

## **Evaluación de la causalidad de acontecimientos adversos tras la vacunación<sup>1</sup>**

Desde surgió la práctica de la vacunación, se ha reconocido la existencia de acontecimientos adversos tras la vacunación (AATV). La frecuencia de AATV guarda relación directa con el número de dosis vacunales administradas. Los AATV pueden tener una relación casual con las propiedades inherentes de la vacuna, o estar vinculados a errores en la administración, calidad, almacenamiento y transporte de la vacuna (errores programáticos), pero debe reconocerse que cuando se vacuna a poblaciones grandes se observarán, tras la vacunación, de forma fortuita, algunos acontecimientos graves que se producen de forma esporádica con o sin vacunación. Por ello, la investigación de la causalidad de los AATV, especialmente la de los más graves, es una tarea difícil.

La forma más clara y fiable de determinar si un acontecimiento adverso está relacionado causalmente con una vacuna consiste en comparar la incidencia del acontecimiento en dos grupos, vacunado y sin vacunar, en un ensayo clínico aleatorizado. Estos ensayos, sin embargo, nunca pueden ser suficientemente grandes para evaluar acontecimientos muy poco frecuentes y son necesarios sistemas de farmacovigilancia para identificar acontecimientos posiblemente relacionados con la vacunación. La capacidad de farmacovigilancia está mejorando: cada vez son más los países que cuentan con sistemas de vigilancia de AATV y se da más importancia a la notificación de posibles relaciones entre vacunaciones y acontecimientos adversos. Estos sistemas han logrado poner de manifiesto acontecimientos adversos tras la vacunación graves, detectados tras la salida al mercado de las vacunas. Un ejemplo reciente es la invaginación intestinal tras la administración de vacuna antirrotavírica reagrupada de rhesus.

Existen diferentes tipos de evaluaciones de posibles relaciones causales entre un determinado acontecimiento adverso y una vacuna, desde las observaciones casuales a los estudios cuidadosamente controlados. La mayoría de las personas no cuentan con la formación necesaria para interpretar dichos estudios y probablemente no comprenden la enorme diferencia de grado de significación estadística entre estos dos casos extremos. Sin embargo, la población frecuentemente basa su opinión sobre la inocuidad de las vacunas en la información que tiene a su alcance, a menudo informes basados en observaciones no científicas o análisis que no se sostienen tras el escrutinio al que deben someterse las investigaciones científicas rigurosas.

Determinados informes de AATV publicados en publicaciones médicas a lo largo de los últimos años han despertado polémica. La mayoría de los estudios en los que se basan estos informes, aunque generan hipótesis sugerentes, no cumplen los criterios necesarios para poder sacar conclusiones relativas a la inocuidad de las vacunas con un mínimo grado de certeza. Esto no ha impedido que estos informes hayan influido enormemente en el debate público y las opiniones de la población. Cuando este debate alcanza a la esfera política, a la adopción de políticas y a la determinación de la aceptación pública de una vacuna sopesando las ventajas conocidas frente a los riesgos posibles pero no comprobados, resulta evidente que una evaluación correcta de la causalidad es de vital importancia.

Para determinar si una vacuna realmente ocasiona una determinada reacción es fundamental que su estudio se someta a un proceso de evaluación científico y no a la opinión de personas parcialmente informadas. Si el estudio se lleva a cabo sin el debido cuidado o sin rigor científico, los resultados serán, en el mejor de los casos, no concluyentes y podrán ocasionar la retirada impropia de una vacuna realmente útil o, en el peor de los casos, podrán resultar en la exposición de una población a una vacuna peligrosa.

En 1999, la OMS lanzó el Proyecto Prioritario para mejorar la Seguridad de la Inmunización con el fin de establecer un sistema integral que garantizase la inocuidad de todas las vacunaciones incluidas en los programas nacionales de vacunación. Uno de los principales objetivos de este proyecto es la elaboración de mecanismos para responder de forma inmediata y eficiente a los problemas de inocuidad de las vacunas. Como parte de este esfuerzo, la OMS creó en septiembre de 1999 el Comité Consultivo Mundial sobre Inocuidad de las Vacunas (GACVS), cuya responsabilidad es facilitar la respuesta

---

<sup>1</sup> Informe elaborado por el Comité Consultivo Mundial sobre Inocuidad de las Vacunas.

inmediata y eficiente y con rigor científico de la OMS a los problemas de inocuidad de las vacunas que pudieran tener importancia mundial.<sup>2</sup>

A continuación se resumen los criterios generalmente aceptados, basados en la labor germinal sobre determinación de la causalidad desarrollada por el Comité Consultivo sobre Tabaco y Salud del Director General de Sanidad de Estados Unidos (1964)<sup>4</sup>, que utiliza el GACVS como base para la evaluación de la causalidad de reacciones adversas a las vacunas.

**(1) Coherencia.** La asociación de un supuesto acontecimiento adverso con la administración de una vacuna debe ser coherente; es decir, los resultados deben ser reproducibles en distintos lugares, por distintos investigadores que no se dejen influir indebidamente entre sí y con diferentes métodos de investigación que lleguen todos a las mismas conclusiones.

**(2) Firmeza de la asociación.** Debe existir una asociación fuerte, tanto en el sentido epidemiológico como de la relación entre la dosis de la vacuna y el efecto adverso.

**(3) Especificidad.** La asociación debe ser característica: el acontecimiento adverso debe estar relacionado de forma única o específica con la vacuna en cuestión y no debe producirse con frecuencia, de forma espontánea o habitual, asociado a otros estímulos o condiciones externas.

**(4) Relación temporal.** Debe existir una relación temporal clara entre la vacuna y el acontecimiento adverso: la administración de la vacuna debe preceder a la primera manifestación del acontecimiento o a un empeoramiento manifiesto de una afección existente. Por ejemplo, una reacción anafiláctica segundos o minutos después de la vacunación sería una clara indicación de la posible causalidad; si dicha reacción tiene lugar semanas después de la vacunación, no constituiría una prueba tan evidente de la existencia una relación causal.

**(5) Verosimilitud biológica.** La asociación debe ser racional, es decir, verosímil y con una explicación biológica acorde con los conocimientos establecidos sobre la historia natural y biología de la enfermedad.

Evidentemente, no es necesario que se cumplan todos estos criterios y tampoco tienen todos el mismo peso en la determinación de la existencia de una relación causal entre un acontecimiento adverso y la vacuna evaluada. Además de los principios generales mencionados anteriormente, hay varias condiciones o consideraciones que deben aplicarse para determinar la causalidad en el campo específico de la inocuidad de las vacunas. Son los siguientes.

(a) El requisito de verosimilitud biológica no debe condicionar excesivamente la determinación de causalidad; es un criterio menos firme que el resto de los criterios descritos. El que un acontecimiento adverso no encaje en los hechos conocidos y conocimientos previos sobre el acontecimiento adverso o la vacuna que se está evaluando, claramente no implica necesariamente que no puedan producirse acontecimientos nuevos o no esperados hasta la fecha. La utilidad del criterio de «verosimilitud biológica» es mayor cuando es positiva que cuando es negativa.

(b) La vacuna puede actuar como desencadenante, es decir, un agente que provoca un acontecimiento que se hubiera producido algún tiempo después en cualquier caso exponiendo una afección o enfermedad subyacente o existente previamente. Un ejemplo de este último caso sería una afección autoinmunitaria desencadenada de forma inespecífica por el estímulo inmunológico de la vacuna.

(c) En el caso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos, si el acontecimiento adverso puede atribuirse a la acción patógena del microorganismo de la vacuna atenuada y, por consiguiente, no es distinguible de la enfermedad contra la que debe proteger la vacuna (salvo, quizá, por su intensidad), la conexión causal resulta más verosímil. En tal caso, la identificación del microorganismo de la vacuna en el tejido afectado o en los fluidos corporales del enfermo reforzaría la hipótesis de causalidad. Existen algunas excepciones a estos dos casos expuestos.

---

<sup>2</sup> Véase el número . 41, 1999, págs. 337–340.

<sup>3</sup> United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication No. 1103.

<sup>4</sup> United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication No. 1103.

Es más probable que la asociación entre la administración de una vacuna y un acontecimiento adverso se considere sólida si las pruebas se basan en:

1. Estudios con personas bien realizados, con un diseño determinado a priori específicamente para comprobar la hipótesis de la asociación. Estos estudios corresponderán normalmente a uno de los siguientes tipos, en orden decreciente de probabilidad de lograr el objetivo del estudio: ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y análisis controlados de colecciones de casos. Los estudios de casos, independientemente de su número y de lo completos que sean, no cumplen los requisitos para la comprobación de hipótesis, aunque, en ocasiones, dichos estudios pueden resultar convincentes si existen marcadores biológicos claros de la asociación, como ocurre en el caso de la poliomielitis paralítica asociada a la vacunación.
2. Una asociación presente en más de un estudio en personas y coherente de unos estudios a otros. Los estudios deberán estar realizados correctamente, por distintos investigadores, en poblaciones diferentes y con resultados coherentes a pesar de contar con diseños diferentes. Una asociación demostrable en los estudios entre la dosis y el supuesto efecto adverso (ya sea la dosis o el número de dosis administradas, o ambos) reforzará, en muchos casos, la relación de causalidad entre la vacuna y el acontecimiento adverso. Esta asociación no siempre se produce, especialmente si se trata de una relación inmunológica.
3. Existe una fuerte similitud entre el acontecimiento adverso y la infección que la vacuna pretende prevenir y existe una relación temporal no aleatoria entre la administración de la vacuna y el incidente adverso.

Es importante definir el acontecimiento adverso de forma estricta, en términos clínicos, patológicos y bioquímicos, en la medida de lo posible. La frecuencia del acontecimiento adverso en la población no inmunizada debe ser substancialmente distinta de la frecuencia en la población inmunizada en la que se describe el acontecimiento y no deben existir normalmente razones alternativas evidentes que expliquen su ocurrencia por causas no relacionadas con la vacunación.

Puede ocurrir que la causa de un acontecimiento adverso sea un aditivo o excipiente de una vacuna en lugar de su componente activo. En este caso, puede influir engañosamente en la especificidad de la asociación entre la vacuna y el acontecimiento adverso. Siempre que sea posible, las cuestiones de inocuidad deben aclararse en estudios clínicos controlados previos a la comercialización, prestándose en dichos estudios atención a los problemas de inocuidad y su vigilancia, aunque en el caso de acontecimientos no esperados extremadamente infrecuentes esto puede no ser posible debido a la necesidad de contar con tamaños de muestra extremadamente grandes para su detección.

Cuando los acontecimientos adversos pueden atribuirse a una vacuna, es importante determinar si existe un grupo de población predispuesto a alguna reacción determinada (por su edad, lugar de residencia, características genéticas, inmunológicas, medioambientales, étnicas o sociológicas, o por presentar alguna enfermedad subyacente). Es más probable la identificación de esta predisposición en estudios de casos controlados.

Siempre debe hacerse un esfuerzo sistemático para excluir los errores y variabilidad programáticos y las anomalías en la fabricación de vacunas que puedan desfigurar los resultados. La forma más útil de detectar este último tipo de problemas relativos a la calidad de las vacunas es la atención cuidadosa a ensayos realizados en series y lotes.

Dado que los estudios observacionales no son aleatorios y que es menos probable que las personas enfermas estén vacunadas (pero es más probable que experimenten acontecimientos adversos), los estudios epidemiológicos sobre la inocuidad de las vacunas deben prestar especial atención a las contraindicaciones como posibles factores de confusión. La consecuencia de un sesgo de este tipo en los estudios puede ser un resultado «falso negativo».