

Original

María Fernández-Prada¹
Andrea Viejo-González²
Alba Martínez-Torrón³
Carmen Martínez-Ortega⁴
Jesús Ruiz-Salazar⁵
Ismael Huerta-González⁶

Reacciones adversas asociadas a la vacunación en pacientes inmunodeprimidos y en situaciones especiales de una Unidad de Vacunas hospitalaria

¹Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Vital Álvarez Buylla (Mieres, Asturias).

²Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo (Oviedo, Asturias).

³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria)

⁴Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Valle del Nalón (Riaño, Asturias).

⁵Servicio de Farmacia. Dirección General de Política y Planificación Sanitarias. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias (Oviedo, Asturias).

⁶Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias (Oviedo, Asturias).

Article history

Received: 11 February 2019; Revision Requested: 4 March 2019; Revision Received: 6 May 2019; Accepted: 22 May 2019

RESUMEN

Objetivos. Describir el tipo de vacunas administradas en la Unidad de Vacunas de un hospital de referencia y calcular la tasa de notificación global y específica de las reacciones adversas asociadas.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo, realizado en el periodo entre noviembre de 2014 y noviembre de 2017, de los pacientes que desarrollaron una reacción adversa a medicamento (RAM) tras la administración de una vacuna y que fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia. Las variables analizadas fueron edad, sexo, grupo de riesgo, tipo de vacuna, coadministración y tipo de RAM. Se llevó a cabo un análisis univariante y bivariante. Se calculó la tasa de notificación de RAM global y específica para cada vacuna.

Resultados. Se administraron un total de 18.123 vacunas de las que el 20,7% correspondían a la vacuna frente al virus de la hepatitis B. Se notificaron 53 sospechas de RAM. En el 64,2% de las ocasiones se había administrado solamente una vacuna. El 88,7% de las notificaciones correspondieron a vacunas inactivadas. La vacuna frente neumococo polisacárida de 23 serotipos fue la que generó el mayor número de notificaciones. La tasa de notificación global de RAM fue de 0,42%. La vacuna hexavalente fue la que registró la tasa de notificación más elevada (2,81%). El 49,1% de las RAM fueron de tipo sistémico.

Conclusiones. La tasa de notificación global fue baja aunque superior a la registrada por otros autores. La correcta notificación de posibles reacciones adversas postvacunales es imprescindible para contribuir a la seguridad vacunal y para aumentar la confianza de la población en las vacunas.

Palabras clave: vacunas, reacción adversa, inmunosupresión, farmacovigilancia.

Correspondencia:
Alba Martínez-Torrón.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla 25, 39008. Santander, Cantabria, España.
Tfno.: (+34) 661.26.52.65
E-mail: alba88_9@hotmail.com

Vaccine-related adverse reactions in immunocompromised patients and in special situations of a hospital Vaccine Unit

ABSTRACT

Objectives. The aim of the study was to describe the type of vaccines administered in the Vaccine Unit at a reference hospital. Calculate the overall and specific reporting rate of adverse reactions.

Methods. Retrospective observational study for the period between November 2014 and November 2017, on patients who developed an adverse drug reaction (ADR) after the administration of a vaccine and who were notified to the Spanish Pharmacovigilance System. The variables analyzed were age, sex, risk group, vaccine class, co-administration and type of ADR. A univariate and bivariate analysis was performed. The global and vaccine specific rate of ADR notification was calculated.

Results. A total of 18,123 vaccines were administered, of which 20.7% corresponded to hepatitis B virus vaccine. Fifty-three RAM suspects were reported. In 64.2% of cases only one vaccine was administered. Inactivated vaccines accounted for 88.7% of notifications. The highest number of notifications was generated by the 23 serotypes pneumococcal polysaccharide vaccine. The overall reporting rate was 0.42%. The hexavalent vaccine had the highest reporting rate (2.81%). 49.1% of the ADR were systemic.

Conclusions. The overall reporting rate was low but higher than that of other authors. Proper reporting of possible adverse post-vaccine reactions is essential to contribute to vaccine safety and to increase public confidence in vaccines.

Keywords: vaccines, adverse effects, immunosuppression, pharmacovigilance

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son uno de los grandes logros para la salud pública mundial ya que cada año evitan alrededor de 2 a 3

millones de fallecimientos [1]. Durante los dos últimos siglos han permitido erradicar la viruela, reducir las tasas de mortalidad infantil y evitar anomalías congénitas y discapacidades permanentes [1-3].

La seguridad de las vacunas es un hecho contrastado con una sólida base de evidencia científica. Los ensayos clínicos previos a la comercialización, así como los controles de calidad durante la fabricación, hacen que se hayan convertido en fármacos muy seguros [4-6]. Al igual que el resto de medicamentos, las vacunas pueden producir un efecto indeseable no intencionado y perjudicial denominado reacción adversa a medicamento (RAM) [7]. Cuando la RAM no es de tipo local resulta complicado establecer causalidad. Sin embargo, se sospecha que la RAM puede estar relacionada con la vacuna si se cumplen algunas de las siguientes condiciones: secuencia temporal compatible, conocimiento previo, efecto de reexposición, anafilaxia, confirmación por parte de un laboratorio de la relación de las lesiones con la vacuna o la realización de un estudio epidemiológico [4, 8, 9].

Por otro lado, la notificación a los sistemas de farmacovigilancia de cualquier sospecha de RAM es clave [10] ya que permite identificar efectos adversos previamente desconocidos, valorar los riesgos de los medicamentos comercializados, proponer medidas de salud pública e informar a toda la población sobre la seguridad de los medicamentos. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) es responsable de registrar y gestionar las sospechas de RAM [11]. Tanto profesionales sanitarios como pacientes que sospechen cualquier RAM pueden notificarla a través de la web <https://www.notificaram.es> [11, 12].

En la sociedad actual, existen grupos poblacionales con dudas hacia la vacunación lo que ha generado una baja tolerancia ante la aparición de cualquier RAM tras la administración de una vacuna [13]. Por ello, trabajar en la seguridad de las vacunas es clave para mejorar la confianza de la población en esta herramienta preventiva y que tanto la población infantil como la adulta, mantenga elevadas coberturas de vacunación [3].

Así pues, los objetivos de la presente investigación son: a) describir la distribución de las vacunas administradas en la

Unidad de Vacunas de un hospital autonómico de referencia; b) calcular la tasa de notificación de RAM global y para cada una de las vacunas al SEFV-H y c) describir las características clínicas de los pacientes en los que se identificó una RAM asociada a la vacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y período de estudio. Estudio observacional retrospectivo correspondiente al periodo entre el 1 de noviembre de 2014 y el 30 de noviembre de 2017.

Ámbito de estudio. El estudio ha sido realizado en la Unidad de Vacunas de un hospital autonómico de referencia.

Población de estudio. Se han incluido los pacientes adultos y pediátricos en régimen de hospitalización o ambulatorio y en situación de inmunosupresión secundaria a una enfermedad o un tratamiento tales como: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, quimioterapia, tratamiento inmunomodulador, asplenia anatómica o funcional e inmunodeficiencia congénita o primaria. Por otro lado, también se han incluido otras situaciones especiales entre las que se encuentran las gestantes hospitalizadas en el tercer trimestre hospitalizadas, los prematuros hospitalizados y los familiares o convivientes de pacientes inmunodeprimidos que acudían como acompañantes y a los que se les indicaba vacunación.

Variables de estudio. Se han tenido en cuenta variables sociodemográficas (edad y sexo), el grupo de riesgo o situación especial del paciente, la clasificación de la vacuna (atenuada/inactivada y tipo de vacuna*) y si se coadministraron **más de una vacuna en el mismo acto (sí/no)**. Las principales variables dependientes fueron la presencia de RAM (sí/no) y el tipo de reacción (local/sistémica).

* Se incluyó el preparado de la prueba del Mantoux (tuberculina) dentro de la variable "tipo de vacuna administrada" a sabiendas de que no es una vacuna ya que al inicio del estudio este producto era gestionado desde la Unidad de Vacunas y se tenía en cuenta tanto en el stock como en la farmacovigilancia.

Fuentes de datos. Para el cálculo de la frecuencia de administración de cada una de las vacunas se consultaron los

$$\text{A) Tasa de notificación de la vacuna "X"} = \frac{\text{Número de vacunas "X" notificadas a Farmacovigilancia (Nov 2014 - Nov 2017)}}{\text{Número de vacunas "X" administradas}} \times 100$$

$$\text{B) Tasa de notificación de la vacuna "X"} = \frac{\text{Número de vacunas "X" notificadas a Farmacovigilancia (Nov 2014 - Nov 2017)}}{\text{Número de vacunas "X" administradas}} \times 100$$

Figura 1 Fórmulas para el cálculo de la tasa de notificación global (A) y tasa de notificación específica (B) para cada una de las vacunas ("X")

| Tabla 1 | | Vacunas administradas durante el periodo de estudio según el tipo de vacuna y su nombre comercial. | |
|---|----------------------|--|---|
| Tipo de vacuna | Nombre comercial | Nº de vacunas administradas | Porcentaje sobre el total de vacunas administradas ^a |
| Hepatitis B adulto adyuvada | FENDRIX® | 3.768 | 20,79% |
| Gripe | CHIROFLU® | 2.987 | 16,48% |
| Neumococo conjugada de 13 serotipos | PREVENAR13® | 2.806 | 15,48% |
| Neumococo polisacárida de 23 serotipos | PNEUMOVAX23® | 1.693 | 9,34% |
| Hepatitis A adulto | VAQTA50® | 1.390 | 7,67% |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | HIBERIX® | 973 | 5,37% |
| Meningococo C | NEISVAC-C® | 828 | 4,57% |
| Tétanos-difteria adulto | DIFTAVAX® | 468 | 2,58% |
| Hepatitis B adulto | ENGERIX20® | 411 | 2,27% |
| Tétanos-difteria adulto | DITANRIX® | 380 | 2,10% |
| Meningococo B | BEXSERO® | 337 | 1,86% |
| Hexavalente (Tétanos-difteria-tos ferina- <i>H. influenzae</i> b-hepatitis B-polio) | INFANRIXHEXA® | 314 | 1,73% |
| Varicela | VARIVAX® | 307 | 1,69% |
| Triple vírica (Sarampión-rubeola-parotiditis) | MMRVAXPRO® | 231 | 1,27% |
| Hepatitis A adulto | HAVRIX1440® | 227 | 1,25% |
| Hexavalente (Tétanos-difteria-tos ferina- <i>H. influenzae</i> b-hepatitis B-polio) | HEXYON® | 178 | 0,98% |
| Polio | IMOVAX® | 174 | 0,96% |
| Tétanos-difteria adulto | MASSBIOLOGICS® | 137 | 0,76% |
| Hepatitis A infantil | HAVRIX720® | 104 | 0,57% |
| Tétanos-difteria-tos ferina de baja carga | BOOSTRIX® | 97 | 0,54% |
| Virus del papiloma humano bivalente | CERVARIX® | 97 | 0,54% |
| Hepatitis B infantil | ENGERIX10® | 59 | 0,33% |
| Tuberculina | | 57 | 0,31% |
| Gripe | CHIROMAS® | 35 | 0,19% |
| Pentavalente (Tétanos-difteria-tos ferina- <i>H. influenzae</i> b-polio) | PENTAVAC® | 18 | 0,10% |
| Triple vírica (Sarampión-rubeola-parotiditis) | PRIORIX® | 16 | 0,09% |
| Tetravírica (Sarampión-rubeola-parotiditis-varicela) | PROQUAD® | 10 | 0,06% |
| Meningocócica ACWY | NIMENRIX® | 9 | 0,05% |
| Tétanos-difteria-tos ferina de alta carga | INFANRIX® | 5 | 0,03% |
| Virus del papiloma humano tetravalente | GARDASIL® | 4 | 0,02% |
| Rabia | ANTIRRÁBICA MERIEUX® | 3 | 0,02% |
| TOTAL | | 18.123 | 100% |

^a(Nº de vacunas administradas / Total de vacunas administradas) x100

registros de stock vacunales de enfermería. En el caso del cálculo de la tasa de notificación global y específica para cada tipo de vacuna se utilizó el registro informatizado de sospechas de RAM relacionadas con la vacunación iniciado en el año 2014 en la propia Unidad en el que también se incluye información clínica de cada RAM.

Aspectos éticos. La presente investigación fue aprobada

por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma (referencia 149/18).

Análisis estadístico. Se realizó la estadística descriptiva de cada variable (análisis univariante), expresando las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas investigadas. Se calculó la media como medida de tendencia central, así como la desviación típica y el valor mínimo y máximo para las

Tabla 2 RAM sospechosas notificadas a farmacovigilancia durante el periodo de estudio según el tipo de vacuna y su nombre comercial.

| Tipo de vacuna | Marca de la vacuna | Frecuencia de notificaciones | Porcentaje de notificaciones ^a | Tasa de notificación específica (figura 1) |
|---|--------------------|------------------------------|---|--|
| Hexavalente (Tétanos-difteria-tos ferina- <i>H. influenzae</i> b-hepatitis B-polio) | HEXYON® | 5 | 6,58% | 2,81% |
| Neumococo polisacárida de 23 serotipos | PNEUMOVAX23® | 23 | 30,26% | 1,36% |
| Triple vírica (Sarampión-rubeola-parotiditis) | MMRVAXPRO® | 3 | 3,95% | 1,30% |
| Tétanos-difteria-tos ferina de baja carga | BOOSTRIX® | 1 | 1,32% | 1,03% |
| Varicela | VARIVAX® | 3 | 3,95% | 0,98% |
| Hexavalente (Tétanos-difteria-tos ferina- <i>H. influenzae</i> b-hepatitis B-polio) | INFANRIXHEXA® | 3 | 3,95% | 0,96% |
| Polio | IMOVAX® | 1 | 1,32% | 0,57% |
| Hepatitis A adulto | HAVRIX1440® | 1 | 1,32% | 0,44% |
| Tétanos-difteria adulto | DIFTAVAX® | 2 | 2,63% | 0,43% |
| Neumococo conjugada de 13 serotipos | PREVENAR13® | 10 | 13,16% | 0,36% |
| Hepatitis B adulto adyuvada | FENDRIX® | 13 | 17,11% | 0,35% |
| Meningococo B | BEXSERO® | 1 | 1,32% | 0,30% |
| Meningococo C | NEISVAC-C® | 2 | 2,63% | 0,24% |
| Hepatitis B adulto | ENGERIX20® | 1 | 1,32% | 0,24% |
| Hepatitis A adulto | VAQTA50® | 2 | 2,63% | 0,14% |
| Gripe | CHIROFLU® | 4 | 5,27% | 0,13% |
| <i>H. influenzae</i> tipo b | HIBERIX® | 1 | 1,32% | 0,10% |
| TOTAL | | 76 | 100% | |

^a(Frecuencia de notificaciones / N° total notificaciones) x100

variables cuantitativas. Se llevó a cabo un análisis bivariante para conocer si las variables de estudio seleccionadas tenían o no asociación. Para las variables cualitativas dicotómicas se aplicó el test exacto de Fisher dado que el tamaño muestral era pequeño. Se calculó la tasa de notificación global y la específica para cada una de las vacunas ("X") en el periodo de estudio mediante las fórmulas A y B de la figura 1. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Se utilizó el programa Predictive Analytics SoftWare versión 18.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se administraron un total de 18.123 vacunas. De ellas, el 20,79% fueron frente a la hepatitis B (con vacuna adyuvada con AS04C), cerca de un 16,48% correspondían a la vacunación antigripal estacional y alrededor del 25% frente a neumococo [15,48% correspondió a la vacuna conjugada de 13 serotipos (VNC13) y casi un 9,34% a la polisacárida de 23 serotipos (VNP23)]. Del total de las vacunas administradas, 17.559 (96,89%) fueron inactivadas y 564 (3,11%) fueron vacunas vivas-atenuadas. La tabla 1 describe las vacunas administradas según la clasificación.

Durante los tres años se realizaron 53 notificaciones de sospechas de RAM asociadas a la vacunación que incluyeron un

total de 76 vacunas dado que en algunos casos se había coadministrado dos o más vacunas. De los 53 pacientes afectados, el 35,85% (19) fueron hombres y el 64,15% (34) mujeres. La media de edad (desviación típica) fue de 47,40 (\pm 19,95) años, con un rango de edad entre 3 y 87 años. De ellos, 21 padecían una enfermedad autoinmune, pero solo 10 tenían un tratamiento inmunosupresor en el momento en el que se les administró la vacuna. De las reacciones adversas notificadas, en el 64,2% de las ocasiones se había administrado solamente una vacuna, mientras que en el 35,9% se administraron 2 o más vacunas en el mismo acto vacunal. Por otro lado, el 88,7% de las notificaciones fue debido a una vacuna inactivada y, en el 11,4% de las notificaciones, se había administrado o coadministrado una vacuna atenuada.

La tasa de notificación global fue del 0,42%. La tabla 2 incluye la descripción de las vacunas que fueron consideradas sospechosas de RAM y que fueron incluidas en las notificaciones a farmacovigilancia, así como el porcentaje y tasa de notificación según el tipo de vacuna. En este sentido, se observa cómo la vacuna que más número de veces generó una notificación fue la VNP23, en 23 ocasiones (30,26%), mientras que la vacuna que presentó mayor tasa de notificación específica fue la hexavalente (2,81%).

En el análisis bivariante no se encontró asociación esta-

Tabla 3 Análisis bivariante.

| Sexo | Tipo de vacuna | | | | p | Tipo de reacción adversa | | | | p |
|--------|----------------|------|-------------------|-------|-------|--------------------------|-----------|-------------------|-------|-------|
| | Inactivada | Viva | Viva + inactivada | Total | | Local | Sistémica | Local + sistémica | Total | |
| Hombre | 18 | 0 | 1 | 19 | 0,405 | 6 | 10 | 3 | 19 | 0,888 |
| Mujer | 29 | 3 | 2 | 34 | | 13 | 16 | 5 | 34 | |
| Total | 47 | 3 | 3 | 53 | | 19 | 26 | 8 | 53 | |

dísticamente significativa entre la variable sexo y el tipo de reacción adversa ($p=0,888$) ni el tipo de vacuna administrada ($p=0,405$) (tabla 3). Tampoco la hubo entre las variables tipo de vacuna y tipo de reacción ($p=0,135$). Por último, no se encontró correlación entre el número de vacunas administradas y el tipo de reacción adversa registrada posteriormente ($p=0,219$).

En relación con la clínica de RAM observadas, 19 fueron de tipo local (35,8%), 26 de tipo sistémico (49,1%) y, en 8 (15,1%), se observaron síntomas locales y sistémicos al mismo tiempo. A pesar de que 15 pacientes precisaron asistencia inmediata o ambulatoria, solo en un caso se precisó hospitalización y el desenlace de todas las reacciones fue favorable, desapareciendo los síntomas a las pocas horas o días y sin dejar secuelas ni discapacidades. La reacción más frecuentemente observada fue inflamación en 16 del total de notificaciones (30,19%), relacionada con otros síntomas como impotencia funcional, prurito, malestar general, dolor o tumefacción, seguida del eritema que apareció en 9 pacientes (16,98%) y la fiebre en 8 (15,09%). Dentro de las reacciones locales se identificaron 3 posibles casos de hipersensibilidad al aluminio contenido en la vacuna como adyuvante. De las reacciones sistémicas, 9 pacientes padecieron *flushing*, dificultad respiratoria y taquicardia. Estas reacciones adversas estaban posiblemente relacionadas con la VNP23. Por otro lado, en 5 casos se observó reactivación de la patología de base (ptosis palpebral en paciente con *miastenia gravis* tras la administración de VNC13, diarrea en paciente con enfermedad de Crohn tras vacuna frente a la VNC13 y parestesia y dificultad para la deambulacion en una paciente con esclerosis múltiple tras la administración de vacuna de varicela, etc).

Las figuras 2, 3 y 4 muestran algunas de las reacciones locales que fueron notificadas a farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos a través de la metodología expuesta se considera que se ha dado cumplida respuesta al objetivo de la investigación. Por un lado, se ha descrito la distribución de las vacunas administradas en una Unidad de Vacunas de un hospital autonómico de referencia en el contexto de la asistencia a pacientes inmunodeprimidos y/o en situaciones especiales. Por otro, se ha calculado la tasa de notificación a farmacovigilancia global y específica para cada una de las vacunas administradas en el período de estudio. Igualmente, se han detallado las características clínicas de las RAM identificadas.

En primer lugar, destacar que la mayoría de las vacunas que fueron administradas en el período de estudio fueron inactivadas. Esto se debe a que los pacientes que acuden a la Unidad de Vacunas están inmunodeprimidos y, por tanto, las vacunas atenuadas están contraindicadas o se administran en situaciones muy concretas [14]. Además, la mayoría de los pacientes eran adultos por lo que muchos de ellos habían sido inmunizados de manera natural o artificial en la infancia [15]. La vacuna más frecuentemente administrada fue la del VHB debido a la necesidad de vacunar con cuatro dosis a la mayoría de los adultos inmunodeprimidos [16, 17] que no fueron inmunizados en la infancia puesto que la introducción de esta vacuna en el calendario vacunal se aprobó en el año 1982 [15]. Al mismo tiempo, la vacuna antigripal se encuentra entre las más administradas ya que la indicación es generalizada para estos pacientes en cada campaña estacional [18]. Por último, la VNC13 fue la tercera por orden de frecuencia; esta es de especial interés por un mayor riesgo de neumonía neumocócica y enfermedad neumocócica invasora en este grupo [19].

En general, puede considerarse que la tasa de notificación global observada en el presente estudio es baja (0,42%), sobre todo si se compara con las RAM descritas para otros fármacos como, por ejemplo, el acenocumarol (2,25%) [20] o la carbamacepina (2-4%) [21]. No obstante, lo descrito en esta investigación es superior a lo observado por autores como Batalla et al, donde la tasa de notificación fue 0,01% [22] y 7,2 por cada 100.000 vacunas administradas [23]. La elevada tasa de notificación de la vacuna hexavalente se explica por tener mayor carga antigénica frente a difteria y tos ferina (presentación infantil) y estar siendo aplicada en población adulta [24]. En cuanto a la tasa de notificación de la VNP23, está descrito en la literatura científica que se trata de una vacuna con mayor reactividad, sobre todo local [25, 26].

Merece la pena destacar que en 1977, Rawlins y Thompson, establecieron una clasificación para los efectos adversos que engloba varios mecanismos partícipes en su aparición, dividiéndolos en reacciones tipo A y tipo B [27]. Las reacciones tipo A son las más frecuentes, aparecen con dosis normales y son dosis-dependiente, provocadas por un efecto predecible y exagerado, son leves y definidas, frecuentemente locales y desaparecen en un corto espacio de tiempo, se corresponden con el 80-90% de las RAM [3, 27]. Por el contrario, las reacciones tipo B son inusuales e impredecibles, su mecanismo de aparición no guarda relación con la farmacocinética a dosis normales del fármaco y representan el 10-20% de los efectos adversos [27]. Atendiendo

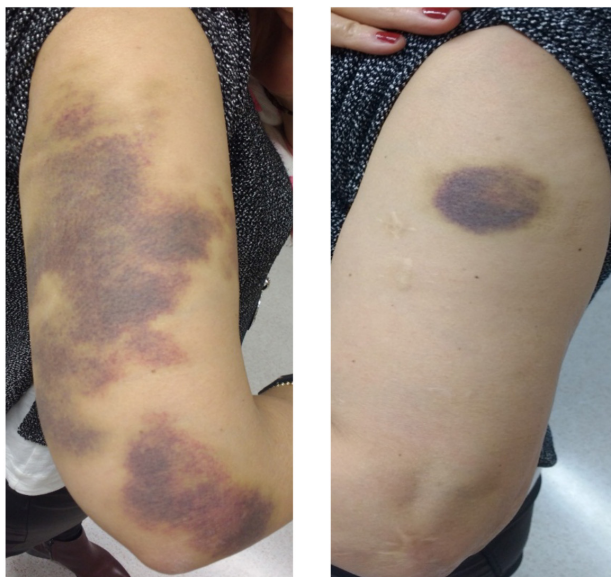


Figura 2 Hematomas en ambos miembros superiores relacionados con la administración de las vacunas VHB y VNP23.

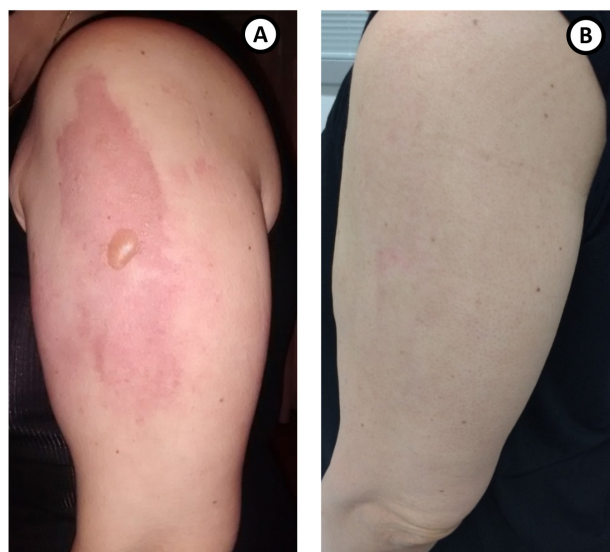


Figura 3 Reacción adversa local relacionada con la administración de VNP23 y B) resolución de la reacción adversa a los 30 días

a esta clasificación las reacciones adversas notificadas en la presente investigación podrían corresponder con las de tipo B dado que estas se consideran aberrantes con respecto a lo esperado y la frecuencia de aparición es inferior al 20%.

La aparición de una reacción adversa postvacunal se cree que es multifactorial y no se conocen con exactitud con mecanismos de respuesta. Por lo que respecta a los resultados relacionados con la variable sexo, existe concordancia con lo descrito en la literatura científica. Esto es, al igual que refieren HARRIS et al [28], en la presente investigación se observa que el sexo femenino registra mayor frecuencia de RAM asociadas a la vacunación, aunque las diferencias no resultan estadísticamente significativas. Quizás factores genéticos, inmunológicos u hormonales puedan explicar estos resultados [28]. Aparte de lo anterior, parece lógico pensar que no exista relación entre el sexo y el tipo de reacción ni el tipo de vacuna.

En lo concerniente a la coadministración de vacunas en un mismo acto, se sabe que esta práctica es segura y efectiva por lo que no está relacionada con la mayor aparición ni intensidad de las RAM, siempre que las vacunas se administren en diferentes zonas anatómicas, no se trate de vacunas conjugadas y polisacáridas frente a la misma enfermedad y se realice con distintas jeringas [29].

A pesar de que las RAM observadas se resolvieron sin secuelas ni discapacidades, desde el punto de vista de la seguridad vacunal resulta de gran interés el control y seguimiento de las mismas con el fin de detectar posibles señales o alertas relacionadas con estos fármacos [3, 30]. Todos los datos referentes a esta investigación han sido contrastados con el Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

Por último, el presente trabajo no se encuentra exento de limitaciones. Se trata de un estudio realizado en una única Unidad de Vacunas que, aún siendo el punto de vacunación de referencia en la comunidad autónoma, no permite generalizar los resultados. Además, el periodo de estudio solamente abarca tres años lo cual quiere decir que la baja frecuencia de administración de algunas vacunas como la tetravérica o la vacuna frente al VPH tetravalente, por ejemplo, puede no ser suficiente como para detectar RAM postvacunales diferentes a lo esperado.

Como propuestas de futuro parece interesante destacar que, en base a la importancia y la necesidad tanto ética como legal de la farmacovigilancia, debería reforzarse la formación en la identificación, notificación y manejo de las RAM relacionadas con los medicamentos en general y las vacunas en particular, de todos los profesionales sanitarios (enfermería, medicina, farmacia y odontología, sobre todo). Igualmente, la formación específica y acreditada a lo largo de la carrera profesional contribuiría al incremento del número de notificaciones. Además, el *feedback* periódico por parte de los responsables del Centro de Farmacovigilancia de la Consejería de Sanidad hacia los profesionales sobre los casos notificados a nivel autonómico o las actuaciones llevadas a cabo por su parte podría reforzar dicha conducta.

En conclusión, la vacuna frente al VHB registró la mayor frecuencia absoluta de administración. La vacuna hexavalente y la VNP23 fueron las que obtuvieron una mayor tasa de notificación específica. La correcta notificación de posibles RAM postvacunales es imprescindible para contribuir a la seguridad vacunal y para aumentar la confianza de la población en las vacunas.

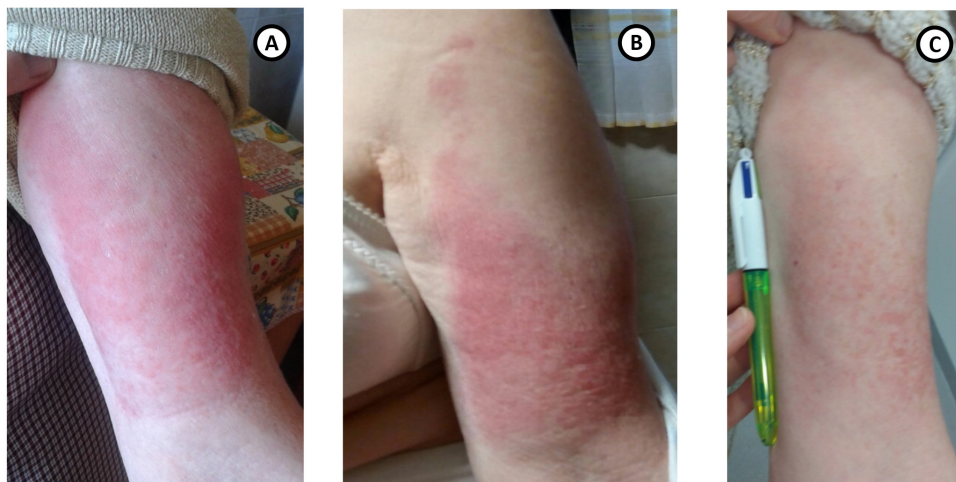


Figura 4 | Reacción local a las 24 horas de la vacunación con VNC13, B) Evolución de la reacción a las 48 horas y C) Remisión de la lesión a las 72 horas

FINANCIACIÓN

No existen relaciones financieras, laborales o de otra índole. Es decir, no hemos recibido "beneficios en dinero, bienes, hospitalidad o subsidios" de fuente alguna que tenga un interés particular en los resultados de la investigación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen Conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: MMWR. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precaution. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [acceso 13 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046738.htm>
- Galindo Santana BM, Arroyo Rojas L, Concepción Díaz D. Seguridad de las vacunas y su repercusión en la población. *Rev Cubana Salud Pública*. 2011;37:149-58.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed., Supplement. Washington D.C. Public Health Foundation, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. Capítulo 4: Vaccination safety. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook*. 2015. [Acceso 11 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html>
- Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Lau-pèze B, et al. Vaccine development: from concept to early testing. *Vaccine* 2016; 34(52):6655-64. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.016.
- Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Igbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing – an overview. *Vaccine* 2017; 35(33):4064-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.003
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [Internet]. Madrid: Manuel Merino Moína; [acceso 23 de febrero de 2018]. Manual de Vacunas en línea de la AEP; Capítulo 3. Seguridad de las vacunas. Contraindicaciones y precauciones. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-3>
- Escudero C, García-Fernández C, Ibáñez MD. Reacciones alérgicas a las vacunas. *Vacunas*. 2008; 9:156-60.
- Eseverri JL, Ranea S, Marín, A. Reacciones adversas a vacunas. *Allergol Immunopathol*. 2003; 31:125-38. PMID: 12783762
- Virga C, Aguzzi A. FARMACOVIGILANCIA: estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*. 2011;30:61-3.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad; [acceso el 03 de octubre de 2018]. Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Disponible en: www.notificaram.es
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad; [acceso el 26 de febrero de 2018]. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm>
- Martínez-Diz S, Martínez Romero M, Fernández-Prada M, Cruz Piqueras M, Molina Ruano R, Fernández Sierra MA. Demandas y expectativas de padres y madres que rechazan la vacunación y perspectiva de los profesionales sanitarios sobre la negativa a vacunar. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:370-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.08.009

13. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Madrid: Manuel Merino Moína; [acceso 2 de mayo de 2018]. Manual de Vacunas en línea de la AEP; Capítulo 14. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14>
14. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Madrid: Manuel Merino Moína; [acceso 10 de febrero de 2018]. Manual de Vacunas en línea de la AEP; Capítulo 7. Calendarios de vacunación en España. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7>
15. Shouval D. Prevention of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients with cancer. *Medwave*. 2007;7:e3326.
16. Idrovo V, Yanette C, Suárez Q. Epidemiología e historia natural de la hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol*. 2009;24:4-11.
17. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2017-18. Madrid: MSSSI;2017 [acceso 18 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf
18. Picazo J, González-Romo F, García Rojas A. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:232-52. PMID: 24080892
19. Castro C, Bustos L, Ocampo R, Molina E, Cabrero P, Vergara R, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation treatment with acenocoumarol in non-valvular atrial fibrillation. *Rev Med Chil*. 2017;145:1243-51. doi: 10.4067/S0034-98872017001001243.
20. Morales Acedo MJ, Mora García E, Martínez Blanco J. Reacciones adversas de la carbamacepina. A propósito de un caso. *Semergen*. 2000; 26:325-7.
21. Batalla J, Parrón I, Boldú M. Programa de sospecha de reacciones adversas a vacunas de Cataluña. Resultados del primer año. *Vacunas*. 2000; 1:119-25.
22. Batalla J, Urbiztondo L, Martínez M. Incidencia de los efectos adversos asociados con la vacunación sistemática y los programas de vacunación en Cataluña. *Vacunas*. 2004; 4:127-31.
23. Huerta I. Calendario de vacunaciones del adulto y vacunación en situaciones especiales. Oviedo: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública;2014 [acceso 18 de mayo de 2018] Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Preencion/Vacunaciones%202014/Guia_indicaciones_Calendario_Adultos_2014.pdf
24. WHO. Twenty-three-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *WklyEpidemiol Rec*. 2008; 83(42):373-84. PMID: 18927997
25. Li G, Liang Q, Shi J. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in 2 to 70 year old healthy people in China: A phase III double blind, randomized clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11:699-703. doi: 10.1080/21645515.2015.1011015
26. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanism of adverse drug reactions. En: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*, 4 ed. Oxford: Oxford University Press, 1991:18-45.
27. HARRIS T, Nair J, FEDIUREKA J. Assessment of sex-specific differences in adverse events following immunization reporting in Ontario, 2012-15. *Vaccine*. 2017; 35(19):2600-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.035
28. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [Internet]. Madrid: Manuel Merino Moína; [acceso 17 de mayo de 2018]. Manual de Vacunas en línea de la AEP; Capítulo 2. Coadministración de las vacunas entre sí y con otros productos biológicos. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-2>
29. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview. *Vaccine*. 2017; 35(33):4064-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.003