

# Seguridad de las vacunas combinadas hexavalentes y principio de precaución

F.A. Moraga Llop<sup>a</sup> y L. Salleras Sanmartí<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Área Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

<sup>b</sup>Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El número de vacunas incluidas en los calendarios de vacunaciones sistemáticas ha crecido de forma considerable durante los últimos 25 años<sup>1</sup>. En la actualidad el calendario oficial del Ministerio de Sanidad y Consumo del Estado español incluye un total de 10 vacunas de aplicación sistemática a toda la población infantil a partir de los 2 meses de edad (difteria, tétanos, tos ferina acelular, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y meningocócica C conjugada)<sup>2</sup>. Otras vacunas no están incluidas todavía en el calendario vacunal oficial, pero están comercializadas, y muchos pediatras recomiendan firmemente su administración con el aval de la Asociación Española de Pediatría (vacuna neumocócica conjugada 7-valente, vacuna de la varicela atenuada y vacuna de la tos ferina del adolescente)<sup>3</sup>. Todas estas vacunas son administradas por vía parenteral.

La idea de combinar en un solo producto vacunal varios antígenos no es nueva<sup>4</sup>: las primeras vacunas combinadas fueron la triple bacteriana, que se comercializó en Estados Unidos a finales de los años 1940, y la triple vírica, que lo fue a principios de los años 1970 del pasado siglo. En los años 1990 de esta misma centuria se comercializaron en Europa varias vacunas combinadas que ampliaban el número de antígenos vacunales de la vacuna triple bacteriana a 4 componentes (vacuna DTP + Hib, vacuna DTP + HB, vacuna DTP + IPV) y a 5 componentes (vacuna DTPa + IPV + Hib, vacuna DTPa + HepB + IPV, vacuna DTPa + HepB + Hib). En estos años se comercializó también la vacuna combinada antihepatitis A + B. El año 2000, llegaron las vacunas de 6 componentes o vacunas hexavalentes (vacuna DTPa + HepB + IPV + Hib). Recientemente ha sido comercializada en Estados Unidos la vacuna tetravírica (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela).

La utilización de vacunas combinadas para la administración de las vacunas incluidas en el calendario de vacunaciones sistemáticas conlleva numerosas ventajas, aunque hay que considerar también algunos posibles inconvenientes<sup>5</sup>. Entre las ventajas cabe destacar que permiten reducir el número de inyecciones vacunales y disminuir el número de visitas al pediatra, con la consiguiente reducción de costes e incremento de las coberturas vacunales. Además, reducen el volumen de vacunas almacenadas, simplificando considerablemente la logística de los programas de vacunaciones<sup>5</sup>. Como es lógico, estas ventajas son superiores cuanto mayor es el número de antígenos vacunales incluidos en la vacuna combinada. En este sentido, las vacunas hexavalentes son las que presentan más ventajas potenciales. Entre los inconvenientes están el posible incremento de reacciones adversas, la posible disminución de las respuestas inmunitarias frente a alguno de los componentes antigénicos de la vacuna o de otras vacunas administradas simultáneamente, y una posible disminución de la estabilidad como consecuencia de la acumulación de antígenos en un mismo preparado vacunal<sup>5</sup>.

En octubre del año 2000 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó el registro por el procedimiento centralizado de 2 vacunas combinadas hexavalentes: Hexavac<sup>®</sup> (vacuna A) e Infanrix<sup>®</sup> hexa (vacuna B)<sup>6,7</sup>. Los estudios previos al registro demostraron que la incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas después de la administración de las vacunas hexavalentes es de niveles aceptables, semejantes a los observados con la administración de sus componentes antigénicos (DTPa, polio inactivada, HB, Hib) de forma aislada, y sensiblemente más bajos que los observados después de la administra-

**Correspondencia:** Dr. F.A. Moraga Llop.

Área Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
P<sup>o</sup> Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es

Recibido en septiembre de 2006.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

ción de las vacunas combinadas de menor número de antígenos, en las que la vacuna de la tos ferina es la de células enteras<sup>8-10</sup>.

Desde su comercialización en octubre de 2000 hasta abril de 2003, se vacunaron en los países de la Unión Europea unos 3 millones de niños y se vendieron unos 9 millones de dosis<sup>11</sup>. Durante este período de tiempo se notificaron a la EMEA 4 casos de muerte súbita inexplicada ocurridos en el segundo año de la vida y uno sucedido en el primer año, poco después de la administración de la dosis de refuerzo de la vacuna (4 en Alemania y 1 en Austria)<sup>12</sup>. Un caso se produjo después de la administración de la vacuna B, el ocurrido en el primer año, y cuatro después de la aplicación de la vacuna A, en el segundo año. De estos últimos, tres ocurrieron en Alemania y uno en Austria. El análisis de las muertes notificadas en Alemania efectuado por los expertos de la EMEA demostró que el número de casos observados excedió los esperados para la vacuna A, pero no así para la vacuna B. Ello generó una "señal" sobre un posible riesgo de muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida para la vacuna A<sup>12</sup>.

Al no encontrar una causa biológica plausible que explicara la posible asociación entre las vacunas combinadas hexavalentes y la muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida y dados los importantes beneficios de salud derivados de la vacunación, la EMEA recomendó no efectuar modificaciones en el registro de las vacunas hexavalentes y no cambiar las condiciones de uso<sup>12</sup>. A pesar de ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desaconsejó en marzo de 2003, con carácter precautorio, el uso de las vacunas hexavalentes en los programas de vacunaciones financiados por las Comunidades Autónomas, si bien, mantuvo las condiciones registrales de las 2 vacunas, que continuaron siendo de libre prescripción por parte de los pediatras. Ningún otro país de la Unión Europea efectuó una recomendación similar<sup>11</sup>.

En un informe posterior de diciembre de 2003 la EMEA se reafirmó en sus conclusiones<sup>13</sup>: el exceso de muertes súbitas inexplicadas observado sobre las esperadas en el segundo año de la vida se daba sólo en la vacuna A. La Agencia hizo especial énfasis en que este hallazgo se basaba en un número muy pequeño de casos, en concreto 3 muertes ocurridas en Alemania en 700.000 niños que recibieron la dosis de refuerzo entre noviembre de 2000 y junio de 2003, y en la no existencia de una causa biológica plausible de la posible asociación. Recordó que los beneficios de la vacunación sobrepasarían a los posibles riesgos en caso de que se confirmaran en el futuro, por lo que las vacunas hexavalentes debían continuar administrándose. Por último, recomendó extremar la vigilancia de los efectos secundarios de estas vacunas y, en especial, de los casos de muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida y estimuló a organismos o entidades independientes a llevar a cabo estudios prospectivos o re-

trospectivos con el fin de probar o refutar la posible existencia de una asociación.

Un grupo de expertos independientes de Alemania comandados por Rüdiger Von Kries<sup>14</sup> ha publicado recientemente los resultados de un análisis epidemiológico de los datos disponibles en Alemania, concluyendo que no existía ningún incremento de las muertes observadas sobre las esperadas durante el primer año de vida (primovacunación) con ninguna de las 2 vacunas. En cambio, durante el segundo año de vida (dosis de refuerzo) encontraron un cierto incremento con la vacuna A (3 muertes observadas frente a 0,13 esperadas), pero no con la B, confirmando la "señal" para la vacuna A ya detectada por la EMEA en las investigaciones preliminares.

El problema ha sido también abordado por el Global Advisory Committee on Vaccine Safety de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el informe de su reunión de 7 de enero de 2005 este Comité concluyó que "nada apoya la tesis de una asociación de causa a efecto entre la administración de vacunas hexavalentes y las muertes súbitas inexplicadas en el segundo año de la vida"<sup>15</sup>. En la reunión de 15 de julio de 2005, el Comité concluyó que los datos de Italia y Alemania son incompatibles con cualquier asociación entre vacunas hexavalentes y el síndrome de la muerte súbita del lactante o de la muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida<sup>16</sup>.

En septiembre de 2005, la EMEA recomendó como medida preventiva suspender la comercialización de la vacuna A, pero no por problemas de seguridad, sino por problemas relacionados con la inmunogenicidad del componente hepatitis B, que podía tener consecuencias negativas para la protección a largo plazo frente a la hepatitis B de los niños vacunados con esta vacuna<sup>17,18</sup>. Con ello desaparecieron los problemas derivados de la señal detectada para esta vacuna 2 años antes.

En la actualidad, la única vacuna hexavalente autorizada en España y en Europa es *Infanrix® hexa* (vacuna B). Desde julio de 2005, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios permite la utilización de esta vacuna en los programas de vacunaciones públicos y varias Comunidades Autónomas la han incorporado a sus programas vacunales<sup>19,20</sup>.

Muy recientemente, en julio de 2006, Zinka et al<sup>21</sup>, un grupo de patólogos de Munich, han publicado una carta al editor en la revista *Vaccine* informando de 6 casos de lo que llaman "muerte súbita del lactante" ocurridos menos de 48 h después de la recepción de la vacuna hexavalente, la vacuna A en 5 casos y la B en uno. Los 6 niños, 3 varones y 3 mujeres, tenían entre 4 y 17 meses, y fueron autopsiados entre los años 2001 y 2004 en el Instituto de Medicina Legal de Munich (Alemania). La autopsia puso de manifiesto la presencia de un importante edema cerebral (*extraordinary brain edema*), que según los autores sería muy infrecuente en los demás casos autopsiados de muerte súbita del lactante.

La carta ha sido contestada por un grupo de expertos en vacunas comandados por Schmitt et al<sup>22</sup> del Centro de Pediatría Preventiva de la Johannes Gutenberg Universität de Mainz (Alemania) y por Von Kries<sup>23</sup> del Instituto de Pediatría Social de la Ludwig-Maximilians Universität de Munich (Alemania). Zinka y Penning<sup>24</sup> en el mismo número de la revista *Vaccine* han respondido a las críticas recibidas con una nueva carta en la que se reafirman en sus aseveraciones y añaden otros argumentos a favor de su hipótesis.

La carta de Zinka et al<sup>21</sup> efectúa varias afirmaciones que no se sustentan con los datos aportados: no informan de la edad exacta de sus pacientes, con lo que mezclan casos de muerte súbita del lactante con casos de muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida; no informan de los antecedentes personales de los niños, ni de la posible presencia de factores de riesgo reconocidos de la muerte súbita del lactante, tales como dormir en posición prono o tabaquismo de los padres. Tampoco queda claro si los casos en el segundo año de vida informados por estos patólogos formaron parte o no de los casos analizados por la EMEA en su informe y por Von Kries en su publicación. A pesar de ello, y basándose solamente en los datos de las autopsias, los autores acaban recomendando la sustitución de la vacuna hexavalente por la pentavalente, que según ellos parece presentar menos riesgo de complicaciones.

En el momento de redactar este artículo, ni la EMEA ni el Global Advisory Committee on Vaccine Safety de la OMS han efectuado ninguna declaración sobre la carta de Zinka et al<sup>21</sup>.

Las peripecias ocurridas con las vacunas hexavalentes en los últimos años pueden servir de base para efectuar unas consideraciones sobre la "seguridad de las vacunas" y el "principio de precaución".

La evaluación de la seguridad de las vacunas se efectúa, junto con la de la eficacia, en estudios en voluntarios y en ensayos clínicos controlados previos a la obtención de la aprobación para su registro y comercialización<sup>25-28</sup>. Pero como el número de personas vacunadas en estos estudios es relativamente pequeño, una vez registrada y comercializada la vacuna debe continuarse la evaluación de la seguridad mediante la vigilancia de los efectos adversos y las complicaciones vacunales en situaciones de aplicación sistemática a un millón o más de receptores como mínimo<sup>29,30</sup>. Los informes de casos publicados sobre reacciones adversas o complicaciones vacunales son también muy importantes.

Las posibles hipótesis que puedan formularse, a partir de los datos de la vigilancia tras la comercialización y de los informes de casos publicados en la literatura científica, no podrán, por motivos éticos y prácticos (la vacuna ya está comercializada), contrastarse con nuevos ensayos clínicos controlados. En consecuencia, deberán efectuarse estudios epidemiológicos observacionales, de casos y

controles o de cohortes históricas<sup>31</sup>. Como es lógico, ello sólo será posible si el número de casos (efectos secundarios) es suficientemente elevado. En caso contrario habrá que recurrir a otros estudios menos precisos como la comparación casos observados/casos esperados, utilizada cada vez más para la generación de "hipótesis" o "señales" por los expertos en farmacovigilancia. La evidencia epidemiológica proporcionada por los estudios analíticos observacionales es de grado inferior a la proporcionada por los estudios experimentales, dado que la ausencia de aleatorización favorece la posibilidad de que se hayan producido sesgos que hayan distorsionado los resultados del estudio. Por ello, en caso de que en algunos de estos estudios haya asociaciones estadísticamente significativas entre la vacuna y el efecto secundario, deberán aplicarse los criterios epidemiológicos de causalidad (fuerza de la asociación, presencia de una relación dosis-respuesta, secuencia temporal correcta, consistencia de resultados entre los estudios y la plausibilidad biológica) antes de concluir que se trata de una asociación causal.

La decisión de suspender o no la vacunación antes de que la hipótesis sea descartada o confirmada, se tomará en función de la gravedad y magnitud de las reacciones adversas o las complicaciones observadas, así como de la gravedad y frecuencia de la enfermedad que se pretende evitar con la vacunación.

De todas formas, hay que reconocer que en la toma de decisiones muchas veces priman más las consideraciones sociales y políticas que las técnicas o científicas. Para justificarlo se invoca el denominado "principio de precaución". Esto es lo que ocurrió en Francia con la hipótesis de una posible asociación entre la vacuna de la hepatitis B recombinante y la esclerosis múltiple, y en España con la posible asociación entre las vacunas hexavalentes y la muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida. En octubre de 1998, el Gobierno francés, en contra de la opinión de los expertos, suspendió los programas de vacunación de los preadolescentes en las escuelas cuando dispuso de los datos provisionales de los primeros 2 estudios de casos y controles, que informaban de un cierto riesgo de los vacunados en comparación con los no vacunados, pero no estadísticamente significativo<sup>32,33</sup>. Ningún otro país del mundo secundó esta decisión, pero hay que reconocer que la alarma social y mediática en ninguno fue tan importante como en Francia, país en el que había surgido la hipótesis. Todos los estudios epidemiológicos llevados a cabo posteriormente en diferentes países, con la excepción de uno, refutaron la hipótesis formulada<sup>34</sup>.

Algo similar ha acontecido en España con la hipótesis de la posible asociación entre las vacunas hexavalentes y la muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida. En este caso no existía alarma social ni mediática, pero también se invocó al "principio de precaución" en contra de las recomendaciones de la EMEA. Como en el caso de Francia con la vacuna antihepatitis B, ningún otro

país de Europa adoptó una decisión semejante. El hecho de que existiesen vacunas combinadas alternativas de 5 componentes es probable que influyera en la decisión tomada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El “principio de precaución” nació con la idea de proteger a la población frente a posibles riesgos ambientales o alimentarios cuando los estudios epidemiológicos observacionales no probaban la presencia de una asociación entre la posible causa y el efecto negativo para la salud, pero tampoco su no existencia. Ante la duda, cuando es factible se elimina la hipotética causa, y cuando no lo es se reduce la exposición de la población a la posible causa, al máximo posible en base al “principio de precaución”.

Estas consideraciones que tienen fundamento para las exposiciones ambientales, incluidas las alimentarias, son más discutibles en el caso de intervenciones como las vacunaciones, que tienen importantes efectos positivos para la salud de la población (efecto directo en los vacunados y efecto indirecto derivado de la inmunidad de grupo en los no vacunados). Por ello, los Comités de expertos, como el de la EMEA o el de la OMS, que intervinieron en el caso que estamos analizando, tuvieron en cuenta al formular sus recomendaciones no sólo las posibles consecuencias negativas, si es que acababa demostrándose la asociación, sino también los beneficios de salud aportados por la vacunación.

Que sepamos, no se ha publicado ningún análisis riesgo-beneficio para un supuesto caso de que se hubiera probado la asociación entre las vacunas hexavalentes y la muerte súbita inexplicada en el segundo año de la vida. Sí se ha hecho con la hipotética asociación entre la vacunación antihepatitis B recombinante y la esclerosis múltiple: Tosti et al<sup>35</sup> efectuaron en Italia un estudio de “riesgo-beneficio” para un hipotético caso (no real) de que el ligero incremento de riesgo, no estadísticamente significativo, encontrado en los primeros estudios efectuados en Francia, lo hubiera sido y por lo tanto existiera una asociación entre la vacunación y la enfermedad, y concluyeron que en el caso de la vacunación de los adolescentes, la incidencia a lo largo de la vida de la esclerosis múltiple en Italia se incrementaría de 217,0 a 217,7 por cada 100.000 habitantes, es decir, el 0,3%. En comparación con este exceso de 0,7 casos por cada 100.000 habitantes de esclerosis múltiple, el programa masivo de vacunación de 100.000 preadolescentes evitaría a lo largo de la vida la ocurrencia de 1.098 casos de hepatitis B, de los cuales 58 cursarían como infección crónica, con la posibilidad de evolucionar a cirrosis hepática y/o cáncer hepatocelular en el futuro.

En definitiva, las experiencias vividas estos últimos años con la seguridad de las vacunas hexavalentes y anteriormente con la de las vacunas antihepatitis B recombinantes nos han de servir de ejemplo en la toma de decisiones sobre los problemas de seguridad de las vacunas

en el futuro. En todo caso, en este tema el principio de precaución sólo debería aplicarse después de un análisis riguroso de los riesgos y beneficios de la vacunación, sobre todo cuando no existen estrategias de prevención alternativas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salleras L. Calendario de vacunaciones sistemáticas. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 91-106.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Calendario recomendado de vacunaciones 2006. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/vacunab/c2005.gif>
3. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2006. An Pediatr (Barc). 2006;64:74-7.
4. Decker MD. Combination vaccines. Primary Care. 2001;28:739-61.
5. Dagan R. Present and future of combined vaccines. Vacunas. 2005;6:135-7.
6. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Hexavac. CPMP/2006/00.
7. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Infanrix Hexa. CPMP/2005/00.
8. Aristegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, Casanovas JM, García-Corbeira P for the DTPa-HBV-IPV/Hib 071 Study Group. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine. 2003;21:3593-600.
9. Liese JG, Stojanov S, Berut F, Minini P, Harzer E, Jow S, et al, and Munich Vaccine Study Group. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. Vaccine. 2001;20:448-54.
10. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine. 2005;23:3272-9.
11. Moraga FA, Campins M. Vacunas combinadas en el calendario de inmunizaciones sistemáticas. Seguridad de las vacunas hexavalentes. An Pediatr (Barc). 2004;60:403-5.
12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 28 April 2003. EMEA/8519/03. Disponible en: [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/epar/g-lepar.htm](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/epar/g-lepar.htm)
13. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 01 December 2003. EMEA/CPMP/5889//03. Disponible en: [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf)
14. Von Kries R, Toschke AM, Straßburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, per-

- tussis, poliomyelitis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b): is ther a signal? Eur J Pediatr. 2005;164:61-9.
15. Global Advisory Comité on Vaccine Safety, 2-3 December 2004. Safety of hexavalent vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2005;1:6.
  16. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 9-10 June 2005. Safety of hexavalent vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2005;28:245.
  17. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Press Release. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Huma Use 14-17 Febuary 2005. EMEA/59424/2005.
  18. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Press Release. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Huma Use 18-21 April 2005. EMEA/138444/2005.
  19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión cautelar de la autorización de comercialización de Hexavac® (Vacuna hevalante). Ref: 2005/16; 20 septiembre 2005.
  20. Marés J, Moraga FA. Vacunas hexavalentes. Estado de la cuestión. Vacunas. 2006;7:23-32.
  21. Zinka B, Rauch E, Buettner A, Rüeff F, Penning R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination (letter to the editor). Vaccine. 2006;24:5779-80.
  22. Schmitt HJ, Siegrist CA, Salmaso S, Law B, Booy R, Zinka B, et al. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination (reply to letter to the editor). Vaccine. 2006;24:5781-2.
  23. Von Kries R. Comment on Zinka B, et al. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination (letter to the editor). Vaccine. 2006;24:5783-4.
  24. Zinka B, Penning R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination (letter to the editor). Vaccine. 2006;24:5785-6.
  25. Salleras L. La seguridad de las vacunas. Vacunas. 2003;4:18-22.
  26. Parkman P, De Hardgree MC. Regulation and testing of vaccines. En: Plotkin SA, Mortimer EA, editors. Vaccines. 2.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 889-901.
  27. Herrington DE. Initial clinical evaluation of new vaccine candidates. En: Woodrow GC, Levine NM, editors. New Generation Vaccines. New York: Marcel Decker; 1990. p. 51-65.
  28. Clemens JD, Stanton BF. Longer term evaluation of vaccine efficacy. Methodological issues for phase IV trials. En: Woodrow GC, Levine NM, editors. New Generation Vaccines. New York: Marcel Decker; 1990. p. 51-65.
  29. Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. Vaccine. 1987;5:169-74.
  30. Hugues WT. Postulates for the evaluation of adverse reactions to drugs. Clin Infect Dis. 1995;20:179-82.
  31. Salleras L. Características generales de las vacunas. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 17-37.
  32. Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B. Étude castémoins pilote. Rev Neurol. 2000;156:242-6.
  33. Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Rondé-Oustau V, Jeanraud I, Bégau B, et al. Hepatitis B Vaccination and First Central Nervous System Demyelinating Event: A Case-Control Study. Neuroepidemiology. 2002;21:180-6.
  34. Salleras L, Bruguera M, Prat A. Vacuna de la hepatitis B y esclerosis múltiple: una asociación no probada. Med Clin (Barc). 2006;126:581-8.
  35. Tosti ME, Traversa G, Bianco E, Mele A. Multiple sclerosis and vaccination against hepatitis B: Analysis of risk-benefit profile. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31:388-91.