



Viernes 2 de febrero de 2018

**Escuela monográfica:
Actualización
en vacunación infantil**

Moderadores:

M.ª José Cilleruelo Ortega

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Profesora Asociada de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Jesús Ruíz Contreras

Jefe del Servicio de Pediatría. Unidad de Inmunodeficiencias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor titular de Pediatría. Universidad Complutense. Madrid.

Ponentes/monitores:

- **Generalidades sobre vacunas: cosas prácticas**

Manuel Merino Moína

Pediatra. CS El Greco. Getafe. Madrid.

- **Las vacunas que no están aún en el calendario**

Nuria García Sánchez

Pediatra. CS Delicias Sur. Zaragoza. Profesora asociada en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Zaragoza.

- **Respuestas a preguntas claves de vacunas: minipresentaciones**

Ángel Hernández Merino

Pediatra. CS La Rivota. Alcorcón. Madrid.

- **Pregunta tú, en directo, sobre vacunas**

Francisco J. Álvarez García

Pediatra. CS Llanera. Asturias. Profesor asociado del Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Hernández Merino A. Respuestas a preguntas claves de vacunas: minipresentaciones. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 93-104.



Respuestas a preguntas claves de vacunas: minipresentaciones

Ángel Hernández Merino

*Pediatra. CS La Rivota. Alcorcón. Madrid.
ahmerino@gmail.com*

RESUMEN

Las vacunaciones han sido, y siguen siendo, elementos clave en la mejora de la salud infantil a nivel global en los últimos siglos; y por ello, con toda lógica, son una parte fundamental de la Pediatría, y también de la Atención Primaria de salud en su conjunto.

En la práctica pediátrica las dudas e incertidumbres son cotidianas. También en lo que a las vacunaciones se refiere; algunas afectan a las prácticas vacunales, pero también a las bases y al conocimiento que las sustentan. En este taller el objetivo es abordar algunas de estas cuestiones, pero desde un formato distinto: presentaciones breves de temas "calientes", buscando las ideas clave de interés para el pediatra, en formato no exhaustivo, garantizando suficiente tiempo de debate y contraste de pareceres.

Se tratarán cuestiones como: argumentos para desmontar los bulos de los antivacunas, por qué la vacuna de la tosferina no está funcionando como se esperaba, conceptos básicos en epidemiología aplicada a las vacunas y los efectos adversos graves de las vacunas.

INTRODUCCIÓN

Las vacunaciones han sido, y siguen siendo, elementos clave en la mejora de la salud infantil a nivel global en los últimos siglos; y por ello, con toda lógica, son una parte fundamental de la Pediatría, y también de la Atención Primaria de salud en su conjunto.

En la práctica pediátrica las dudas e incertidumbres son cotidianas. También en lo que a las vacunaciones se refiere; algunas afectan a las prácticas vacunales, pero también a las bases y al conocimiento que las sustentan. En este taller el objetivo es abordar algunas de estas cuestiones, pero desde un formato distinto: minipresentaciones, o simplemente, presentaciones breves de aspectos concretos de temas "calientes" buscando las ideas clave de interés para el pediatra, en formato no exhaustivo, garantizando suficiente tiempo de debate y contraste de pareceres.

Se tratarán los siguientes temas:

- Argumentos para desmontar los bulos de los antivacunas: ¿es verdad que las farmacéuticas solo buscan su propio beneficio?
- ¿Por qué la vacuna de la tosferina no está funcionando como se esperaba?
- Una de epidemiología básica aplicada a las vacunas: ¿qué es el R_0 y su aplicación al caso del sarampión?
- Los efectos adversos graves de las vacunas (anafilaxia, Kawasaki, Guillain-Barré, etc.): ¿cuáles y cuántos son en realidad? ¿podemos estar tranquilos?

ARGUMENTOS PARA DESMONTAR LOS BULOS DE LOS ANTIVACUNAS: ¿ES VERDAD QUE LAS FARMACÉUTICAS SOLO BUSCAN SU PROPIO BENEFICIO?

Uno de los bulos más veces repetidos por los antivacunas es que detrás de las vacunas solo está el interés económico de la industria farmacéutica, más allá de los beneficios que proporcionan las vacunas. Nadie discute que la industria farmacéutica busca obtener beneficios con la comercialización y uso de las vacunas. La cuestión es si este objetivo sacrifica el de la efectividad y seguridad, si realmente las vacunas son fuente de ingresos y beneficios exorbitantes para sus fabricantes y el impacto real del gasto en vacunas en los presupuestos de nuestro país. La respuesta pro-

puesta es no a las dos cuestiones iniciales, y que quizás el argumento sea usado por los antivacunas organizados con el objetivo de tapar intereses económicos de estos.

Gasto en vacunas en España

El gasto en vacunas en España es solo una pequeña parte del gasto farmacéutico global. Ningún estudio ha abordado la comparación de la relación coste/beneficio del gasto en vacunas frente al de otros fármacos u otras partidas del gasto farmacéutico; quizás sería una comparación viciada de origen por eso de mezclar churras con merinas. Los números, sintéticamente, son así:

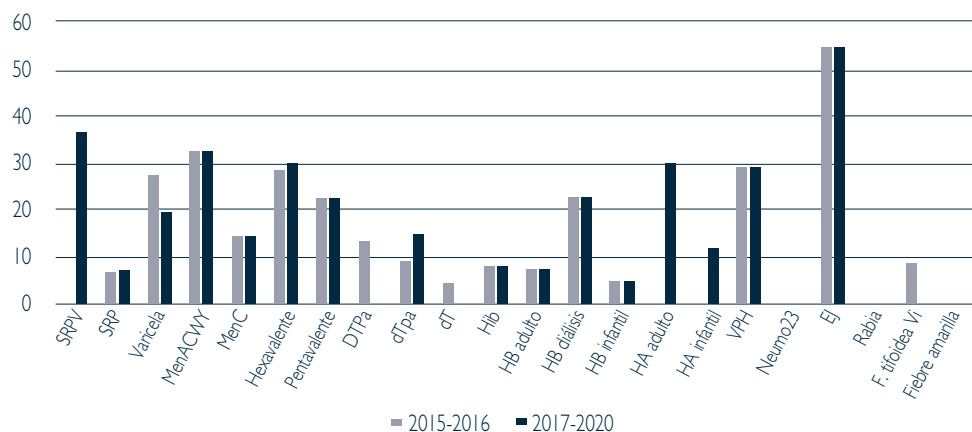
- Las vacunas suponen el 0,35% del gasto sanitario global, mientras que el gasto farmacéutico en su conjunto constituye el 16,7% (2012)¹.
- Las vacunas constituyen el 1,8% del gasto farmacéutico anual, 10 525 millones de euros (2015)² (de este monto total, el 95,2% está gestionado por las comunidades autónomas [CC. AA.]³).
- Aplicando el 1,8% a la cifra de 10 525 da un gasto anual de 189,45 millones de euros al año en 2015.

¿Cuánto cuestan las vacunas en España?

Está muy extendida la percepción de que las vacunas son caras, probablemente como proyección del precio de algunas vacunas no financiadas.

Coste de las vacunas en España, en los periodos 2015-2016 y 2017-2020, que corresponden a los periodos asignados a las compras centralizadas gestionadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)⁴⁻⁶ (Fig. 1):

- En 2015-2016 las CC. AA. que quedaron fuera de la compra centralizada fueron País Vasco y Andalucía; en 2017-2020, además, la Comunidad Valenciana.

Figura 1. Coste de las vacunas en España (en euros, 2015-16 y 2017-20)


Fuente: datos del MSSSI; las columnas en blanco corresponden a ofertas de compra desiertas.

■ Las vacunas sarampión, rubeola y parotiditis (SRP) y tétanos, difteria de baja carga, tosferina acelular de baja carga antigénica (Tdpa) incrementan sus precios.

■ En el caso de 6 de los 22 lotes de compra que han quedado desiertos en 2017-2020: los fabricantes no han hecho ofertas por considerar los precios excesivamente bajos.

Vacunas e industria farmacéutica: ¿dónde está el verdadero negocio?

No está en las vacunas, está en las demás partidas de gasto. El negocio de las vacunas es solo el chocolate del loro⁷: son un 3% los ingresos de la industria farmacéutica.

Se ha propuesto que el *bajo precio* pagado por algunas vacunas (frente a la elevada demanda de vacunas en el sureste asiático) está entre las (múltiples y complejas) causas del desabastecimiento de vacunas que sufrimos los países europeos en los últimos años⁸.

La inversión en el desarrollo de vacunas es muy importante: a través de la industria (con más de 200 productos en investigación)^{8,9} y de instituciones nacionales y transnacionales sin ánimo de lucro e instituciones públicas.

¿Qué buscan los antivacunas?

Pues, sencillamente detrás del miedo que buscan extender se ocultan intereses económicos personales y corporativos. A la vez que en el entorno reticente a las vacunas se promueve el bulo de lo desmedido del negocio de los fabricantes de vacunas, entre los propios antivacunas se da un consumo elevado de productos de la llamada "medicina alternativa y complementaria" (homeopatía, productos "naturales", etc.)¹⁰; en EE. UU., con datos de 2015-2016, la comparativa de gasto en ambos capítulos es abismal, siendo el gasto en vacunas muy inferior al de la llamada medicina alternativa¹¹.

Conclusión

Las vacunas son parte del negocio de la industria farmacéutica, pero no son "el gran negocio" de las farmacéuticas, y en todo caso está sometido al escrutinio legal y social. Todo ello sin perjuicio de la responsabilidad de las instituciones públicas para ofrecer a la población las mejores vacunas a los costes más ajustados posibles y de la exigencia ética de responsabilidad social, transparencia y necesidad de avanzar hacia

un modelo de negocio más justo que obligue a industrias, políticos, gestores, profesionales y ciudadanía en general¹².

¿POR QUÉ LA VACUNACIÓN DE LA TOSFERINA NO ESTÁ FUNCIONANDO COMO SE ESPERABA?

A pesar del éxito global de los programas de vacunación, en los últimos 15-20 años en los países con altas tasas de vacunación, se registran regularmente brotes de tosferina (las vacunas antitosferina acelulares se implementaron en Europa al final de la década de 1990, aunque en España fue en 2005)¹³. Es más, se estima que los casos reales sean mucho más numerosos que lo que dicen las estadísticas conocidas (el infradiagnóstico y la infranotificación son notables). Este hecho también se ha comprobado en España¹⁴ (donde, además, los registros no son nada buenos).

¿Por qué están aumentando los casos de tosferina a pesar de la vacunación?

Este incremento de casos se cree debido a diversas razones (con distinta importancia y consenso entre expertos):

- Más casos registrados (factor de confusión):
 - Más y mejor diagnóstico (sensibilización, índice de sospecha, técnicas de diagnóstico, accesibilidad a estas).
 - Más y mejor vigilancia epidemiológica.
- En el campo de la inmunología¹⁵⁻¹⁷:
 - Pérdida de la protección con el tiempo (no tanto por la edad), inmunosenescencia. Comparando las vacunas de células completas (Pw o Pe) y las acelulares (Pa/pa: carga antigénica estándar/carga baja): ambas son de eficacia similar a corto/medio plazo, pero no a medio/largo plazo.
 - Quizás la vacuna acelular tiene un rendimiento menor en cuanto a la reducción de la colonización

nasofaríngea (puede haber transmisión entre vacunados).

- Menor efectividad de la primovacuna en adolescentes.
- Pérdida de la protección de anticuerpos tras pocos años de la vacunación.

■ Epidemiología:

- Patrón cíclico de la epidemiología de la infección por *B. pertussis* (factor de confusión).
- Participación de otras especies en la producción del síndrome pertúsico (*B. parapertussis*, *B. holmesii*) (factor de confusión).

■ Resultado del rechazo vacunal y la reducción de las coberturas vacunales¹⁸.

- Salto genético e incremento de la virulencia de las cepas de *Bordetella* circulantes (cepas sin pertactina, o con polimorfismo capsular, más frecuentes en los países con vacunación con Pa/pa).

Veamos con algo más de detalle algunas de estas razones, concretamente la llamada inmunosenescencia y el impacto del rechazo vacunal.

Duración de la protección de las vacunas celulares y acelulares

La duración de la inmunidad proporcionada por la infección natural, aunque no bien conocida, se estima de se sitúa entre 10 y 20 años. No obstante, estos (pocos) datos están obtenidos de casos confirmados microbiológicamente, y como la mayoría de los casos son poco sintomáticos y por tanto sin estudios microbiológicos, se cree que esa cifra anterior sobreestima la protección real de la infección natural (que probablemente es menos duradera y poco robusta). Un estudio estimaba la duración de la protección conferida por la infección natural en 4-20 años, mientras que tras la vacunación sería de 4-12 años¹⁹.

Las vacunas de células completas (Pw o Pe) se introdujeron en los años 1940-1950, y se siguieron de una reducción muy importante de la incidencia de tosferina (efectividad global aproximada de 78%; productos de calidad variable; más en los primeros años de edad), pero a costa de una reactividad importante. La sustitución de las vacunas Pw/Pe por las acelulares (Pa/pa) resolvió el problema de la reactividad, pero creó otro.

Se habla mucho de las carencias de esta vacuna, pero también hay que destacar para qué sí está sirviendo: protección en los primeros años de vida, en particular los primeros meses de edad. Pero lo cierto es que 2-3 años después de hacer el refuerzo vacunal, la efectividad comienza a decaer.

Impacto del número de no vacunados

Un estudio en EE. UU.^{20,21} registra el número de exenciones vacunales en 2011-2012 y el número de casos y brotes, en dos grupos de edad (< 5 años, 10-14 años), llegando a las siguientes conclusiones:

- En el grupo de 10-14 años bien vacunados en su momento, apenas queda protección vacunal.
- Cuanto más no vacunados, más casos. En los lugares donde más familias aducen razones o solicitan exenciones para vacunar, más brotes.

Otro estudio más reciente confirma estos hallazgos respecto al impacto de la reticencia vacunal en la incidencia de los brotes de tosferina¹⁸.

Entonces, en definitiva ¿por qué está fallando la vacunación de la tosferina?

La razón fundamental radica en la inmunología de la infección y de la respuesta vacunal¹⁵⁻¹⁷, aunque todos las demás razones influyen (la participación o peso de cada razón varía ampliamente según los entornos y estudios).

El rechazo vacunal puede colaborar y multiplicar el fracaso vacunal, sobre todo si llegara a implicar una menor vacunación de la gestante.

Conclusiones

- La constatación del repunte de la tosferina en las últimas décadas se explica por diversas razones, probablemente es un fenómeno multicausal y complejo.
- La vacuna de la tosferina disponible proporciona una protección de corta duración. Se necesitan:
 - Nuevas vacunas (la vuelta de las celulares no es aceptable): reformulaciones de los componentes, nuevos componentes, adyuvantes, nuevas tecnologías o enfoque en la producción de vacunas.
 - Nuevas estrategias de vacunación. La estrategia actual (5 dosis infantiles más la vacunación de las embarazadas) parece la más coste-efectiva, pero habría otras opciones a estudiar en entornos determinados. La vacunación de la gestante introduce nuevas incógnitas: el efecto *blunting* sobre la respuesta del lactante y tras las dosis de refuerzo posteriores y el efecto de la llegada a la gestación de las mujeres primovacunadas con vacuna acelular.
 - También conocer mejor cómo es la respuesta inmunológica a la infección y tras la vacunación.
- La reticencia (rechazo) vacunal está relacionada con la aparición de brotes de tosferina. No vacunar, tiene consecuencias, también en este caso.

UNA DE EPIDEMIOLOGÍA APLICADA A LAS VACUNAS: ¿QUÉ ES EL R₀ Y SU APLICACIÓN AL CASO DEL SARAMPIÓN?

¿Qué es la “epidemiología vacunal”? la epidemiología aplicada a las vacunaciones²²; la interacción entre la salud pública, la ciencia básica y la aplicada (el entorno asistencial) con el objetivo de maximizar el impacto (el beneficio) de los programas de vacunación.

La pregunta, la duda

Se repite machaconamente que para poder optar a la eliminación (y erradicación) del sarampión, se necesita alcanzar y mantener y cobertura vacunal del 95% o más²³. Pero ¿por qué esta cifra? ¿De dónde sale...?

¿Qué es el R_0 ?

R_0 o número de reproducción basal es el número medio de casos secundarios de una enfermedad transmisible generados a partir de un solo caso primario típico (antes de que se recupere o muera) en una población enteramente susceptible. El llamado " R_0 efectivo" se refiere a la misma variable en poblaciones con vacunación²⁴.

La magnitud de esta variable está influenciada por cierto número de factores relacionados con el curso natural de la infección y los mecanismos de transmisión del microorganismo. Y estos parámetros varían según: localización geográfica, cantidad y densidad de habitantes, tasa de nacimientos y otros factores y comportamientos sociales (hábitos culturales, calendario escolar, etc.). Algunos de estos datos pueden ser estimados a partir de estudios serológicos longitudinales.

Para calcular el R_0 se necesitan datos epidemiológicos, demográficos y otros referidos a los programas de vacunación. También: duración de la transmisibilidad (infectividad) de la infección, edad media de infección (antes de las vacunas), esperanza de vida poblacional, magnitud y duración de los anticuerpos maternos.

El R_0 es muy dependiente del contexto. Por tanto, no es una variable biológica fija propia del microorganismo, sino una variable epidemiológica, con un alto grado de variabilidad. Básicamente depende de: la probabilidad de transmisión, el número de contactos, y la duración de la infectividad. Pueden darse estos casos, esquemáticamente:

■ $R_0 = 1$. Cada caso da lugar a otro caso más: la infección se extiende.

■ $R_0 > 1$. El número de infectados crece: la infección puede propagarse.

■ $R_0 < 1$. El número de casos se contrae: la enfermedad virtualmente desaparecerá.

El R_0 se calcula mediante complejas fórmulas matemáticas.

¿Para qué sirve conocer el R_0 ?

El R_0 sirve para estimar la proporción de individuos de cada cohorte que han de ser vacunados para interrumpir la transmisión en una determinada población, y así alcanzar el nivel de generación de la inmunidad de grupo (como condición previa necesaria para conseguir su eliminación y erradicación).

Este porcentaje puede ser usado como objetivo de los programas de vacunación.

Aplicación del R_0 al caso del sarampión

En 2010 un panel de expertos de la OMS concluyó que era posible y deseable erradicar el sarampión. No obstante, a pesar de contar con una vacuna eficaz, los casos se suceden en amplias regiones del mundo, aún con altas coberturas vacunales. En parte porque es una de las enfermedades más contagiosas.

Clásicamente se ha aceptado que el R_0 del sarampión era de 12-18 (Anderson y May)²⁵, lo cual quiere decir que cada caso de sarampión, en un entorno sin vacunación, daría lugar a 12-18 casos secundarios.

Una revisión sistemática reciente²⁴ estudia la precisión de este dato (finalmente incluye 18 estudios y 58 estimaciones del R_0). Encuentran que el rango del R_0 del sarampión es más amplio del citado clásicamente, por lo que idealmente, a la hora de plantear estrategias regionales se deberían usar valores obtenidos a partir de datos regionales o de otras regiones similares²⁹. Algunos datos de este trabajo llaman la atención: a) elevada variabilidad.

Algunas determinaciones extremas, finalmente desestimadas; b) R_0 más elevado en los estudios hechos en la era vacunal (lo cual resulta chocante, ya que se esperaría un R_0 menor en poblaciones vacunadas)²⁶. Otros son menos inesperados: R_0 mayor en regiones con mayor tasa de nacimientos y densidad de población.

El R_0 en otras infecciones

No es posible determinar el R_0 más que en unas pocas enfermedades (entre ellas las infecciones de transmisión sexual y las provocadas por picaduras de mosquitos). En la Tabla 1 se puede ver una comparativa con otras enfermedades clásicas²⁷.

Tabla 1. Comparativa del valor de R_0 en distintas enfermedades infecciosas clásicas

Enfermedad	R_0	Cobertura vacunal: inmunidad de grupo
Difteria	6-7	85%
Parotiditis	4-7	75-86%
Tosferina	12-17	92-94%
Polio	5-7	80-86%
Rubeola	6-7	83-85%
Viruela	5-7	80/85%

Conclusión

Consecuencias de una reducción, aparentemente pequeña, de la cobertura vacunal; según un estudio reciente, pequeñas reducciones de la cobertura vacunal producen un incremento del riesgo de padecer sarampión: un 5% de reducción causaría un incremento de tres veces el número de casos/año en niños de 2-11 años de edad (esta cifra puede ser mayor si se consideran el número de no vacunados)²⁸.

LOS EFECTOS ADVERSOS GRAVES RELACIONADOS CON LAS VACUNAS (ANAFILAXIA, GUILLAIN-BARRÉ, ETC.): ¿CUÁLES Y CUÁNTOS SON EN REALIDAD? ¿PODEMOS ESTAR TRANQUILOS?

La seguridad de las vacunas es una de las preocupaciones principales de las familias y los profesionales. Las vacunaciones son muy seguras²⁹, pero sigue siendo una de las principales razones para la reticencia vacunal y uno de los principales argumentos de los antivacunas.

Se ha atribuido a las vacunas estar implicadas en el origen de algunos eventos raros y a veces graves como³⁰:

- Episodio de hipotonía e hiporrespuesta (EHH).
- Apnea en lactantes nacidos prematuros.
- Esclerosis múltiple (EM).
- Síndrome de Guillain-Barré (SGB).
- Vasculitis, enfermedad de Kawasaki (EK).
- Artritis/artralgia.
- Púrpura trombopénica inmune (PTI).

El conocimiento de la etiopatogenia de estas entidades es incompleto (muy limitado en algunos casos), y se resumen aquí los datos que apoyan o refutan su relación causal con las vacunas (correlación/causalidad)³¹.

Un evento (efecto) adverso después de la vacunación (EAdV) (en inglés *adverse event following immunization* [AEFI]) es todo acontecimiento, de la naturaleza que sea y con efectos negativos sobre la persona vacunada, que ocurre en relación temporal con la vacunación, pero sin presuponer una relación causal entre ambos hechos. Los efectos secundarios son los efectos adversos realmente causados por las vacunas (por alguno de sus componentes, bien como consecuencia de su actividad química o biológica normal, o por un mal uso de la vacuna en casos

concretos); estos últimos están habitualmente descritos en las fichas técnicas de cada vacuna.

Los eventos adversos después de la vacunación (EAdV) raros se definen, por convención: frecuencia $< 1/1000$ pero $> 1/10\ 000$ (los muy raros $< 1/10\ 000$).

El estudio de la relación (correlación/causalidad) es un reto muy complicado que necesita un planteamiento estructurado y razonado³². Es obvia la necesidad de aclarar la relación de las vacunaciones con los EAdV graves (más allá de la "verdad jurídica"³³).

Episodio de hipotonía e hiporrespuesta (EHH)

- Definición: hipotonía, hiporrespuesta, cambios de color, en ausencia de otras explicaciones.
- Aparición a las 3-4 horas después de la vacunación (rango 0-48 horas), duración 6-30 minutos.
- Vacuna de tosferina de célula completa: frecuencia 0-291/100 000 vacunados.
- Han sido descritos también con otras vacunas, pero con una frecuencia menor.
- No hay un mecanismo patogénico conocido. No se han identificado factores de riesgo específicos aparte del uso de las vacunas Pw/Pe.
- Aunque se han descrito algunos casos raros de recurrencia con la vacuna de tosferina de células completas, no se considera que contraindiquen las vacunaciones en general.

Esclerosis múltiple (EM)

- Prevalencia global 30/100 000, en Europa 80/100 000.
- Las vacunas, u otros factores, podrían actuar como desencadenantes de una vulnerabilidad autoinmune preexistente.

- Ha sido relacionada con la vacuna de la hepatitis B (VHB), aunque una relación causa-efecto no se ha llegado a demostrar.
- No se han identificado factores de riesgo relacionados con las vacunas.
- No se recomienda hacer cambios en las pautas vacunales de las personas con EM, salvo los que pudieran hacerse por la medicación que reciban.

Apnea en lactantes nacidos prematuros

- Relacionadas con la edad, peso, edad gestacional al nacer, antecedentes de ventilación mecánica previa, enfermedad broncopulmonar, y de apneas o eventos cardiorrespiratorios previos.
- Solo en los casos de mayor inmadurez, a los 2 meses de edad aun estarán ingresados en una unidad neonatal. En tales casos, las primeras vacunaciones deberán ser puestas antes del alta y con monitorización cardiorrespiratoria.
- Los lactantes nacidos prematuramente, estables y en el domicilio deben recibir todas las vacunaciones con pautas estándar.

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

- Causa desconocida, pero relacionado con infecciones como gripe, citomegalovirus (CMV), virus zika y *Campylobacter jejuni*.
- Relación con la vacuna de la gripe³⁴:
 - 1976 (H1N1): 7,6/millón, frente a 0,79/millón en no vacunados.
 - 2009: (H1N1): exceso de casos 1,6/millón de casos, considerado leve-moderado³⁵.
 - Otras temporadas: exceso de casos 0,7-1,21/millón.

- Otras vacunas: también relacionado con una vacuna ya no usada de la rabia³⁴.
- Globalmente, con la vacuna de la gripe y otras vacunas: no relación³⁶.
- Riesgo vacuna antigripal frente a infección gripal natural u otras infecciones: 1,41 frente a 7,35³⁶.
- Factor de riesgo: haber padecido un SGB en las 6 semanas siguientes a la vacunación, o padecer la enfermedad en el momento de la vacunación.
- Actitud: si SGB en las 6 semanas posteriores de una vacuna, no poner nuevas dosis de la misma vacuna a menos que el riesgo de la infección natural sea elevado.
- No obstante, la recurrencia del SGB tras las subsiguientes vacunaciones se estima como muy rara³⁷.

Vasculitis, enfermedad de Kawasaki (EK)

- Vasculitis más usuales en niños: púrpura de Schönlein-Henoch (incidencia anual 10-20/100 000) y EK (1-19/100 000, en Japón mucho mayor).
- Diversas vacunas han sido implicadas, incluyendo la de meningococo B. Ninguna investigación ha encontrado pruebas de una relación causal. Incidencia global (Reino Unido, 2008-2012) 12,8 casos/100 000 personas y año (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 5,7 a 28,4), y para cualquier vacunación varió de cero a 27,4 (8,8 a 84,8)³⁸. EE. UU. 1996-2006: la tasa de incidencia de EK en los 42 días siguientes de cualquier vacunación fue menor que en los periodos de tiempo sin exposición (0,5; IC 95: 0,27 a 0,92)³⁹.
- Factores de riesgo: antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunes.
- Ninguna implicación sobre las vacunaciones.

Artritis y artralgiás (AA)

- Numerosas vacunas implicadas.
- Factor de riesgo: AA tras vacunaciones previas.
- Ninguna implicación sobre las vacunaciones, aunque debe advertirse que puede reaparecer o incrementarse la AA.

Púrpura trombopénica inmune (PTI)

- Tras la vacunación, frecuencia menor que tras las infecciones naturales.
- Mecanismo patogénico: producción de anticuerpos frente a antígenos plaquetarios.
- Vacunas implicadas: triple vírica, VHB y gripe; quizás también vacuna de varicela (VVZ) y hepatitis A (VHA).
- La mayoría de los pacientes que han tenido PTI e incluso relacionada con una vacunación, pueden ser vacunados con seguridad si están clínicamente recuperados.

Sabemos mucho de los beneficios de las vacunas, pero bastante menos de los EAdV de carácter grave. Sería importante no minimizar sin razones la posible relación entre ambos hechos, y sobre todo el poder, con o sin razón, para reducir la confianza de la población en las vacunas. El objetivo sería saber cómo identificar qué individuos tienen un mayor riesgo de presentar algunos de estos eventos graves. Las llamadas a la vacunación (y con mayor razón, las medidas coercitivas) y la ampliación de los calendarios vacunales exige avanzar en el conocimiento de la seguridad de las vacunas.

OMS, 2016: resumen de los efectos adversos graves y vacunas⁴⁰

- DTPa (difteria, tétanos y tosferina acelular de carga antigénica estándar): llanto persistente: 0-0,2%. EHH: 14-62/100 000. Convulsión: 0,5/100 000. Encefalopatía:

riesgo no documentado. Anafilaxia: frecuencia no documentada.

- VHB: anafilaxia: 1,1/millón.
- VPH4 (vacuna del virus del papiloma humano tetravalente): anafilaxia: 1,7-2,6/millón.
- Gripe, vacuna inactivada: anafilaxia: 0,7/millón. SGB: 1-2/millón.
- Vacuna triple vírica²³:
 - Sarampión: encefalomiелitis aguda: 1/millón. Trombopenia: 1/30 000. Anafilaxia: 1-3,5/millón. Convulsión: 1/2000-3000.
 - Parotiditis: meningitis linfocitaria (cepa Jeryl-Lynn): 1-10/millón. Orquitis, sordera: frecuencia no establecida.
 - Rubeola: artritis/artralgia: 10%.
- *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib): ninguno.
- Neumococo: ninguno.
- Polio inactivada: ninguno.
- Rotavirus: invaginación intestinal 1-2/100 000 vacunados, tras la primera dosis.
- Varicela: convulsión febril (vacuna monovalente 4/10 000; vacuna tetravírica 9/10 000 en lactantes de 12-23 meses).

En niños que han experimentado un efecto adverso grave: ¿cuál es el riesgo de recurrencia en las siguientes vacunaciones?

Un estudio reciente⁴¹ examina 29 estudios previos sobre la cuestión, y encuentra que el riesgo de recurrencia es muy bajo: globalmente entre cero y 0,8% (< 1% en el caso de los EHH y cercano a cero en el caso de anafilaxia

y convulsiones). Datos basados en 398 casos de efectos adversos graves, 133 de anafilaxia y 60 de convulsiones que fueron revacunados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deloitte. El valor social de las vacunas. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www2.deloitte.com/es/es/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/valor-social-de-las-vacunas-np.html
2. Díez L, Cebrián C. Sólo el 1,8% del gasto farmacéutico en España corresponde a vacunas. Redacción Médica, 18 de abril de 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.redaccionmedica.com/secciones/industria/-solo-el-1-8-del-gasto-farmacéutico-en-espana-corresponde-a-vacunas--9275
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estadística de Gasto Sanitario Público 2015. Madrid: MSSSI; 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf
4. Belmonte E. El precio que paga España por las vacunas no baja. Civio, 10 de abril de 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en <https://civio.es/el-boe-nuestro-de-cada-dia/2017/04/10/el-precio-que-paga-espana-por-las-vacunas-no-baja/>
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Pliego de prescripciones técnicas del acuerdo marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario y otras para determinados órganos de contratación de la Administración General del estado, varias comunidades autónomas y las ciudades de Ceuta y Melilla, 2 de diciembre de 2016. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.redaccionmedica.com/contenido/images/pliegos_vacunas_2017.pdf
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Adjudicación del acuerdo marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario y otras para determinados órganos de contratación de la Administración General del estado, varias

- comunidades autónomas y las ciudades de Ceuta y Melilla, 24 de febrero de 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.redaccionmedica.com/contenido/images/adjudicacion_vacunas_2017.pdf
7. Vacunas e industria farmacéutica: ¿dónde está el verdadero negocio? La ciencia y sus demonios, 16 de junio de 2015. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en <https://lacienciaysudemonios.com/2015/06/16/vacunas-y-multinacionales-farmacuticas-donde-esta-el-verdadero-negocio/>
 8. Alsina P. Las vacunas, su proceso de fabricación y otras causas del desabastecimiento. Diario Farma, 7 de marzo de 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.diariofarma.com/2017/03/07/las-vacunas-proceso-fabricacion-causas-del-desabastecimiento
 9. Riesgo M. La industria está desarrollando más de 260 vacunas. El Global, 17 de noviembre de 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.elglobal.net/industria-farmaceutica/la-industria-esta-desarrollando-mas-de-260-vacunas-XC1242462
 10. Bleser WK, Elewonibi ER, Miranda PY, BeLue R. Complementary and Alternative Medicine and Influenza Vaccine Uptake in US Children. *Pediatrics*. 2016;138:e20154664.
 11. NCCIH Press Office. Americans Spent \$30.2 Billion Out-Of-Pocket On Complementary Health Approaches. National Center for Complementary and Integrative Health, 22 de junio de 2016. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en <https://nccih.nih.gov/news/press/cost-spending-06222016>
 12. Plotkin SA, Mahmoud AA, Farrar J. Establishing a Global Vaccine-Development Fund. *N Engl J Med*. 2015;373:297-300.
 13. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, disease, treatment and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:449-86.
 14. Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, Martínez de Aragon MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill*. 2014;19: 20875.
 15. Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a029454.
 16. Diavatopoulos DA, Edwards KM. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Why Immunological Memory to Pertussis Is Failing. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a029553.
 17. Eberhardt CS, Siegrist CA. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Inducing and Recalling Vaccine-Specific Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a029629.
 18. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association Between Vaccine Refusal and Vaccine-Preventable Diseases in the United States. A Review of Measles and Pertussis. *JAMA*. 2016;315:1149-58.
 19. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-61.
 20. Aloe C, Kulldorff M, Bloom BR. Geospatial analysis of nonmedical vaccine exemptions and pertussis outbreaks in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:7101-5.
 21. Feldscher K. Increase in pertussis outbreaks linked with vaccine exemptions, waning immunity. Harvard School of Public Health, T.H. Chan, July 11, 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.hsph.harvard.edu/news/features/increase-in-pertussis-outbreaks-linked-with-vaccine-exemptions-waning-immunity/
 22. Lahariya C. Vaccines epidemiology: a review. *J Family Med Prim Care*. 2016;5:7-15.

23. Bester JC. Measles and measles vaccination. A review. *JAMA Pediatr.* 2016;170:1209-15.
24. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R₀) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e420-e428.
25. Anderson RM, May RM. Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes. *J Hyg (Lond).* 1985;94:365-436.
26. Plans Rubió P. Is the basic reproductive number (R₀) for measles viruses observed in recent outbreaks lower than in the pre-vaccination era? *Euro Surveill.* 2012;17:22.
27. Michigan Center for Public Health Preparedness. Basic reproductive rate (R₀). [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en https://practice.sph.umich.edu/micphp/epicentral/basic_reproduc_rate.php
28. Lo NC, Hotez PJ. Public Health and Economic Consequences of Vaccine Hesitancy for Measles in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017;171:887-92.
29. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2014;134:1-13.
30. D'Alo GL, Zorzoli E, Capanna A, Gervasi G, Terraciano E, Zaratti L, et al. Frequently asked questions on seven rare adverse events following immunization. *J Prev Med Hyg.* 2017;58:e13-e26.
31. IOM (Institute of Medicine). Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
32. WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI); 2013. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/
33. CAV-AEP. Hepatitis B y esclerosis múltiple. Aclaraciones a la sentencia de la unión europea. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/hepatitis-b-y-esclerosis-multiple-aclaraciones-sentencia-ue>
34. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009;32:309-23.
35. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet.* 2013;381:1461-8.
36. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozi C, et al. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis.* 2013;57:197-204.
37. Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP; CISA Network. Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis.* 2012;54:800-4.
38. Hall GC, Tulloh RM, Tulloh LE. The incidence of Kawasaki disease after vaccination within the UK pre-school National Immunisation Programme: an observational THIN database study. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf.* 2016;25:1331-6.
39. Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, McCarthy NL, Schonberger LB, Lee GM, et al. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. *Vaccine.* 2015;33:382-7.
40. WHO. Global vaccines safety. WHO vaccine reaction rates information sheets. (actualizado en agosto de 2016). [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/
41. Zafack JG, De Serres G, Kiely M, Gariépy MC, Rouleau I, Top KA; Canadian Immunization Research Network. Risk of Recurrence of Adverse Events Following Immunization: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;140:e20163707.