



Seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C. Datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia

Grupo de Investigación sobre la vacuna antimeningocócica del Sistema Español de Farmacovigilancia*

*Francisco J. de Abajo (Centro coordinador), Ana Álvarez Requejo (Castilla y León), Iñaki Ayani (País Vasco), Juan A. Carrillo (Extremadura), Alfonso Carvajal (Castilla y León), Juan R. Castillo (Andalucía), Teresa Cuchi (Aragón), Carmen Esteban Calvo (Madrid), Albert Figueras (Catalunya), Javier García del Pozo (Castilla y León), Salvador González (Andalucía), Mario González Ruiz (Cantabria), Fernando Tato Herrero (Galicia), Agustín Hidalgo (Asturias), Casimiro Giménez Guillén (Murcia), Hassane Khalid (La Rioja), Miguel A. Maciá Martínez (Castilla La Mancha), Mariano Madurga (Centro coordinador), Mario Margolles Martins (Consejería de Servicios Sociales de Asturias), Margarita Martí Mallén (Galicia), Isaac Martín de Diego (Castilla y León), Gloria Martín-Serrano (Centro coordinador), Dolores Montero (Centro coordinador), María Navarro (Comunidad Valenciana), Consuelo Pedrós (Cataluña), Fernando Revilla Ramos (Castilla y León), Ana M. Rueda (Castilla y León), Pilar Sáenz (La Rioja), Esther Salgueiro (Asturias), Ana Sánchez Sánchez (Castilla y León), Emilio Sanz (Canarias), Jaime Torelló (Andalucía), Juan C. Tres Belzunegui (Navarra), Tomás Vega (Castilla y León).

Correspondencia: Alfonso Carvajal. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

Instituto de Farmacoepidemiología. Facultad de Medicina. Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid. e_mail: carvajal@ife.med.uva.es

Recibido: 9 de diciembre de 1998

Aceptado: 17 de junio de 1999

(Adverse effects associated with meningococcal A and C vaccine. Data from The Spanish Drug Surveillance System)

Resumen

Objetivos: Los datos sobre la seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C son escasos. Durante el año 1997 se realizaron en nuestro país campañas de vacunación masiva con la vacuna antimeningocócica A+C. Esta situación ha sido aprovechada para conocer su perfil de seguridad.

Métodos: Se llevó a cabo una encuesta a los Centros Regionales de Farmacovigilancia que forman parte del Sistema Español de Farmacovigilancia, para conocer el número de vacunados con la vacuna antimeningocócica A+C y, el tipo y número de casos de sospechas de reacciones adversas que se habían detectado en las distintas Comunidades Autónomas.

Resultados: El Sistema Español de Farmacovigilancia ha tenido conocimiento de 133 casos de sospecha de reacciones adversas a la vacuna antimeningocócica A+C hasta el 1 de junio de 1998. La mayor parte de las reacciones afectaron a la piel (25,3%) o al sistema nervioso (igual proporción). El 35,2% fueron consideradas de tipo alérgico. Sólo se consideraron graves dos casos, que se resolvieron sin dejar secuelas.

Conclusiones: No se identificaron riesgos serios para los vacunados. El dispositivo de vigilancia epidemiológica que constituye el Sistema Español de Farmacovigilancia resultó útil para conocer los problemas de seguridad asociados a la vacuna antimeningocócica A+C en las condiciones reales de uso.

Palabras clave: Vacuna antimeningocócica A+C. Reacciones adversas. Sistema español de Farmacovigilancia.

Summary

Objective: Data on meningococcal vaccines safety are scanty. In 1997 several vaccination campaign took place in Spain. Thus, this situation was used to improve our knowledge about the safety profile of this vaccine.

Methods: An inquiry was carried out to the Regional Centers of the Spanish Pharmacovigilance System to know the number of vaccinated people and the type and number of suspected cases of adverse reactions.

Results: There were 133 identified cases of suspected adverse reactions associated with meningococcal A and C vaccine until June 1st, 1998. Most of them affected the skin (25,3%) or nervous system (similar proportion). Those of allergic reactions accounted for 35,2%. Two cases were considered as severe, although they were resolved without sequelae.

Conclusions: Serious risks were not detected. The Spanish Pharmacovigilance System as an epidemiological surveillance resource has been useful to know the safety problems associated with antimeningococcal vaccine in the community.

Introducción

La enfermedad meningocócica se presenta habitualmente en forma de casos esporádicos con incrementos cíclicos en las tasas de incidencia cada ocho a 12 años. Esta enfermedad está causada por el meningococo (*Neisseria meningitidis*) del que existen 13 serogrupos de los cuales los llamados A, B y C son los agentes etiológicos más frecuentes (del 80 al 90% de los casos) y los responsables de los cuadros más graves¹.

En España, desde la última gran epidemia con pico máximo en el año 1979 (17 casos por 100.000 habitantes), se ha producido un descenso hasta llegar a valores de la incidencia de dos a tres casos por 100.000 habitantes. En cualquier caso, siempre ha sido predominante el serogrupo B en relación con los serogrupos A y C, únicos estos últimos para los que se dispone una vacuna eficaz. La novedad en relación con esta enfermedad en nuestro país es el crecimiento que se ha experimentado desde el año 1994 en el número total y en la proporción relativa de casos debidos al serogrupo C. Esto es así hasta el punto de que en algunas Comunidades el grupo C ha sido responsable de más del 50% de los casos con una letalidad del 10%².

A pesar de este cambio en el predominio de los distintos serogrupos que hacía que una mayor proporción de personas pudieran beneficiarse de las vacunas existentes, inicialmente los expertos no recomendaron la vacunación masiva³. No obstante, la alarma de la población⁴⁻⁶ llevó a las autoridades sanitarias a la adquisición masiva de vacunas y a la realización de campañas más o menos sistemáticas. Si bien una valoración de carácter histórico tiene limitaciones, conviene mencionar que durante el año 1998 se ha producido una disminución del 50% en la aparición de nuevos casos de meningitis: 1132 casos declarados en el año 1998 frente a 2.210 en el año anterior (Centro Nacional de Epidemiología, <http://www.isciii.es>)

Aunque los datos procedentes de los estudios publicados hacían confiar en la seguridad de estas vacunas⁷⁻⁹, lo cierto es que se disponía de pocas experiencias de su utilización masiva y en cualquier caso se carecía de experiencia al respecto en nuestro medio. Fue por todo ello que el sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se planteó llevar a cabo un estudio para conocer los problemas de seguridad asociados al uso de la vacuna antimeningocócica A+C durante las campañas de vacunación realizadas en nuestro país a finales de 1997.

Material y métodos

Con objeto de evaluar el perfil de seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C se llevó a cabo, durante

el primer trimestre de 1998, una encuesta a los Centros Regionales de Farmacovigilancia (CRFV) que forman parte del Sistema Español de Farmacovigilancia. Esta encuesta pretendía conocer el número de vacunados y el número de casos de sospechas de reacciones adversas de los que se había tenido constancia en las distintas Comunidades Autónomas durante los períodos de vacunación. Paralelamente se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos del SEFV (FEDRA, Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) para identificar las sospechas de reacciones recogidas e incluidas hasta el 1 de junio de 1998.

El SEFV recibe información sobre reacciones adversas a través de la llamada «tarjeta amarilla», un impreso diseñado con esta finalidad. Estos impresos son cumplimentados por los profesionales sanitarios, cuando existe una sospecha de asociación entre un fármaco y un efecto indeseado, y enviados posteriormente al Centro de Farmacovigilancia correspondiente donde la información será evaluada y finalmente almacenada en la base de datos FEDRA^{10,11}; se trata pues, de un procedimiento basado en la notificación voluntaria. Las reacciones adversas se clasifican según su gravedad en leves, moderadas, graves y mortales. Las moderadas y graves serían aquellas que alteran o amenazan la vida de los pacientes, respectivamente.

Para el cálculo de las incidencias se tuvieron en cuenta únicamente los casos de sospechas notificados durante los períodos de vacunación considerados; nótese que una notificación se corresponde con un paciente (caso) y que en esa notificación pueden describirse una o varias reacciones. Se calcularon así las incidencias acumuladas para cada Comunidad Autónoma, junto con sus intervalos de confianza (IC 95%). El cálculo de la incidencia acumulada se basó en el supuesto de grandes valores de población expuesta y pocos casos; de acuerdo con este supuesto, el número de sospechas de reacciones adversas asociadas a estas vacunas seguiría una distribución de Poisson¹², y en base a su relación con la distribución chi-cuadrado obtendríamos los límites de confianza¹³. Para el cálculo de las incidencias por grupos de edad sólo se tuvieron en cuenta los casos de aquellas Comunidades que realizaron campañas sistemáticas y en las cuales la cobertura vacunal superó al 50% de la población comprendida entre 18 meses y 19 años; el número de vacunados por grupos de edad se determinó aplicando la distribución de la población general para esos mismos grupos al total de vacunados.

Resultados

Doce de las 17 Comunidades Autónomas llevaron a cabo campañas sistemáticas de vacunación. En la [tabla 1](#) se muestra la distribución de las notificaciones recoge-

Tabla 1. Incidencia de sospechas de reacciones adversas notificadas a la vacuna antimeningocócica A+C distribuida por Comunidades Autónomas

Comunidad	Período considerado	Número de notificaciones	Número de vacunados	Incidencia de notificaciones por 100.000 vacunados (I.C. 95%)
Andalucía	1 Ene 97 a 28 Feb 98	7	278.819	2,51 (1,01-5,17)
Aragón	1 Oct a 31 Dic 97	5	136.445	3,66 (1,19-8,55)
Asturias	29 Sep a 14 Nov 97	8	134.699	5,94 (2,56-11,70)
Cantabria	24 Feb a 12 Mar 97	4	107.960	3,71 (1,01-9,49)
Castilla y León	Sep a Nov 97	26	423.663	6,14 (4,01-8,99)
Castilla-La Mancha	20 Oct a 20 Dic 97	19	327.201	5,81 (3,50-9,07)
C. Valenciana	Sep a Nov 97	7	743.191	0,94 (0,38-1,94)
Extremadura	Oct 97, continúa	3	227.474	1,32 (0,27-3,85)
Galicia	9 Dic 96 a 31 Ene 97	9	563.919	1,60 (0,73-3,03)
Madrid	22 Sep a 14 Nov 97	17	950.000	1,79 (1,04-2,87)
Murcia	1 Sep a 31 Oct 97	2	210.000	0,95 (0,12-3,44)
País Vasco	15 Sep a 31 Oct 97	4	364.884	1,10 (0,30-2,81)
La Rioja	20 Ene a 20 Feb 97	4	53.271	7,51 (2,05-19,23)
Total campaña sistemática		115	4.521.526	2,54 (2,10-3,05)

Andalucía, Canarias, Cataluña, Navarra y Baleares no hicieron campaña sistemática; no obstante, Cataluña y Navarra recibieron 6 y 3 notificaciones de sospechas de reacciones adversas respectivamente. Para Andalucía se dispuso de datos tanto de notificaciones como de cobertura vacunal.

das en los distintos períodos considerados y de la población expuesta en cada una de las Comunidades Autónomas estudiadas. Igualmente se muestra la incidencia de los casos de reacciones adversas notificados con sus intervalos de confianza. El SEFV ha tenido conocimiento de 133 casos sospechosos de reacciones adversas a la vacuna antimeningocócica A+C hasta el 1 de junio de 1998. De los 133, 115 fueron notificados dentro de lo que se han considerado campañas sistemáticas y por tanto han sido los utilizados para el cálculo de la incidencia.

De los dos tipos de vacunas utilizadas en España, Mencevax AC® (Pasteur), el primero se asoció con el 64,7% de los casos notificados, y el segundo tipo con el 33,1%; en tres casos no se conoció el tipo de vacuna utilizado. Al no conocerse la prevalencia de uso de estas vacunas no pudo estimarse su mayor o menor asociación con la incidencia de efectos adversos.

Para la descripción del perfil de reacciones adversas para esta vacuna (tabla 2), se tuvieron en cuenta la totalidad de las notificaciones recogidas (133) estuvieran o no dentro de los períodos considerados. La mayor parte de las reacciones afectaron a la piel (25,3%) o al sistema nervioso (proporción similar, 25,3%). El 32,2% fueron consideradas reacciones de tipo alérgico. Sólo se consideraron graves dos casos: el de un niño de 13 años que presentaba una neuritis que no había desaparecido en el momento de la notificación, más de diez días después de haberse producido, y el de otro niño de cinco años que desarrolló un cuadro de mielitis del que se recuperó a los 13 días sin dejar secuelas. El resto de reacciones fueron consideradas leves (65,4%) o moderadas (33,1%). Entre las 44 no-

tificaciones calificadas como moderadas aparecen reacciones potencialmente importantes: angioedema (cuatro casos), reacciones anafilactoides (3), diplopía (2), púrpura alérgica (2), vasculitis (1), hipertensión craneal (1), convulsiones febriles (1), ataxia (1), estrabismo (1), encefalopatía (1), trastorno cerebrovascular (1), hemiparesia (1) y demencia (1). Sólo en uno de los 133 casos identificados el paciente recibió otra medicación: la vacuna de la difteria y la de la poliomielitis.

Merece la pena mencionar un caso conocido a través de un centro de vacunación aunque no fue referido al SEFV y que no se ha tenido en cuenta para la estimación de incidencias llevada a cabo. Se trató de un niño de 12 años de edad que al ser vacunado sufrió un desvanecimiento (lipotimia) rompiéndose los dos incisivos superiores como consecuencia de la caída.

La tabla 3 presenta una distribución de las reacciones recogidas por grupos etarios. En ella puede observarse que la incidencia de casos disminuye con la edad.

Discusión

Aunque el estudio sobre la seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C llevado a cabo haya sido de carácter retrospectivo, no habiéndose planteado previamente un método de recogida intensiva de los casos, es de presumir que el carácter masivo de las campañas con más de 4 millones de vacunados por una parte y de la diversidad de reacciones recogidas (véase tabla 2) hayan hecho aparecer una parte considerable

Tabla 2. Tipo de reacciones adversas a la vacuna antimeningocócica A+C distribuidas según su frecuencia

Reacción	Número	Frecuencia
Urticaria	33	12,6
Fiebre	29	11,1
Cefalea	25	9,6
Erupciones cutáneas	18	6,9
Mareo	15	5,7
Náuseas y/o vómitos	14	5,4
Angioedema	7	2,7
Dolores inespecíficos	7	2,7
Reacción zona de inyección	7	2,7
Prurito	6	2,3
Edema facial	5	1,9
Linfadenopatía	5	1,9
Síncope	5	1,9
Sudoración aumentada	5	1,9
Astenia	4	1,5
Convulsiones	4	1,5
Edema periférico	4	1,5
Escalofríos	4	1,5
Taquicardia	4	1,5
Artritis	3	1,1
Disnea	3	1,1
Fotofobia	3	1,1
Hipotensión	3	1,1
Mialgia	3	1,1
Reacción anafilactoide	3	1,1
Ataxia	2	0,8
Diplopia	2	0,8
Malestar general	2	0,8
Púrpura alérgica	2	0,8
Reacción alérgica	2	0,8
Somnolencia	2	0,8
Tos	2	0,8
Temblor	2	0,8
Otras*	26	10,0
Total	261	100,0

* Reacciones que han aparecido sólo una vez: anorexia, broncoespasmo, cianosis, confusión, conjuntivitis, CPK aumentada, demencia, deshidratación, encefalopatía, esofagitis, estrabismo, faringitis, hemiparesia, herpes simple, hipertensión, hipertensión intracraneal, hipertonía, llanto anormal, meningitis, mielitis, neuritis, palidez, reacción asmática, sensación opresión garganta, trastorno cerebro-vascular, vasculitis.

de los riesgos que entraña la aplicación de la vacuna antimeningocócica A+C. Es difícil suponer por ejemplo que se hayan dejado de detectar casos de reacciones mortales a la vacuna de haberse producido.

Se han publicado algunos estudios que presentan datos sobre la seguridad de estas vacunas^{9, 14-17} (tabla 4). Sólo uno de ellos comprende una población lo suficientemente amplia como para poder detectar con cierta fiabilidad los problemas de seguridad importantes que pudieran presentarse con el uso masivo: se trata del estudio realizado por Yergeau A et al (1996)⁹ sobre

Tabla 3. Incidencia estimada de sospechas de reacciones adversas notificadas a la vacuna antimeningocócica A+C distribuida por grupos de edad.

Grupo de edad (años)	Número de notificaciones	Número estimado de vacunados	Incidencia de de notificaciones por 100.000 vacunados (I.C. 95%)
1,5-4	21	568.560	3,69 (2,29-5,65)
5-9	30	972.790	3,08 (2,08-4,40)
10-14	26	1.231.806	2,11 (1,38-3,09)
15-19	24	1.333.107	1,80 (1,15-2,68)

la campaña de vacunación antimeningocócica llevada a cabo en Quebec entre los años 1991 y 1993. En este estudio al igual que en el presente, no se detectaron casos mortales asociados al uso de la vacuna: en general, no se observaron mayores problemas de seguridad. La desigual incidencia de casos notificados en las distintas Comunidades Autónomas en España frente a la incidencia calculada de 9,8 casos por 100.000 vacunados en Canadá no resulta muy distinta, lo que probablemente se debería a los distintos métodos de recogida: un sistema específico para notificar problemas asociados a vacunas en Canadá y un sistema universal para la notificación de problemas asociados con cualquier medicamento en España. Conviene subrayar, no obstante, que los sistemas de farmacovigilancia basados en la comunicación voluntaria por parte de los profesionales sanitarios se ven afectados en mayor o menor medida por la infranotificación¹⁸.

En relación con la notificación de reacciones a vacunas en España la realidad es que los diferentes procedimientos existentes en las Comunidades Autónomas sobre la recogida de reacciones a las vacunas pueden disminuir la eficiencia de esa recogida. Debe recordarse que de acuerdo con la Ley del Medicamento el SEFV es el único organismo al que hay que comunicar las reacciones adversas que aparezcan con los productos medicamentosos.

A través de los sistemas articulados para identificar los problemas ocasionados por las vacunas, generalmente se recogen reacciones adversas y no lo que se ha dado en llamar acontecimientos, que serían todas aquellas manifestaciones clínicas ocurridas tras la aplicación de la vacuna pero que no tienen una relación directa con dicha aplicación. Según esta definición, el caso de rotura de los incisivos sería uno de estos acontecimientos que podrían quedar fuera de la recogida habitual de reacciones de las vacunas. Creemos que debe ponerse especial énfasis en la recogida de este tipo de acontecimientos y que debe tenerse en cuenta la posibilidad de su eventual aparición en la planificación de una campaña de vacunación y tomar las medidas oportunas para evitarlos: en este caso la administración de la vacuna en posición de sentados a los niños de más edad parecería una me-

Tabla 4. Datos sobre reacciones adversas a vacunas antimeningocócicas recogidas en distintos estudios.

Estudio	Tipo de vacuna	Lugar	Población expuesta	Edad	Reacciones
Novelli VM et al (1989) ¹⁴	A+C (Inst. Merieux, Lyon)	Qatar	50.000	3 meses-12 años	Cinco casos de convulsiones febriles generalizadas.
Hood DA et al (1989) ¹⁵	A (Connaught Lab.Inc.)	Auckland	130.142	3 meses-13 años	Ochenta y cinco casos de fiebre, eritema o reacciones locales; 63 dolores de cabeza, rigidez de nuca o migraña; 92, afectación de nervios periféricos
Mäkelä et al (1978) ¹⁶	A (Merck Sharp and Dohme)	Finlandia	49.295	3 meses-6 años	Ochocientos ochenta y siete casos de fiebre $\geq 38,5$ °C-. Se recogieron también reacciones locales (eritema, edema,...) en el 71% de los vacunados y reacciones sistémicas (irritabilidad, fiebre $\geq 37,5$ °C-etc) en el 37% de los vacunados. Igualmente se recogieron tres casos de reacciones alérgicas graves
Peltola H et al (1978) ¹⁷	A (Merk Sharp and Dohme; Inst. Merieux, Lyon).	Finlandia	21.007	3 meses-6 años	Doscientos diez casos de fiebre ≥ 38 °C-. Se recogieron también reacciones locales (eritema, dolor, edema, adematosis, axilares) en el 48% de los vacunados y reacciones generales (irritabilidad, fiebre $>37,5$ °C-etc) en el 15% de los vacunados
Yergean A et al (1996) ⁹	A+C (Inst. Merieux, Lyon)	Quebec	1.198.751	6 meses-20 años	Ciento once casos de reacciones alérgicas, uno de ellos fue una reacción anafiláctica. Tres casos de convulsiones, tres de parestesia y uno fue considerado grave: Una chica de 16 años que presentó dolor en la pierna 3 días después de vacunarse y que le hizo cojear durante 3 1/2 meses.

dida precautoria razonable. De igual manera, resultaría conveniente la consideración de los órganos y sistemas más frecuentemente afectados por las reacciones adversas. A este respecto, llaman la atención por su elevada frecuencia las reacciones de tipo neurológico entre las que se encontraban cuatro casos de convulsiones y dos casos, uno de neuritis y otro de mielitis, valorados estos últimos, como graves. Al igual que suele ocurrir con otras vacunas, las reacciones adversas de tipo alérgico constituyeron una proporción considerable del total de reacciones recogidas; estas reacciones exigen también una especial atención pues si en la mayor parte de los casos se trató de reacciones leves, no hay que descartar la posibilidad de la aparición de reacciones graves como las anafilactoides. Cabe señalar igualmente que la incidencia de notificaciones disminuyó con la edad; aunque la interpretación inmediata de esta disminución nos llevaría a considerar un mayor riesgo en los grupos de menor edad, el hecho de que las incidencias se calcularan a partir de las distribuciones de la población en esos grupos de edad y no de la cobertura real nos obliga a una cierta cautela sobre dicha interpretación; es probable que en los grupos de menor y mayor edad las coberturas vacunales hayan sido más bajas.

La importancia de un sistema de vigilancia epidemiológica como el representado por el SEFV cobra su valor no sólo cuando identifica problemas asociados a los medicamentos sino también cuando la ausencia de esos problemas contribuye a aumentar la confianza sobre la seguridad de un fármaco. Este sería el caso del presente estudio sobre la vacuna antimeningocócica tipo A+C, una vacuna con la que no existía una gran experiencia de uso masivo y de la que se carecía, por tanto, de información detallada sobre su seguridad en las condiciones reales de utilización. A través pues de este estudio puede concluirse que la vacuna antimeningocócica A+C resulta segura en su utilización masiva, si bien la detección de los problemas que se comentan bien podría servir para optimizar su uso en nuevas campañas que eventualmente pudieran llevarse a cabo.

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente la contribución de todos los profesionales sanitarios que han colaborado con el Sistema Español de Farmacovigilancia mediante la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

Bibliografía

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Eficacia de la vacuna meningocócica del polisacárido capsular del Grupo C. Madrid, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.

2. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la enfermedad meningocócica en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Marzo de 1997.

3. Vioque J, Zunzunegui MV. La SEE en la Conferencia Nacional sobre Enfermedad Meningocócica, o ¿Crónica de una vacu-

nación anunciada? Oviedo 16-17 de junio de 1997. S.E.E. Nota n.º 11:1-3.

4. Luna D. «Por sí acaso...». ABC 18 Feb 1997, 71 (col 1-4).
5. Argos L. Las llamadas oficiales a la calma no logran detener la alarma por la meningitis. El País 18 Feb 1997, 1 y 26 (col 1-4).
6. Mateu V. Sanidad recomienda vacunar contra la meningitis sólo al entorno de los afectados. El Mundo 18 Feb 1997, 1, 22 y 23 (col 1-5).
7. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Chiu CY. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* polysaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. *Jama* 1996;275:1050-7.
8. Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P, George AM. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull World Health Organ* 1983;61:317-23.
9. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J* 1996;154:503-7.
10. Laporte JR, Capellà D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1994;103:335-6.
11. Abajo F J, Madurga M, Olalla J F, Palop R (eds). *La farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1992.

12. Tubert P, Bégaud B, Péré J C, Haramburu F, Lellouch J. Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilistic approach. *J Clin Epidemiol* 1992;45:283-6.

13. Dobson A J, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence Intervals for Weight sums of poisson parameters. *Statistics in Medicine* 1991;10:457-62.

14. Novelli VM, Dawod S, Ali M, Al-Kuwari A, Al-Jaber K. Febrile seizures after immunization with meningococcal A+C vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:250-1.

15. Hood DA, Edwards R. Meningococcal vaccine—do some children experience side effects?. *N Z Med J* 1989;102:65-7.

16. Mäkelä H, Peltola H, Käyhty H, Jousimies H, Pettay O, Ruoslahti E et al. Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: A field trial in Finland. *J Infect Dis* 1977;136: sup:S43-S50.

17. Peltola H, Käyhty H, Kuronen T, Haque N, Sarna S, Mäkelä H. Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age. *J Pediatr* 1978;92:818-22.

18. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Martín Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.