

Ana María Alguacil-Ramos<sup>1</sup>  
Teresa M<sup>a</sup> Garrigues-Pelufo<sup>2</sup>  
Julio Muelas-Tirado<sup>3</sup>  
Antonio Portero-Alonso<sup>4</sup>  
Jordi Pérez-Panadés<sup>4</sup>  
Jaime Fons-Martínez<sup>1</sup>

# Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011

<sup>1</sup>Dirección General de Salud Pública-FISABIO. Conselleria de Sanitat. Valencia

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia. Universitat de Valencia. Burjassot (Valencia)

<sup>3</sup>Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia

<sup>4</sup>Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Valencia

## RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas administradas frente a la gripe, por sexo, grupos de riesgo y por grupos de edad en la Comunidad Valenciana desde el año 2005 a 2011.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico de diseño observacional descriptivo y transversal, basado en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas (NRAV) frente a la gripe, registradas a través del Sistema de Información Vacunal (SIV) de la Comunidad Valenciana, de 1 de enero de 2005 hasta 31 de diciembre de 2011.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio se registraron 5.107.790 dosis de vacuna frente a la gripe, con una tasa de notificación de NRAV de 1,94 por 100.000 (IC95% 1,59-2,36) y 228.094 dosis de vacuna de gripe A(H1N1)pdm09 (tasa 96,45 por 100.000; IC95% 84,52-110,06). El 70,71% (70) y el 64,55% (142), respectivamente, de las NRAV correspondieron a mujeres. El grupo de riesgo de trabajadores sociosanitarios presentó una mayor tasa de notificación para la gripe estacional (25,35 por 100.000; IC95%: 17,65-36,40) así como para gripe A(H1N1)pdm09 (864,13 por 100.000; IC95% 714,38-1044,93) durante el periodo de estudio.

**Conclusiones.** Las vacunas frente a la gripe administradas durante el periodo de estudio muestran un elevado perfil de seguridad tanto en población con patología de riesgo como en otros grupos diana susceptibles de la vacunación. Las reacciones registradas durante el estudio coinciden en su mayoría con las descritas en las fichas técnicas de las vacunas.

**Palabras clave:** vacunas, gripe, reacciones adversas, grupos de riesgo

## Safety of influenza vaccines in risk groups: analysis of adverse events following immunization reported in Valencian Community from 2005 to 2011

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate reports of adverse events following influenza immunization by sex, risk and age groups in Valencian Community from 2005 to 2011.

**Methods:** A pharmacoepidemiological descriptive cross-sectional observational study based on the reports of adverse events following immunization (AEFI) against influenza, registered through the Vaccination Information System (SIV) of Valencian Community from 1 January 2005 until 31 December 2011 was done.

**Results:** During the study period 5,107,790 doses of vaccine against influenza were reported, with an AEFI incidence of 1.94 per 100,000 (95% CI 1.59 to 2.36), and 228,094 doses of vaccine for influenza A (H1N1) pdm09 (96.45 per 100,000, 95%CI 84.52-110.06). The 70.71% (70) and 64.55% (142), respectively, of AEFI were in women. The healthcare workers group had a higher reporting rate for seasonal influenza (25.35 per 100,000; 95%CI: 17.65-36.40) and for influenza A(H1N1) pdm09 (864.13 per 100,000; 95%CI 714.38-1044.93) during the study period.

**Conclusions:** Vaccines against influenza administered during the study had a high safety profile in both populations with disease risk and other susceptible target groups of vaccination. Adverse reactions reported during the study mostly coincide with those described in the summary of product characteristics of vaccines.

**Key words:** vaccines, influenza, adverse events, risk group

## INTRODUCCIÓN

Los importantes avances en el control de enfermedades infecciosas mediante los programas de vacunación no han impedido las controversias sobre sus beneficios y riesgos. Pa-

Correspondencia:  
Ana María Alguacil Ramos  
Dirección General de Salud Pública, Avd Cataluña nº21, 46020 Valencia  
Tel +34 96 192 57 99.  
Fax +34 96 192 58 01.  
E-mail: alguacil\_ana@gva.es

radójicamente, cuanto mayor es la evidencia científica de sus beneficios, tanto a nivel individual como colectivo, mayor es la preocupación por los efectos adversos. Se ha constatado, incluso, que la aparición de posibles reacciones adversas puede disminuir la confianza en los programas de vacunación y repercutir así en un descenso de las coberturas<sup>1</sup>.

La inquietud por los efectos adversos puede ser especialmente señalada en pacientes con patologías de base. En el caso de vacuna de la gripe, dirigida fundamentalmente a evitar las complicaciones de la enfermedad gripal en aquellos grupos de especial riesgo<sup>2-4</sup>, se ha observado, que puede haber una preocupación, tanto por parte de los pacientes como de los profesionales sanitarios que los atienden, por las posibles exacerbaciones de la patología de base consecuencia de la vacunación antigripal<sup>5</sup>.

Entre los grupos a los que se dirige la vacunación antigripal se encuentra la población mayor de 60 años de edad con o sin patología de base. Esta población es en ocasiones polimedificada. Distintos estudios farmacoepidemiológicos han llevado a la conclusión de que la incidencia de reacciones adversas, producidas por medicamentos en general, se duplica entre los 60 y los 70 años de edad, independientemente del tipo de medicación que se maneje, un factor a tener en cuenta a la hora de establecer la relación de causalidad con los eventos adversos producidos tras la vacunación<sup>6</sup>.

Tal y como describe la ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) las reacciones adversas derivadas de la vacunación antigripal se manifiestan habitualmente dentro de las primeras 24 horas posteriores a la vacunación y suelen ser frecuentemente leves y localizadas en el lugar de la inyección<sup>7</sup>. Las reacciones sistémicas que se producen más comúnmente incluyen mialgia, fatiga, dolor de cabeza y fiebre de bajo grado. Ensayos clínicos demuestran que en las personas de edad avanzada, la administración de las vacunas inactivadas trivalentes no se asocia con mayores tasas de reacciones sistémicas, en comparación con placebo<sup>8-10</sup>.

La complicación más temida de la vacuna contra la gripe es el Síndrome de Guillain-Barre (SGB). Sin embargo, éste es extremadamente raro (aproximadamente de 1/1.000.000) y se considera que los beneficios de la vacunación superan los riesgos para el desarrollo del SGB asociado con la vacuna<sup>5</sup>.

El análisis y comunicación de las reacciones adversas es un aspecto esencial de la farmacovigilancia, ya que uno de sus fines es disipar las posibles dudas sobre la seguridad y conseguir con ello una mejora en las coberturas vacunales.

El objetivo de este trabajo es evaluar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas administradas frente a la gripe, por sexo, grupos de riesgo y por grupos de edad en la Comunidad Valenciana desde el año 2005 a 2011.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico de diseño observacional descriptivo y transversal, basado en las

notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas frente a la gripe registradas a través del Sistema de Información Vacunal (SIV) de la Comunidad Valenciana, de 1 de enero de 2005 hasta 31 de diciembre de 2011. Este sistema de registro nominal de vacunas se estableció en el año 2002, siendo el único sistema de estas características en España. La integración del SIV con otros sistemas sanitarios de la Comunidad Valenciana permite la identificación personal de los individuos residentes en Comunidad Valenciana<sup>11</sup>. A través del SIV se registran las vacunas administradas a cada persona, identificando el tipo de vacuna, lote, dosis y fecha de administración. Esta identificación permite a su vez la obtención de indicadores basados en los datos demográficos (edad, sexo y grupo de riesgo) de la población vacunada. Las sospechas de reacciones adversas asociadas a vacunas, basadas en el sistema de vigilancia pasiva – notificación espontánea, se registran de forma exhaustiva desde el año 2005 a través del historial vacunal del individuo, vinculando una notificación de sospecha de reacción adversa a vacunas (NRAV) con un acto vacunal.

La información contenida en las NRAV incluye las reacciones adversas que se consideran relacionadas con la vacunación, usando la terminología internacional estandarizada, *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) y las fechas de inicio y fin de las reacciones<sup>12</sup>. Cada NRAV puede incluir más de una reacción adversa.

El número de dosis administradas por sexo, grupo edad grupo de riesgo, y tipo de vacuna se obtuvieron del registro de vacunas nominal del SIV.

Variables incluidas en el estudio: tipo de vacuna administrada (gripe estacional; gripe A(H1N1)pdm09), sexo, grupo de edad, tipo de reacción, órgano y sistema afectado, grupo de riesgo y año.

Los grupos de riesgo para la declaración de vacuna de la gripe en el SIV fueron: A-1. Crónicos cardiovasculares/respiratorios; A-2. Crónicos en instituciones cerradas; B-1. Enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida; B-2. >60 en ningún otro grupo de riesgo; B-3. Niños en tratamiento crónico con salicilatos; B-4. Embarazadas; C-. Trabajador sociosanitario (profesionales sanitarios/trabajadores de centros sociosanitarios); D-. Personal que cuida a otros con riesgo; E-. Personas de servicios públicos especiales; F-. En ningún grupo de riesgo; G-. Trabajadores sector avícola. Los grupos de riesgo para la declaración de vacuna de la gripe A(H1N1)pdm09 en el SIV fueron: 1.- Trabajadores sociosanitarios (profesionales sanitarios/trabajadores de centros sociosanitarios); 2.- Trabajadores de servicios públicos esenciales; 3.- Mujeres embarazadas; 4.- Personas mayores de 6 meses con patología de base.

Se calculó la tasa de notificación por 100.000 dosis de vacunas administradas y registradas en SIV para cada una de las variables, y el intervalo de confianza al 95%. Cuando se precisó realizar el contraste de varias tasas entre sí de forma conjunta, se aplicó un test de comparación de proporciones ajustando por comparaciones múltiples (Bonferroni) para asegurar un nivel de significación global por debajo del 0,05.

El análisis de los datos del estudio se realizó con los paquetes estadísticos R v 3.0.2 y SPSS v.15.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 5.107.790 dosis de vacuna frente a la gripe estacional, de ellas 4.518.792 (88,47%) se administraron a personas consideradas de riesgo, y entre las cuales 2.475.548 (54,78%) eran mujeres y 2.043.244 (45,22%) hombres. El total de dosis de vacunas frente a la gripe A(H1N1)pdm09 administradas desde noviembre de 2009 hasta febrero de 2010 fue 228.094 dosis, de las cuales un 48,27% correspondieron a mujeres.

Se registraron un total de 319 NRAV, el valor de la tasa global de notificación para la vacuna frente a la gripe estacional en la Comunidad Valenciana durante el periodo de estudio fue de 1,94 por 100.000 (IC95% 1,59-2,36). La vacuna para la gripe A(H1N1)pdm09, utilizada durante los años 2009 y 2010, tuvo una tasa de 96,45 por 100.000 (IC95% 84,52-110,06). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

El análisis de las NRAV de la gripe estacional mostró que el número de notificaciones en mujeres (70 NRAV; 2,52 por 100.000; IC95% 1,99-3,18) fue superior al valor registrado en hombres (29 NRAV; tasa 1,25 por 100.000; IC95% 0,87-1,79). Esta situación se dio en todos los grupos de riesgo, destacando la tasa de notificación del grupo de trabajadores sociosanitarios en ambos sexos (mujeres: 26,61 por 100.000; IC95% 17,41 - 40,68; hombres: 22,54 por 100.000; IC95% 11,42 - 44,49).

En el análisis de la tasa de notificación a la gripe estacional, en función de la edad y el grupo de riesgo, se observa que globalmente fue ligeramente superior en población menor o igual a 15 años (4,15 por 100.000; IC95% 2,01-8,57) frente a en personas de entre 16-64 (3,02 por 100.000; IC95% 2,31-3,94) y población con 65 años o más (1,21 por 100.000; IC95% 0,88-1,66). El grupo de riesgo que engloba a enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos y personas con obesidad mórbida presentó una tasa mayor en población menor o igual a 15 años (13,58 por 100.000; IC95% 2,40-76,88). Las tasas para este grupo en personas de 16 a 64 años y en mayores o igual a 65 años fueron de 3,29 por 100.000 (IC95% 1,60-6,80) y 0,68 por 100.000 (IC95% 0,23- 2,01) respectivamente.

Esta tendencia se mantuvo para el grupo de riesgo de personas con enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, que presentó una tasa de 5,42 por 100.000 (IC95% 2,48-11,83), también superior a la obtenida para este mismo grupo de riesgo en los otros dos grupos de edad.

El grupo de riesgo de trabajadores sociosanitarios entre 16 y 64 años y en mayores de 64 años presentó una mayor tasa de notificación global para la gripe estacional durante el periodo de estudio (25,35 por 100.000; IC95% 17,65-36,40) con diferencias estadísticas respecto al resto de grupos, como ya se ha señalado en el análisis por sexo. En el grupo de riesgo de mujeres embarazadas no se realizó ninguna notificación relacionada con la gripe estacional durante el periodo de estudio (tabla 1).

Siguiendo el patrón de la gripe estacional, en la gripe A(H1N1)pdm09 la tasa de notificación en mujeres (142 NRAV, tasa 128,98 por 100.000; IC95% 109,45-152,00) fue superior a la de hombres (78 NRAV, tasa 66,10 por 100.000; IC95% 52,97-82,48) ( $p < 0,05$ ).

El grupo de edad con mayor tasa global de notificación fue el de menores de 15 años (285,10 por 100.000, IC95% 198,58-409,14). Estuvo asociada al grupo de riesgo de personas mayores de seis meses con patología de base (285,32 por 100.000; IC95% 198,74-409,47) y significativamente superior a la obtenida en este grupo de riesgo para el grupo de edad de 16 a 64 años (87,36 por 100.000; IC95% 68,16-111,97), y el de mayores o igual a 65 años (16,48 por 100.000; IC95% 10,78-25,19). Una única NRAV registrada en el grupo de embarazadas entre 16 y 64 años generó una tasa de 21,36 por 100.000 (IC95% 3,77-120,92). Dentro de este grupo de edad, tanto los trabajadores sociosanitarios como los trabajadores de servicios públicos esenciales presentaron unas tasas de notificación elevadas si las comparamos con el grupo de riesgo de personas con patología crónica, y en el caso de los profesionales sociosanitarios, significativamente superior (880,39 por 100.000; IC95% 727,17-1065,54), y con un valor global de 864,13 por 100.000 (IC95% 714,38-1044,93).

Por tipo de reacción, los trastornos generales y alteraciones en el punto de inyección supusieron la tasa de notificación más alta respecto al resto de reacciones para todos los grupos de riesgo.

La tasa de notificación para otros grupos de reacciones como los trastornos respiratorios fue superior en el grupo de profesionales sociosanitarios, frente al grupo de crónicos cardiovascuales/ respiratorios (gripe estacional) así como para el grupo de personas mayores de 6 meses con patología de base (gripe A(H1N1)pdm09) (tabla 2).

## DISCUSIÓN

Conocer las características y beneficios de las vacunas disponibles frente a la gripe, basadas en evidencias científicas, puede ayudar a conseguir una mejora en las coberturas de vacunación y a disipar las incertidumbres en torno a su seguridad<sup>13</sup>. Los estudios postcomercialización contribuyen a un mejor conocimiento de las reacciones producidas cuando estas se administran a un número elevado de población y con distintas características individuales, como pueden ser los factores de riesgo por los cuales son susceptibles de vacunación. En este sentido, las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) han transformado el mundo de la salud, la epidemiología y la farmacovigilancia, pues están consiguiendo que los procesos asistenciales y de seguimiento de la prescripción tengan una mayor calidad, efectividad y eficiencia<sup>14</sup>. En Comunidad Valenciana, la información recogida a través del SIV así como la notificación on-line, encuadrada dentro de los sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas, permite disponer de información detallada y en tiempo real de las vacunaciones realizadas en la Comunidad Valenciana, así como una

Tabla 1	Notificaciones de sospecha de reacciones adversas a vacunas de gripe estacional registradas en SIV por grupo de riesgo y edad. Comunidad Valenciana. Años 2005 a 2011.																			
	Grupo riesgo	≤ 15 años				16-64 años				≥ 65 años				Total						
		N	%	Tasa	IC 95%	N	%	Tasa	IC 95%	N	%	Tasa	IC 95%	N	%	Tasa	IC 95%			
A-1. Crónicos cardiovasculares/respiratorios	6	85,71	5,42	2,48	11,83	10	18,52	1,67	0,91	3,08	23	60,53	1,54	1,03	2,31	39	39,39	1,77	1,30	2,42
B-1. Enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida	1	14,29	13,58	2,40	76,88	7	12,96	3,29	1,60	6,80	3	7,89	0,68	0,23	2,01	11	11,11	1,67	0,93	2,99
B-2. >60 en ningún otro grupo de riesgo	0	0	0	0,00	-	2	3,7	1,04	0,29	3,81	10	26,32	0,96	0,52	1,76	12	12,12	0,97	0,56	1,70
C-. Trabajador sociosanitario	0	0	0	0,00	-	27	50	24,38*	16,76	35,47	2	5,26	55,05	15,10	200,51	29	29,29	25,35*	17,65	36,40
D-. Personal que cuida a otros con riesgo	0	0	0	0,00	-	1	1,85	1,04	0,18	5,91	0	0	0,00	0,00	-	1	1,01	1,03	0,18	5,85
E-. Personas de servicios públicos especiales	0	0	0	0,00	-	2	3,7	4,11	1,13	14,99	0	0	0,00	0,00	-	2	2,02	4,10	1,12	14,94
F-. En ningún grupo de riesgo	0	0	0	0,00	-	5	9,26	1,15	0,49	2,69	0	0	0,00	0,00	-	5	5,05	1,02	0,44	2,40
Total	7	100	4,15	2,01	8,57	54	100	3,02	2,31	3,94	38	100	1,21	0,88	1,66	99	100	1,94	1,59	2,36

Tasa de notificación por 100.000 dosis de vacunas administradas/registradas

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (tasa de notificación en C. Trabajadores sociosanitarios respecto a A-1. Crónicos Cardiovasculares/Respiratorios, B-1. Enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida, B-2. mayores de 60 años en ningún otro grupo de riesgo)

rápida comunicación y generación de posibles señales de alarma que son posteriormente evaluadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia<sup>15,16</sup>. La exhaustividad del registro de NRAV a través de SIV es alta, pues durante el periodo de 2005 a 2011, el 96,5 % de las notificaciones asociadas a la vacunación se realizaron por este sistema<sup>17</sup>.

Uno de los aspectos más destacables y novedosos de este estudio es la determinación tanto de las tasas de NRAV como de los tipos de reacciones adversas más frecuentes en los grupos de población vacunada y diagnosticada de algún factor de riesgo.

La relación entre el rechazo a la vacunación y el miedo o preocupación por los efectos adversos derivados de las mismas ha sido claramente descrita. Así, un informe técnico publicado por el centro para el control de enfermedades infecciosas *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) en 2014, con datos extraídos de la encuesta anual del proyecto VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaboration Effort*); y de un cuestionario complementario realizado por el mismo ECDC, pone de manifiesto que las tasas de cobertura de vacunación contra la gripe estacional en la mayoría de países de la UE son inferiores a las recomendadas por los organismos oficiales, y se señalaba una evidencia de la preocupación por los posibles y percibidos efectos adversos derivados de la vacunación como una de las principales barreras frente a la vacunación<sup>18</sup>.

Las coberturas de vacunación antigripal que se han registrado en España durante los últimos años han sido bajas. Así, en el año 2013, no alcanzaron el objetivo marcado por la OMS para el grupo de población mayor de 64 años (75%)<sup>19</sup>. En Comunidad Valenciana, el análisis de las coberturas registradas en la temporada 2013/14 mostró unos valores muy bajos para algunos de los grupos de riesgo hacia los cuales va dirigida, no alcanzando el 50% en población diagnosticada de patología cardíaca y algo inferior al 28 % en aquellos con patología respiratoria<sup>20</sup>.

Se ha observado como situaciones de percepción de riesgo pueden contribuir a un aumento de las coberturas de vacunación. Así en la temporada 2005/06, posterior a la situación de alarma por la gripe aviar, se observó un señalado aumento de las coberturas de vacunación en población mayor de 65 años, alcanzando valores del 70,1% en España y superiores a los obtenidos en las recientes temporadas antigripales<sup>21</sup>. Del mismo modo, las alarmas mediáticas en torno a las vacunaciones pueden contribuir a una "preocupación" por la seguridad de las vacunas, como ocurrió en la vacunación frente a la gripe A(H1N1)pdm09, en la que las coberturas vacunales en Comunidad Valenciana no alcanzaron los valores registrados para la gripe estacional y el número de NRAV fue significativamente más alto<sup>17</sup>.

El análisis específico de las NRAV para la gripe estacional por grupo de edad mostró que la tasa registrada en el grupo de población entre 6 meses y 15 años, con algún factor de riesgo, fue superior a la de los grupos de edad entre 16 y 64 años, así como en población mayor o igual a 65 años. Teniendo en cuenta

Organo/sistema	Gripe				Gripe A(H1N1)pdm09							
	A-1		B-1		B-2		C		1		4	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	66	3,00	15	2,27	12	0,97	25	21,85	211	1.736,48	145	69,52
Trastornos del sistema nervioso	6	0,27	3	0,46	2	0,16	8	6,99	33	271,58	31	14,86
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3	0,14	1	0,15	1	0,08	6	5,24	12	98,76	12	5,75
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	0,09	0	0,00	1	0,08	9	7,87	48	395,03	19	9,11
Trastornos gastrointestinales	2	0,09	1	0,15	0	0,00	1	0,87	21	172,83	24	11,51
Trastornos respiratorios	4	0,18	1	0,15	0	0,00	5	4,37	10	82,3	26	12,47
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>4,04</b>	<b>22</b>	<b>3,34</b>	<b>18</b>	<b>1,46</b>	<b>58</b>	<b>50,70*</b>	<b>336</b>	<b>2.488,24*</b>	<b>271</b>	<b>129,93</b>

Gripe: A-1, crónicos cardiovasculares/respiratorios; B-1, enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida ; B-2, mayores de 60 años en ningún otro grupo de riesgo; C, trabajador sociosanitario; Gripe A(H1N1)pdm09: 1, trabajadores sociosanitarios; 4, personas mayores de 6 meses con patología de base

Tasa de notificación por 100.000 dosis de vacunas administradas/registradas

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

el grupo de riesgo al que pertenecían las NRAV de la población infantil, el grupo con mayor número de notificaciones fue el perteneciente a enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, con una tasa de 5,42 por 100.000, valor también superior al registrado para este mismo grupo en el resto de edades. Sin embargo, la mayor tasa correspondió a los enfermos renales, inmunodeprimidos o con obesidad mórbida, con un valor de 13,58 por 100.000. La cobertura de vacunación registrada en la temporada 2012/13 en este grupo de edad y riesgo fue superior respecto al resto de grupos de riesgo, situándose en torno al 24%, frente al 11% en niños con patología cardíaca y al 7% en aquellos con patología respiratoria<sup>22</sup>. La tasa de notificación registrada para la gripe A(H1N1)pdm09, durante el periodo 2009-2010, fue también mayor en este grupo de edad, con un valor de 285,10 por 100.000. Los grupos de riesgo establecidos para el registro de la vacunación frente a la gripe A(H1N1)pdm09 no coincidieron con los de la gripe estacional, por lo que en el grupo de población de menor edad sólo se puede indicar que presentaban patologías de base susceptibles para esta vacunación.

Un aspecto a destacar es que los profesionales sanitarios, tanto para la vacuna frente a la gripe estacional como para la de la gripe A(H1N1)pdm09, presentaron unas tasas significativamente superiores a las de los otros grupos de riesgo, siendo de 25,35 y 864,13 por 100.000 respectivamente. En un estudio realizado por Kraigher et al<sup>23</sup> en Eslovenia también se observó que en la temporada 2009-2010 el 38% de las notificaciones analizadas correspondieron al grupo de pro-

fesionales sanitarios. Esta mayor tasa de notificación podría atribuirse a su mayor accesibilidad al sistema de notificación y a la percepción de la importancia de la notificación de posibles efectos adversos.

Las mujeres embarazadas vacunadas frente a la gripe estacional durante el periodo de estudio no presentaron ninguna sospecha de reacción adversa. Sí que se registró, sin embargo, una NRAV frente a la gripe A(H1N1)pdm09. Los resultados obtenidos en este estudio avalando la seguridad de la vacunación antigripal en este colectivo, junto con los recientemente publicados por Kay AW et al<sup>24</sup>, en el que se señala una mayor respuesta inmunológica celular en las mujeres embarazadas frente a la enfermedad gripal, suponiendo así un mayor riesgo para la embarazada y el recién nacido, apoyan la posición de recomendación de la vacunación antigripal en este grupo de riesgo y para el cual las coberturas de vacunación alcanzadas en las últimas temporadas no han alcanzado el 15%<sup>25</sup>.

El incremento de las NRAV para la gripe A(H1N1)pdm09 en relación a la gripe estacional, tanto en los individuos con patología de base como para los profesionales sanitarios, registrado en el estudio, podría haber sido potenciado por la especial vigilancia que se estableció por parte de la AEMPS sobre las posibles reacciones adversas producidas por la vacunación pandémica<sup>26</sup>. Asimismo, se detectó una tendencia a considerar que las vacunas frente a la gripe A(H1N1)pdm09 habían sido elaboradas con premura y podrían ser menos seguras. Los medios de comunicación pudieron contribuir a esta percepción<sup>27</sup>. En este aspecto, la duda respecto a la seguridad

de las vacunas destacó entre los principales factores que influyeron en la no vacunación de los profesionales sanitarios en un estudio realizado en Grecia por Rachiotis et al<sup>28</sup>, así como en estudios publicados en España por Galicia-García et al<sup>29</sup> en el que tras una encuesta realizada a profesionales sanitarios de entorno hospitalario se señaló que el 18,8% de los encuestados decían no vacunarse frente a la gripe estacional por temor a los efectos secundarios.

En cuanto a los tipos de reacciones notificadas, se ha observado que corresponden en su mayoría, y con una tasa de notificación significativamente superior al resto, a trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración de la vacuna, tales como el dolor o eritema en el punto de inyección y cansancio o fatiga, seguidos de los trastornos del sistema nervioso (cefaleas principalmente) y los trastornos del sistema músculo esquelético, como mialgias. Todos ellos se describen como muy frecuentes (>1/10) y frecuentes (<1/10, >1/100) en las fichas técnicas de las vacunas<sup>30,31</sup>. No se encontraron valores superiores de reacciones correspondientes al grupo de trastornos respiratorios en pacientes con patología de riesgo de este tipo. En un estudio realizado por Wongsurakiat et al<sup>32</sup> se evaluaron los síntomas locales y sistémicos en las semanas posteriores a la vacunación en pacientes con enfermedad obstructiva crónica sin observar diferencias significativas de la incidencia de infecciones respiratorias agudas o disnea entre los grupos tratados y placebo tras de 1 a 4 semanas. La única diferencia significativa observada fue en la reacción local en el sitio de inyección; observada en 27% del grupo vacunado y 6% del grupo con placebo (P = 0,002).

En cuanto al Síndrome de Guillain-Barré, no se ha registrado ningún caso en el SIV durante el periodo de estudio. En Comunidad Valenciana se notificó directamente al Centro Autonómico de Farmacovigilancia una única sospecha de esta reacción relacionada con la vacunación antigripal. La frecuencia conocida de este evento, en torno a 1/1.000.000, junto al elevado número de dosis de vacuna antigripal, administradas durante el periodo de estudio, más de 5 millones, avalan la seguridad de la vacuna en este sentido. A ello hay que añadir la mayor probabilidad demostrada de padecer el Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección gripal más que a la vacunación<sup>33,34</sup>.

Los resultados extraídos del estudio muestran por tanto un elevado perfil de seguridad de las vacunas antigripales que apoya la recomendación de la vacunación en los grupos de riesgo hacia los que va dirigida y proporciona argumentos frente a las percepciones erróneas y preocupaciones identificadas sobre la seguridad de las mismas<sup>35</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

A Eliseo Pastor Villalba, Jose Antonio Lluch Rodrigo y Rosa Martin Ivorra.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo no tienen conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996; 18(2): 99-117.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [Último acceso 12 marzo de 2014].
3. CDC. Seasonal influenza (Flu). Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/> [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
4. Portero A, Pastor E, Martín R, Alguacil AM, Lopez A, Miralles MT et al. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunitat Valenciana. Temporada 2011-2012. Informe de Salud nº 135. Generalitat. Conselleria de Sanitat. 2012. Disponible en: [http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion\\_dgsp.jsp?cod\\_pub\\_ran=709064217&tacc=15](http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod_pub_ran=709064217&tacc=15) [Último acceso 25 de septiembre de 2014].
5. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ Vacuna contra la gripe para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Honorato J, Gil Aldea I, Muñoz M. J. Farmacoterapia en ancianos. En: Curso de Farmacología Clínica Aplicada. El Médico. Formación Académica Online. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema19-20-21/ancianos.htm> [Último acceso 31 de agosto de 2014].
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Sep 20;62(RR-07):1-43.
8. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
9. Govaert ME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
10. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Eng J Med* 1995;333: 889-93.
11. Cervera Taulet M. Abucasis II. Un proyecto integrador. Disponible en: <http://www.socinfo.info/seminarios/sanidad/valencia.pdf> [Último acceso 1 de septiembre de 2014].
12. Medical Dictionary for Regulatory Activities. <http://www.meddra.org/> [Último acceso 5 de noviembre de 2014].
13. Picazo JJ, Alonso LM, Arístegui J, Bayas JM, Sanz J, del Amo P, Cobos JL, et al. Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario *Rev Esp Quimioter* 2012;25: 226-39.

14. Líneas estratégicas en Tecnologías de la Información y Comunicaciones para la Salud en España". Documento de la Sociedad Española de Informática de la Salud (SEIS), 9 de febrero de 2010. [www.seis.es/html/EstrategiaSEISSanidadElectronica.pdf](http://www.seis.es/html/EstrategiaSEISSanidadElectronica.pdf) [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
15. Pastor Villalba E, Martín Ivorra R, Alguacil Ramos AM, Portero Alonso A. Et al. Sistema de Información Vacunal. Generalitat. Conselleria de Sanitat. 2009.
16. Alguacil Ramos AM; Gomar Fayos, MJ; Portero Alonso A et al. Farmacovigilancia activa y vacunas: el papel de las TIC en la declaración de las reacciones adversas en la comunidad valenciana. Comunicación presentada en IX Jornadas de Farmacovigilancia Oviedo. Junio 2009.
17. Alguacil-Ramos AM. La farmacovigilancia de vacunas en la Comunidad Valenciana y su impacto en los programas de vacunación. Años 2005-2011. [Tesis doctoral]. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. 2014.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Implementation of the Council Recommendation on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU). Stockholm: ECDC; 2014
19. ECDC. Seasonal influenza vaccination rates across Europe. Disponible en : [http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/\\_layouts/forms/News\\_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=937](http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=937) [Último acceso 25 de septiembre de 2014].
20. Lluch-Rodrigo JA; Alguacil Ramos AM; Portero Alonso A; Pastor Villalba E; Martín Ivorra R. Trends in seasonal influenza vaccine coverage in target people without pathology. Season 2008/09 – 2012/13. Valencian Community (Spain). Poster presentado en 19ª Conferencia Europea de Medicina General y Familiar/WONCA. Lisboa. Julio 2014.
21. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cobertura de vacunación antigripal en población  $\geq 65$  años. Total Nacional, temporadas 2000-2001 a 2013-2014. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo> . [Último acceso 6 de septiembre de 2014].
22. Portero Alonso A; Alguacil Ramos AM; Pastor Villalba E; Martín Ivorra R; Rodrigo Lluch JA; Gimeno-Hernández L. Influenza vaccination coverage in children with chronic diseases. Season 2012-13. Valencian Community (Spain). Poster presentado en 32ª Conferencia anual de European Society for Paediatric Infectious Diseases. Dublín. Mayo 2014.
23. Kraigher A, Vcakar V. Surveillance of adverse events following immunization against pandemic influenza in Slovenia in season 2009/10. *Vaccine* 2010; 28: 5467-72.
24. Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE et al. Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:14506-11.
25. Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Martín Ivorra R, Alguacil Ramos AM, López Maside A, Miralles Espí MT et al. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunidad Valenciana. Temporada 2013/14. Informe de Salud nº145. Generalitat. Conselleria de Sanitat: 2014; p. 48
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas de la AEMPS. Octubre 2009 (versión 3.2). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/planVacunasPandemicas\\_gripeA\\_H1N1.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf). [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
27. Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S. Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: A systematic review. *Vaccine* 2011; 29: 6472-84.
28. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgoulis K, Hadjichristodoulou C. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill.* 2010;15(6):pii=19486. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19486>. [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
29. Galicia-García MD, González-Torga A, García-González C, Fuster-Pérez M, Garrigós-Gordo I, López-Fresneña N, et al. Vacunación de gripe en trabajadores sanitarios. Por qué se vacunan y por qué no se vacunan. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:413-7.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Medicamentos de Uso humano. Vacunas de uso humano autorizadas en España, combinadas víricas. Vacunas gripe estacional. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb\\_Viricas.htm](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm) [Último acceso 21 de septiembre de 2014].
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Medicamentos de Uso humano. Vacunas de uso humano autorizadas en España, no combinadas víricas. Vacunas gripe pandémica. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/noComb\\_Viricas.htm](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/noComb_Viricas.htm) [Último acceso 4 de septiembre de 2014].
32. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilong P, Aksornint M, Srilum W, Ruengjam C et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD :a randomized controlled study. *Respirology* 2004; 9:550-6
33. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. et al. Investigation of the temporal association of Guillain Barré syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169:382-8.
34. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One* 2007;2:e344.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of scientific literature on drivers and barriers of seasonal influenza vaccination coverage in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2013.