



ORIGINAL

Sospecha de reacciones adversas a la vacuna triple vírica notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana

S. Pérez-Vilar^{a,*}, M.V. Gutiérrez-Gimeno^a, M.A. Rodríguez-Galán^a, J. Díez-Domingo^a, J. Puig-Barberà^a, J. Gomar-Fayos^b y A.M. Alguacil-Ramos^c

^a Área de Investigación en Vacunas, Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, España

^b Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

^c Servicio de Salud Infantil y de la Mujer, Dirección General de Investigación y Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia, España

Recibido el 21 de mayo de 2012; aceptado el 30 de julio de 2012

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Reacciones adversas;
Vacuna triple vírica;
Farmacovigilancia;
Notificaciones

Resumen

Introducción: El sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano constituye un importante mecanismo para el seguimiento postautorización de la seguridad de las vacunas.

La vacuna triple vírica es una vacuna combinada de virus vivos atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis. A pesar de que los episodios adversos asociados son considerados generalmente leves, la vacuna ha sido ampliamente cuestionada.

Nuestro objetivo fue describir las notificaciones de sospecha de reacciones adversas relacionadas con esta vacuna, realizadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. **Material y métodos:** Estudio descriptivo a partir de los casos notificados entre el 15 de mayo de 2005 y el 15 de mayo de 2010.

Tras agrupar las sospechas de reacciones adversas por criterios diagnósticos, fue realizado un análisis descriptivo de las variables.

Resultados: Tras la administración de 545.830 dosis fueron notificadas 96 sospechas de reacciones adversas (1,76 notificaciones/100.000 dosis), que incluyeron un total de 181 reacciones. Las reacciones descritas con más frecuencia fueron fiebre (42,7%) e inflamación en la zona de inyección (36,5%). Fueron clasificadas como graves el 8,3% de las notificaciones. En todos los casos la recuperación fue completa.

Conclusiones: Las sospechas de reacciones adversas notificadas coinciden con las reacciones descritas en las fichas técnicas de las vacunas. La frecuencia de notificaciones es notablemente inferior a la descrita en la literatura, no obstante, a pesar de las probables limitaciones y con los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: perez_silvil@gva.es (S. Pérez-Vilar).

KEYWORDS

Adverse events;
Mumps measles
rubella vaccine;
Pharmacovigilance;
Reports

datos obtenidos podemos afirmar que la vacuna triple vírica ofrece un buen perfil de seguridad, acorde con los datos publicados hasta ahora.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Suspected adverse events to measles, mumps and rubella vaccine reported to the Community of Valencia Pharmacovigilance Centre

Abstract

Introduction: A Pharmacovigilance system is an important tool for post-marketing monitoring on vaccine safety.

Measles, mumps, rubella (MMR) vaccine is a combined vaccine of live attenuated virus. Since its approval, and although the adverse events are considered generally mild, the vaccine has been widely questioned for the controversies arising around its safety.

Our objective was to describe suspected adverse events related to MMR vaccine reported to the Valencian Pharmacovigilance Centre.

Material and methods: Descriptive study from cases reported between May 15th, 2005 and May 15th, 2010. After grouping the suspected adverse events by diagnostic criteria, a descriptive analysis of variables was performed.

Results: After 545,830 doses administered, 96 notifications were reported (1.76 notifications/100,000 doses) including 181 adverse events. Fever (42.7%) and local inflammation (36.5%) were the most reported events. There were 8.3% notifications classified as severe. Recovery was complete in all cases.

Conclusions: The suspected adverse events reported coincided with those described in the Summary of Product Characteristics of the vaccine.

The frequency of reports was lower than previously published estimates. Despite the limitations, the data obtained allowed us to conclude that MMR vaccine has a good safety profile, according to previously published studies.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La evaluación postautorización de la seguridad de las vacunas resulta crítica, ya que reacciones adversas raras, reacciones de aparición retardada o en subpoblaciones, pueden no ser detectadas antes de la autorización¹. Además, la seguridad se ha convertido en un elemento crucial para garantizar la aceptabilidad de los programas de vacunación².

Entre los mecanismos disponibles para el estudio de la seguridad de las vacunas se encuentra el Programa de Notificación espontánea basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en el que los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios, tienen la obligación de notificar las sospechas de reacción adversa de los medicamentos autorizados³. Este programa, aunque presenta las limitaciones inherentes a los sistemas de vigilancia pasiva basados en la notificación espontánea, presenta también sus ventajas, ya que incluye a toda la población y a todos los medicamentos desde su comercialización, es sencillo, rápido en la detección, no interfiere en los hábitos de prescripción y permite detectar episodios adversos poco frecuentes⁴.

En la Comunidad Valenciana la notificación de reacciones adversas se realiza a través de correo ordinario, de la página web de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, mediante el Registro de Vacunas Nominal (RVN) o de la historia clínica ambulatoria (SIA).

La vacuna triple vírica es una vacuna combinada que contiene virus vivos atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis. La vacuna fue incluida en 1981 en el calendario de vacunación infantil, recomendando la administración de una sola dosis a niños de 15 meses de edad⁵. A partir de 1999 se recomendó una segunda dosis a los 6 años⁶. En la Comunidad Valenciana, en noviembre de 2011, la primera dosis fue adelantada a los 12 meses. Este adelanto se considera transitorio y se mantendrá mientras la situación epidemiológica así lo requiera o se produzca una modificación del Calendario Oficial de Vacunaciones⁷.

A pesar de que los episodios adversos asociados a esta vacuna son generalmente leves⁸, desde su autorización se han generado controversias en torno a su seguridad, ya que ha sido asociada con una variedad de episodios adversos poco frecuentes⁹. La polémica más mediática fue iniciada en 1998 con la publicación de un artículo en *The Lancet*¹⁰, en el que se sugería que la vacuna producía alteraciones intestinales que conducían a un síndrome de malabsorción, que eventualmente, favorecía la aparición de autismo u otras alteraciones del desarrollo¹¹. Posteriormente, se advirtió que los resultados no se pudieron replicar, que el laboratorio utilizó técnicas que dieron falsos positivos frente al virus del sarampión y que además, el estudio estaba sujeto a un conflicto de intereses. Por todo esto, el autor fue condenado por el Colegio de Médicos por falta de ética y *The Lancet* se retractó de la publicación¹². Rigurosos estudios, organismos e instituciones han revisado la posible asociación y no han encontrado evidencias que apoyen la asociación de la vacuna

Tabla 1 Formulaciones de vacuna triple vírica disponibles en primovacunación infantil en la Comunidad Valenciana durante el periodo de estudio

Vacunas	M-M-RVAXPRO® (Sanofi Pasteur MSD)	Priorix® (Glaxo SmithKline)
Cepas incluidas	Sarampión: cepa Edmonston atenuada por Enders Parotiditis: cepa Jeryl-Lynn Rubéola: cepa Wistar RA 27/3	Sarampión: cepa Schwarz Parotiditis: cepa RIT 4385 (derivada de la cepa Jeryl Lynn) Rubéola: cepa Wistar RA 27/3

triple vírica con las alteraciones del desarrollo neurológico, ni a la enfermedad de Crohn o a la colitis ulcerosa¹¹.

El objetivo de este estudio fue describir las notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con la vacuna triple vírica realizadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo realizado a partir de la información obtenida de la base de datos del sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Población y periodo de estudio

Niños menores de 15 años residentes en la Comunidad Valenciana con notificaciones de sospecha de reacciones adversas relacionadas con la vacuna triple vírica, realizadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana, durante el periodo comprendido entre el 15 de mayo de 2005 y el 15 de mayo de 2010.

Obtención de los datos

Se obtuvieron de la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) las notificaciones, realizadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana en el periodo anteriormente establecido, en las que se sospechaba relación con alguna de las formulaciones comerciales de vacuna triple vírica utilizadas (tabla 1).

Análisis de los datos

Tras agrupar las sospechas de reacciones adversas por criterios diagnósticos, fue realizado un análisis descriptivo de las variables tanto cualitativas como cuantitativas mediante el paquete estadístico SPSS® 15.0.

Resultados

Durante el periodo estudiado fueron administradas en la Comunidad Valenciana 545.830 dosis de vacuna triple vírica y notificados un total de 96 casos de sospecha de reacciones adversas.

Además, fueron notificados 2 casos de afectación neurológica en niños vacunados en 2007 declarados como autismo e intoxicación por metales respectivamente. Ambos casos, que se imputaban a todas las vacunas del calendario de

vacunación, fueron descartados al aplicar los criterios de causalidad propios del sistema de Farmacovigilancia, y por lo tanto excluidos del análisis. Entre estos criterios destacaba la ausencia de relación entre la vacuna triple vírica y el autismo^{12,13} y la ausencia de relación entre la intoxicación por mercurio y la vacuna, no presente en la formulación disponible en 2007.

Descripción de las notificaciones

Se notificaron 6 casos en 2005 (15 mayo-31 diciembre), 3 en 2006, 24 en 2007, 39 en 2008, 11 en 2009 y 13 en 2010 (1 enero-15 mayo), todos notificados desde centros de Atención Primaria. El personal de enfermería fue el principal notificador, 74% (71), seguido por los médicos, 24% (23) y los farmacéuticos, 2% (2).

El 49,0% de los casos correspondían a niños de entre 2 y 6 años de edad, el 46,9% a lactantes de 15 meses y el resto, fueron notificados en niños de 2, 8 y 10 años.

Con respecto al sexo, el 55,2% de los casos fueron en niñas.

El 35,4% de las notificaciones (36) declararon reacciones adversas exclusivamente locales y el 49,0% de las notificaciones (47) exclusivamente sistémicas.

Del total de notificaciones con sospecha de reacciones adversas, el 8,3% fueron clasificadas como graves. Estos casos pertenecían a 7 notificaciones de reacciones sistémicas y a una notificación de reacción local.

En las 96 notificaciones de sospechas se incluyeron 181 reacciones adversas, con una mediana de dos reacciones por notificación, pero con un rango de hasta 8, tratándose de reacciones locales en el 45,3% (82) y el 54,7% (99) sistémicas.

Las sospechas de reacciones adversas notificadas, fueron clasificadas en función de la afectación, en locales y sistémicas y en función de la gravedad, en graves y no graves.

Notificaciones de reacciones adversas locales

Las reacciones adversas locales descritas con mayor frecuencia fueron la inflamación y el enrojecimiento en la zona de inyección que aparecieron, respectivamente, en 36,5% (35) y 22,9% (22) del total notificaciones. En 10 casos fueron notificadas conjuntamente ambas sospechas. En 8 de estas notificaciones, siempre asociadas a inflamación y enrojecimiento, se describió calor, prurito o dolor en la zona de inyección.

De las 35 notificaciones de inflamación, descritas por el personal notificador como hinchazón, edema, induración, masa o inflamación en la zona de inyección, 77,1%

(27) tenían información de un periodo de latencia de hasta 14 días con una mediana correspondiente al día siguiente de la vacunación.

Las 22 notificaciones de enrojecimiento fueron descritas como eritema, erupción o reacción en la zona de inyección. El 81,8% (18) de estas notificaciones disponían del dato del periodo de latencia, que fue de hasta 13 días, con una mediana de aparición de 2 días tras la vacunación.

Además se notificaron 2 casos de absceso en la zona de inyección y una celulitis, considerada esta última como reacción adversa grave.

Notificaciones de reacciones adversas sistémicas

Las sospechas más frecuentes fueron fiebre y exantema, descritas respectivamente en el 42,7% (41) y en el 21,9% (21) del total de las notificaciones, coincidiendo estos síntomas en 9 de los niños. En estos casos, la fiebre asociada a exantema comenzó hasta 17 días tras la vacunación con una mediana de 8 días. Dos de estos casos, fueron considerados graves.

La mediana en el periodo de latencia de la fiebre fue de 7 días aunque osciló entre el mismo día de la vacunación y hasta 16 días después. En el 43,9% de los casos (18) apareció entre los 7 y los 12 días tras la vacunación.

El rango de duración fue de 2 a 15 días con una mediana, en los 31 pacientes de los que se dispone de la información, de 3 días.

Los exantemas, en los 19 niños de los que se dispone de la información, aparecieron hasta 17 días después de la vacunación con una mediana de 7 días. La duración, en los 14 casos de los que se dispone de información, fue de hasta 7 días con una mediana de 4 días y medio.

Fue notificado un caso de tumefacción parotídea y fiebre en un lactante de un año, cuyos síntomas aparecieron 48 h después de la administración de la vacuna y se resolvieron a los 8 días.

Además, se notificaron 3 casos de urticaria y uno de volumen espiratorio forzado disminuido.

Notificaciones de reacciones adversas graves

Se notificaron 8 sospechas de reacciones adversas graves.

Una de las notificaciones fue exclusivamente local, una celulitis en el punto de inyección, sin fiebre, acompañada de eritema, edema, inflamación y calor local, que se resolvió al cabo de 9 días.

Las otras 7 notificaciones descritas como graves incluían un total de 24 sospechas de reacciones sistémicas.

Dos casos de convulsiones febriles aparecieron en 2 niños de 15 meses, a los 5 y a los 12 días tras la vacunación. En un sujeto con sospecha de epilepsia de pequeño mal. En el segundo lactante acompañadas de tos.

Una tercera notificación de convulsiones, aunque sin fiebre, apareció en una niña de 8 años, el mismo día de la administración de la vacuna que seguían a bradicardia, hiperhidrosis, presíncope, pérdida de conciencia, somnolencia, palidez e hipotensión. Los síntomas son interpretados como una convulsión anóxica sincopal.

Otras 2 notificaciones graves correspondían a cuadros febriles con trastorno gastrointestinal, vómitos y vómitos y diarrea, en una niña de 5 años y en un niño de 15 meses

respectivamente. Además, en la niña fue descrita cefalea. En ambos casos, el inicio de los síntomas coincidió con el día de la vacunación.

Las notificaciones también graves en 2 niños de 15 meses que cursaron con exantema y fiebre fueron notificadas como diagnóstico de sarampión y aparecieron a los 7 y 9 días tras la administración de la vacuna.

En todos los casos graves la recuperación fue completa.

Discusión

Las sospechas de reacciones adversas notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana coinciden con las reacciones descritas en las fichas técnicas de las vacunas.

La fiebre fue la reacción sistémica notificada con más frecuencia, coincidiendo con lo referido en la literatura¹⁴. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en 581 pares de gemelos, se observó que tras la irritabilidad la fiebre era el signo más frecuente hallado entre los vacunados, y que el porcentaje de fiebre superior a 38,5 °C en los primeros 6 días tras la vacunación fue del 0,8% sin diferenciarse del grupo placebo. Pero entre los días 7-12 tras la vacunación el porcentaje de fiebre en el grupo control aumentó al 28%, a diferencia del 14% hallado en el grupo placebo¹⁵. También se ha descrito que hasta el 5-15% de los vacunados pueden desarrollar fiebre superior a 39 °C en los 7-12 días tras recibir la vacuna y que suele durar uno o 2 días⁸. Esta fiebre es atribuible al pico de replicación del virus, por lo que los casos con fiebre antes de este periodo, pueden sugerir que se trata de otros procesos infecciosos coincidentes en el tiempo con la vacuna⁸.

La notificación de sospecha de exantema dentro del periodo de latencia descrito por la literatura, es decir, entre 7 y 10 días tras la administración de la vacuna triple vírica⁸, apareció en el 47,3% de los 19 niños de los que se dispone de datos. En el 42,1% de los casos, aparece hasta en los 5 primeros días por lo que, exantemas parecidos a sarampión desarrollados menos de 6 días después de la administración de la vacuna, pueden indicar que se trata también de procesos infecciosos coincidentes en el tiempo con la vacuna⁸.

Se ha descrito que el riesgo de convulsión febril se incrementa aproximadamente el triple en los 8-14 días tras la vacunación de la vacuna triple vírica¹⁶, coincidiendo con el periodo de latencia de los 2 casos notificados. No obstante, es importante considerar que la frecuencia de convulsiones febriles notificadas al sistema ha sido inferior a la esperada según la literatura¹⁴ y que este riesgo es mucho menor que tras la propia enfermedad del sarampión^{8,16}.

Si comparamos los casos notificados y los esperados de algunas reacciones adversas según el número de dosis administradas (tabla 2) destaca la ausencia de notificación de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), reacción grave asociada a la vacuna triple vírica con una incidencia que oscila entre 2,13-5/100.000 dosis de vacuna administradas¹⁷⁻²⁰. Además, existe un riesgo incrementado si la administración de la vacuna se produce durante el segundo año de vida y se describe que el 76% de los casos de PTI en niños entre 12 y 23 meses de edad son atribuibles a la vacuna triple vírica²⁰, por lo que se recomienda precaución en aquellos niños con trombocitopenia o historia previa de

Tabla 2 Reacciones adversas esperadas y observadas por dosis administradas

Sospecha de reacciones adversas	Incidencia esperada	Frecuencia observada ^a	Frecuencia esperada ^a
Convulsiones febriles	0,9/100.000 ¹⁴	2	5
Convulsiones sin definir	0,07/100.000 ¹⁴	1	0,4
Urticaria	0,8/100.000 ¹⁴	2	4,4
Púrpura trombocitopénica idiopática	2,5-5/100.000 ^{8,17,19,20}	0	14-27
Anafilaxia	2,13/100.000 ^{18 b}		8,5-16 ^b
Anafilaxia	1-3,5/1.000.000 ⁸	0	0,5-1,9
Encefalitis	0,4-2,3/1.000.000 ⁸	0	0,2-1,3
Tumefacción parotídea	0,03-1,6/100 ^{17,27 c}	1	163-8.733 ^c
Síndrome Guillain-Barré	0,07/100.000 ¹⁴	0	0,4
Meningitis aséptica	1/800.000 ^{27 c}	0	0,68 ^c
Artritis y artralgias	0,3/100.000 ²⁸	0	1,6
Orquitis	0,03/100.000 ¹⁴	0	0,2

^a 545.830 dosis de vacuna triple vírica.

^b Niños 12-23 meses de edad.

^c Cepa Jeryl-Lynn.

PTI. No obstante, el riesgo durante la infección natural por sarampión o rubéola es mucho mayor que el riesgo después de la vacunación²¹.

Tampoco han sido notificados casos de encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, meningitis aséptica, artritis y artralgias ni orquitis que aunque en baja frecuencia sí han sido incluidas en las fichas técnicas como reacciones adversas asociadas a la vacuna triple vírica.

Solo ha sido notificado un caso de tumefacción parotídea. Esta frecuencia se sitúa muy por debajo del límite inferior referenciado, perteneciente a un ensayo clínico abierto multicéntrico realizado en diferentes países europeos donde se estudia la seguridad de la segunda dosis de vacuna combinada de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela (ProQuad[®]), formulación que contiene la misma cepa de parotiditis y en el que se ha detectado tan solo un caso de tumefacción parotídea en 3.342 niños vacunados²².

Por otra parte, no se recibió ninguna notificación por reacciones de hipersensibilidad debidas a alergia al huevo. Este resultado es consistente con lo descrito en la literatura^{23,24} donde se ha observado que no existe evidencia al respecto y que la causa principal de las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la vacuna es una reacción causada por la gelatina utilizada como estabilizador de la misma²⁵.

A pesar de que los sistemas de notificación espontánea presentan dificultad en medir la incidencia de episodios adversos y en la detección de reacciones adversas de aparición retardada, variabilidad en las tasas de notificación y especialmente infranotificación, la contribución del sistema de Farmacovigilancia ha sido fundamental y ha dado lugar a retiradas de medicamentos⁴. Nuestros datos de Farmacovigilancia correspondientes a más de 500.000 dosis administradas a lo largo de 5 años sugieren que la vacuna triple vírica ofrece un buen perfil de seguridad, acorde con los datos publicados hasta ahora, no obstante, las probables limitaciones en nuestro estudio se deben fundamentalmente a la infranotificación, ya que la frecuencia de notificaciones, 1,76/100.000 dosis de vacuna, es notablemente inferior a las 16,3/100.000 dosis registradas en VAERS (*Vaccine Adverse Events Reporting System*) en el periodo 1991-2001²⁶.

Además, se detecta escasa notificación del pediatra de Atención Primaria y ausencia de esta desde el entorno hospitalario que sugiere la necesidad de implementación de programas para fomentar la participación de todos los profesionales implicados, siendo importante recordar la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas y especialmente las graves y las inesperadas.

Por otra parte, la ausencia de reacciones graves asociadas a la vacuna, especialmente la PTI, que si bien se produce en muy baja incidencia por el número de dosis administradas en el periodo descrito debería aparecer notificada¹⁸, sugiere además la necesidad de implementar los sistemas de Farmacovigilancia existentes, con estudios desarrollados a partir de registros y grandes bases de datos sanitarias que exploren y confirmen la seguridad de las vacunas, mediante la búsqueda de casos y la relación de éstos con las mismas, mediante el uso de indicadores o sistemas de vigilancia activa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Offit P, Davis R, Gust D. Vaccine safety. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1629-50.
- Guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines for pre- and post-exposure prophylaxis against infectious diseases, EMEA/CHMP/PhVWP/5034449/2007 (2009).
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, BOE número 178, de 27 de julio (2006).
- Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. En: Gamundi Planas MC, editor. *Farmacia Hospitalaria*. 3.ª ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 575-98.
- De la Torre Misiego JL. Eradication of measles. Vaccination coverage in Spain. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73:617-8.
- Orden de 25 de noviembre de 1999, de la Conselleria de Sanitat, por la que se aprueba el nuevo calendario de vacunaciones

- sistemáticas infantiles en la Comunidad Valenciana, DOGV número 3661 de 1 de julio; 2000.
7. Director General de Investigación y Salud Pública. Instrucciones de la Dirección General de Investigación y Salud Pública con relación al adelanto de la 1.a dosis de vacuna triple vírica de los 15 meses a los 12 meses. Dirección General de Investigación y Salud Pública. Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana. Valencia. 2011.
 8. Strebel P, Papania M, Dayan G, Halsey N. Measles vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 353–98.
 9. Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine*. 2003;21:3954–60.
 10. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637–41. Retraction in: *Lancet*. 2010;375:445.
 11. Picazo JJ, De Arístegui-Fernández J, Arteagoitia-Axpe JM, Barranco-Ordóñez D, Barricarte-Gurrea A, Bosch-José X, et al. Evidencias disponibles sobre la seguridad de las vacunas. *Vacunas*. 2011;12:3–34.
 12. [No authors listed]. Retraction ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 2010;375:445.
 13. Doja A, Roberts W. Immunizations and autism: a review of the literature. *Can J Neurol Sci*. 2006;33:5.
 14. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1127–34.
 15. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*. 1986;1:939–42.
 16. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001;345:656–61.
 17. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT, Makiperna A, Kekomaki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr*. 1993;82:267–70.
 18. Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanstrom H, Johansen K, Bonhoeffer J, et al. A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination in England and Denmark. *Vaccine*. 2011.
 19. Sauve LJ, Bettinger J, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Law B. Postvaccination thrombocytopenia in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:559–61.
 20. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*. 2008;121:e687–92.
 21. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthoj S. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine*. 2007;25:1838–40.
 22. Rüger G, Gabutti G, Rümke H, Rombo L, Bernaola E, Díez-Domingo J. Safety of two-dose regimen of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (Proquad) manufactures with recombinant human albumin (rHA). En: Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID). 2010.
 23. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, De la Hoz Caballer B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:105–9.
 24. Fina Avilés F, Campins Martí M, Martínez Gómez X, Rodrigo Pendás J, Lushchenkova O, Pimós Tella L, et al. Vacuna triple vírica y alergia al huevo. Experiencia en una unidad de vacunación hospitalaria. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:362–7.
 25. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110:e71.
 26. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52: 1–24.
 27. Plotkin S, Rubin S. Mumps vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 435–65.
 28. Plotkin S, Reef S. Rubella vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 737–72.