con los datos que figuran en la tarjeta amarilla (ver figura 1 y tabla III) es suficiente para enviar una *sospecha* de efecto adverso. No se necesita tener certeza comprobada de que

una vacuna ha causado una reacción adversa para notificarlo. Después se podrá ampliar la información con nuevos datos si se van obteniendo; por ejemplo, de biopsia, de analíticas, etc. Con este tipo de información se pueden llegar a hacer estimaciones comparativas de la seguridad de las vacunas en distintas áreas¹⁶.

Cómo mantenerse informado

Tal como se recoge en el Real Decreto 711/2002 de Farmacovigilancia², una de las obligaciones de los profesionales sanitarios es mantenerse informados sobre la seguridad de los medicamentos. Para alcanzar este objetivo deben revisarse las fichas técnicas de los medicamentos, en general, y de las vacunas, en particular. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha puesto en su web (<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>) un acceso libre a los textos de casi todos los medicamentos comercializados en España que tienen este documento. Es el resumen de las características farmacoterapéuticas del medicamento, imprescindible para utilizarlos adecuadamente.

Las notas informativas que en algunas ocasiones emite y distribuye a las admi-

nistraciones sanitarias también son un medio de información a los profesionales sanitarios. Tanto en la propia página de Internet de la Agencia (www.agemed.es) como en sus enlaces a otras agencias europeas, incluida la EMEA (www.emea.eu.int), se puede consultar este tipo de información.

La normativa española en vigor establece que los laboratorios titulares de la comercialización de los medicamentos y de las vacunas deben distribuir a los profesionales sanitarios las fichas técnicas de los nuevos medicamentos cuando se comercializan. En todo el material divulgativo de los laboratorios farmacéuticos debe incluirse la ficha técnica autorizada por las agencias reguladoras correspondientes.

Recientemente, se ha iniciado un trabajo en colaboración en el ámbito internacional cuyo objetivo es sentar las bases para armonizar la seguridad de las vacunas. Se denomina Brighton Collaboration y ha comenzado a publicar sus resultados con las primeras definiciones de acontecimientos adversos después de las vacunaciones junto con los procedimientos necesarios para armonizar el manejo de esta información¹⁷.

Bibliografía

1. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, año 2004. *Bol Epidemiol Semanal*. 2003;11(27):301-302.
2. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *BOE*, 20 de julio de 2002.
3. Abajo FJ de, Madurga M, Montero D, Martín-Serrano G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2003;5(20): 683-706.
4. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001; 108: e58. Disponible en www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/4/e58
5. DeStefano F, Chen RT. Autism and measles-mumps-rubella vaccination. Controversy laid to rest? *CNS Drugs*. 2001;15:831-837.
6. Ascherio A, Zhang S, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker A. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-332.
7. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*. 2003;362:1659-1666.
8. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Recombinant Hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*. 2003;12:S59.
9. EMEA Public Statement on Thiomersal in Vaccines for Human use. Recent evidence supports safety of Thiomersal-containing Vaccines. Ref: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/ Adopted. EMEA: London, 24 March 2004. Disponible en www.emea.eu.int
10. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 8 August 2003. *Weekly Epidemiological Record*. 2003;78(32):277-284.
11. European Commission. Guideline Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. CPMP/463/00. EC: Brussels, July 2003.
12. EMEA. Withdrawal of the Marketing Authorisation for the medicinal product "Rotaschild-Rotavirus vaccine", EU71/99/105/001. Ref. EMEA/13002/01. EMEA: London, 7 June 2001. Disponible en www.emea.eu.int
13. Inman WHW. *Monitoring for Drug Safety*. Lancaster, England: MTD Press Ltd, 1996.
14. Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, Hayes SW, Cochi SL, Donlon JA, Wassilak SG. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 1994;12(6):542-550.
15. Cardeñosa N, Domínguez A, Martínez A, Álvarez J, Pañella, Godoy P, Minguell S, Camps N, Vázquez JA and the Working Group on Meningococcal Disease. Meningococcal Disease in Catalonia 1 Year after Mass Vaccination Campaign with Meningococcal Group C Polysaccharide Vaccine. *Infection*. 2003;31:392-397.
16. Grupo de Investigación sobre la vacuna antimeningocócica del Sistema Español de Farmacovigilancia. Seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C. Datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia. *Gac Sanit*. 1999;13(6): 462-467.
17. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Hejbl H, Heininger U, Jefferson T, Loupi E; The Brighton Collaboration. The Brighton Collaboration-enhancing vaccine safety. *Vaccine*. 2004 May 7;22(15-16):2046. Disponible en: <http://brightoncollaboration.org/en/index/about.html>

