



## **El nódulo en el lugar de inyección como evento adverso después de la inmunización:**

### **definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos**

#### **Índice**

1. Preámbulo
2. Definición de caso
3. Guías para la recogida, análisis y presentación de datos
4. Bibliografía
5. Apéndice I
6. Apéndice II

**Nota de agradecimiento.** El presente documento ha sido redactado y elaborado por el Grupo de Trabajo sobre *Reacciones Locales* de la "Brighton Collaboration", integrado por: Edward Rothstein (Jefe de equipo), Katrin Kohl (Coordinadora), Leslie Ball, Steve Black, Scott Halperin, Neal Halsey, Sandra Jo Hammer, Paul Heath, Renald Hennig, Cynthia Kleppinger, Jerry Labadie, Frederic Varricchio, Patricia Vermeer y Wikke Walop. Los autores agradecen el apoyo y las valiosas observaciones del Comité Directivo y Grupo de Referencia de la "Brighton Collaboration", y de la correctora de publicaciones médicas Mary McCauley, así como de la ilustradora de publicaciones médicas Patty Chen y del grupo directivo del Programa de Investigación Europeo para la Mejora de la

Vigilancia de la Inocuidad de las Vacunas (EUSAFEVAC, *European Research Programme For Improved Vaccine Safety Surveillance*).

## 1. Preámbulo

Con el fin de mejorar la comparabilidad de los datos sobre inocuidad de las vacunas, el Grupo de Trabajo sobre *Reacciones Locales* de la "Brighton Collaboration" ha elaborado una definición de caso y guías para el diagnóstico clínico de nódulos en el lugar de inyección, aplicables en condiciones de estudio con diversas disponibilidades de recursos, en condiciones de atención de salud con diversa disponibilidad y acceso a servicios de salud, y en diferentes regiones geográficas.

La definición de caso y guías son fruto del consenso alcanzado por el grupo. Se basan en las opiniones de expertos y en el examen de la bibliografía relacionada con la evaluación del nódulo en el lugar de inyección como evento adverso después y con el diagnóstico en seres humanos de nódulos en el lugar de inyección. En general, hay pocos estudios publicados; la mayoría de los artículos examinados (MEDLINE 1966 a septiembre de 2002; términos de búsqueda: *vaccination* [vacunación] O *immunization* [vacunación o inmunización] Y *cold abscess* [absceso crónico] O *sterile abscess* [absceso estéril] O *granuloma* [granuloma] O *subcutaneous nodule* [nódulo subcutáneo] O *antigen cyst* [enquistamiento del antígeno]) eran informes de casos de un número relativamente escaso de pacientes o mencionaban brevemente la formación de un nódulo en el lugar de inyección como parte de una descripción más amplia de las reacciones locales a la vacunación. En la bibliografía examinada no se encontró ningún estudio sistemático de la incidencia y de los síntomas clínicos de los nódulos en el lugar de inyección, ni ningún estudio sobre vacunas publicado cuyo objeto fuera definir o evaluar una definición de nódulo en el lugar de inyección. Entre las características clínicas publicadas de los nódulos en el lugar de inyección están la consistencia sólida (1), el dolor con la palpación (1-5) y el prurito (2,6). Los nódulos en el lugar de inyección se han descrito también como asintomáticos (1, 2, 7). Se han publicado varios análisis acerca de la función de las sales de aluminio en las vacunas y la generación de nódulos en los lugares de inyección (8-10), particularmente cuando la vacuna se administra por vía subcutánea (11).

### ***Justificación de las decisiones sobre la definición de caso***

El Grupo de Trabajo convino en que la naturaleza clínica ***discreta (es decir, bien delimitada)*** de un nódulo en el lugar de inyección lo diferencia suficientemente de las características clínicas más frecuentes de la esclerosis y la tumefacción agudas, que son más difusas y de duración menor. Además, no pudo determinarse un umbral claro relativo a la duración y momento de aparición que permitiera diferenciar un nódulo en el lugar de inyección de la esclerosis y tumefacción agudas basándose en los conocimientos actuales sobre estas reacciones (12-34). El momento de aparición y la duración de estas reacciones pueden solaparse y cualquier umbral utilizado puede disminuir la sensibilidad y la especificidad de uno de los eventos (es decir, su inclusión o exclusión erróneas basándose en dichas consideraciones temporales). Aunque puede ser necesario un período de observación antes de poder diagnosticar un nódulo en el lugar de inyección, se espera que los criterios de inclusión y exclusión incluidos en la definición se cumplirán en el momento del diagnóstico.

El Grupo de Trabajo reconoce que un nódulo en el lugar de inyección puede evolucionar a un absceso estéril (1, 10, 35-37); por consiguiente, se trató de distinguir estas dos entidades utilizando la presencia en el momento del diagnóstico de las características clínicas y de laboratorio de un absceso en el lugar de inyección como criterio de exclusión en la definición de caso de un nódulo en el lugar de inyección.

El Grupo de Trabajo concluyó que dada la escasez de información disponible en la bibliografía publicada sobre el momento de aparición (5), la duración (2, 11, 37) y el tamaño de los nódulos en el

lugar de inyección, esta información no puede incluirse en la definición de caso. Además, como la propia definición describe una entidad clínica que no implica una relación causal con una exposición determinada, el tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición del evento no puede ser parte de la propia definición, sino que debe evaluarse conforme se describe en las guías. No obstante, con el fin de mejorar los conocimientos existentes sobre esta reacción, el Grupo de Trabajo recomienda que los protocolos de todos los ensayos de vacunación y estudios de vigilancia de diseño prospectivo dictaminen la anotación y notificación del momento de la aparición (cuando pueda determinarse), de la fecha de la primera observación y de la duración y el tamaño de los nódulos en el lugar de inyección (véanse las Guías sobre recogida, análisis y presentación de datos).

Aunque algunos de los signos y síntomas clínicos comprendidos en la definición y guías pueden ser un tanto subjetivos e influidos por factores culturales, es necesario reconocer que esto es parte inevitable de la práctica médica normal. En caso necesario, podrá evaluarse en estudios clínicos con diseño prospectivo la reproducibilidad interexaminador.

### ***Los granulomas como subcategoría de nódulos en el lugar de inyección***

No es necesaria ni se recomienda la realización rutinaria de biopsias de los nódulos en el lugar de inyección. Sin embargo, los granulomas en el lugar de inyección constituyen una posible subcategoría de nódulos en el lugar de inyección, que pueden persistir muchos meses después de la inmunización (1, 2, 4, 5). Para diagnosticar un granuloma en el lugar de inyección, es imprescindible obtener una confirmación histopatológica de inflamación granulomatosa y granuloma. El Grupo de Trabajo convino en que la escasez de informes que describen las características histológicas de un granuloma en el lugar de inyección (1-5, 38-43) aconseja el uso de una definición convencional de granuloma. El estudio histológico no sólo es necesario para confirmar el diagnóstico de granuloma, sino que puede también ayudar a determinar las causas de diferentes tipos de granulomas (por ejemplo, de origen inmunitario o infeccioso, o producidos por cuerpos extraños) (1).

### ***Asociación temporal o causal con la vacunación***

Debe manifestarse claramente a los progenitores, a los pacientes, a los profesionales de la Salud y a todas las demás personas interesadas en la inocuidad de las vacunas que, según reconoce el Grupo de Trabajo sobre *Reacciones Locales*, este o cualquier otro evento adverso experimentado tras la administración de una vacuna elaborada con microorganismos vivos o con componentes inactivados puede estar **asociado** temporalmente a la administración de una vacuna, pero no necesariamente es **consecuencia** de dicha administración. La incidencia de nódulos en el lugar de inyección deben compararse con la incidencia en un grupo de control, de forma ideal mediante un estudio controlado con placebo, doblemente enmascarado y aleatorizado.

### ***Uso de las guías para la recogida, análisis y presentación de datos***

Existen numerosas variables e incertezas que afectan tanto a la definición como al diagnóstico de nódulo en el lugar de inyección. En consecuencia, el Grupo de Trabajo sobre *Reacciones Locales* de la "Brighton Collaboration" ha pretendido establecer unas guías útiles y prácticas para armonizar la recogida, análisis y presentación de datos sobre nódulos en el lugar de inyección en los siguientes contextos: los estudios clínicos, los sistemas de vigilancia y los estudios epidemiológicos retrospectivos sobre la inocuidad de las vacunas. El objeto de las guías **no** es establecer criterios para la gestión sanitaria de lactantes, niños o adultos enfermos. Como constituyen guías de mínimos, pueden recogerse, analizarse y presentarse datos adicionales si lo consideran necesario los investigadores, lo cual es particularmente pertinente en la vigilancia de los nódulos en el lugar de inyección en el caso de

nuevas vacunas contra enfermedades crónicas (como la diabetes sacarina y la artritis reumatoide) y con vacunas terapéuticas (como vacunas antitumorales), así como con vacunas obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética, vacunas administradas por vía mucosal o vacunas administradas mediante sistemas de liberación lenta.

### ***Examen periódico***

El Grupo de Trabajo recomienda que los estudios anteriores y posteriores a la obtención de la licencia de la vacuna se diseñen específicamente para la investigación de nódulos en el lugar de inyección conforme se describe en el presente documento. Se prevé examinar la definición y las guías periódicamente (con una periodicidad de entre 3 y 5 años) o cuando sea necesario y, en caso oportuno, corregirlas.

## **2. Definición de caso de nódulo en el lugar de inyección como evento adverso después de la inmunización**

Un nódulo<sup>1</sup> en el lugar de inyección se define<sup>2</sup> como sigue.

### **Nivel 1 de certeza diagnóstica**

La *presencia* de:

- un tumor o bulto de tejido blando discreto o bien delimitado QUE
- tiene consistencia sólida Y
- está situado en el lugar de inyección<sup>3</sup>

Puede existir hinchazón adicional menos delimitada y más blanda en torno al nódulo en el lugar de inyección, particularmente en la fase inicial de su desarrollo, así como dolor con la palpación y prurito.

En *ausencia* de:

- formación de absceso<sup>4</sup> Y
- eritema Y
- calor

### **Nivel 2 de certeza diagnóstica**

*No aplicable*

### **Nivel 3 de certeza diagnóstica**

*No aplicable*

### **Observaciones acerca de la definición de caso**

- <sup>1</sup> También llamado, en ocasiones, nódulo subcutáneo, enquistamiento del antígeno o granuloma.
- <sup>2</sup> Todos los criterios se refieren al momento del diagnóstico.
- <sup>3</sup> En el tejido celular subcutáneo, panículo adiposo, fascia o músculo subcutáneo.
- <sup>4</sup> Véase la definición de caso de absceso en el lugar de inyección de la "Brighton Collaboration": acumulación de fluido localizada en partes blandas diagnosticada mediante examen clínico, por drenaje espontáneo o quirúrgico o por una técnica de diagnóstico por imagen.

### 3) Guías para la recogida, análisis y presentación de datos sobre el nódulo en el lugar de inyección como evento adverso después de la inmunización

El Grupo de Trabajo sobre *Reacciones Locales* de la "Brighton Collaboration" acordó recomendar las siguientes guías para posibilitar la recogida, análisis y presentación, de forma significativa y normalizada, de información sobre nódulos en el lugar de inyección. No obstante, podría ser imposible aplicar todas las guías en todas las circunstancias. La disponibilidad de información puede variar dependiendo de los recursos disponibles, del lugar geográfico y de si la fuente de información es un estudio clínico con diseño prospectivo, un estudio de vigilancia o epidemiológico posterior a la autorización de la comercialización o un informe de un caso individual de nódulo en el lugar de inyección.

#### 3.1. Recogida de datos

Estas guías constituyen una norma mínima para la recogida de datos sobre nódulos en el lugar de inyección cuya finalidad es facilitar la comparabilidad de los datos. Puede obtenerse información adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio. El Apéndice I es un ejemplo de lista de comprobación para la recogida de datos.

- 1) Debe disponerse de información documentada sobre el **estado de salud anterior a la vacunación** de la persona vacunada, con el fin de identificar indicadores de la presencia, o ausencia, de un nódulo en el lugar de inyección.
- 2) Debe medirse y anotarse el **tamaño** (diámetro, en cm) del nódulo.
- 3) Las mediciones deben realizarse con una **frecuencia**, al menos semanal, determinada por la evolución clínica.
- 4) Cuando se recoge información sobre el nódulo en el lugar de inyección como evento adverso especificado previamente en estudios clínicos, la **duración de la vigilancia** es, en cierta medida, arbitraria y es función de:
  - las características biológicas de la vacuna (por ejemplo, si se trata de vacunas vivas atenuadas o de vacunas de componentes inactivados);
  - las características biológicas de la enfermedad que previene la vacuna, y
  - las características biológicas de los nódulos en el lugar de inyección, incluidas las observadas en estudios anteriores (por ejemplo, en los ensayos iniciales).

Si el nódulo en el lugar de inyección aún está presente el último día del seguimiento, éste debe continuar hasta la curación del paciente o hasta que se alcance un desenlace final (véase la directriz 5).

- 5) Debe anotarse el **desenlace**, con información sobre la **evolución en el tiempo** de la lesión. Son desenlaces posibles los siguientes.
  - Resolución espontánea;
  - *Statu quo* (no hay evolución). Idealmente, debe realizarse un seguimiento de la lesión hasta su resolución. Tras su estabilización, la lesión debe vigilarse durante un mínimo de 3 meses.
  - Escisión (no suele ser necesaria ni recomendable).

- Desarrollo de un absceso estéril.
- Descripción de cualquier otro desenlace.

- 6) Debe **anotarse la siguiente información** correspondiente a todos los casos o a todos los participantes en el estudio, según proceda:
- ✓ fecha de nacimiento, sexo e identidad étnica;
  - ✓ fecha y hora de vacunación;
  - ✓ tiempo transcurrido entre el nacimiento y la vacunación, en vacunaciones neonatales;
  - ✓ descripción de la vacuna o vacunas (nombre, fabricante, número de lote, dosis [por ejemplo, 0,25 ml y 0,5 ml] y número de dosis);
  - ✓ vía y método de administración (intramuscular, intradérmica, subcutánea [profunda o superficial, si se conoce] e inyección sin aguja o mediante otro tipo de dispositivo de inyección);
  - ✓ longitud y calibre de la aguja hipodérmica;
  - ✓ descripción e ilustración, con la mayor precisión posible (pueden utilizarse las ilustraciones del Apéndice II), de las zonas anatómicas (indicando si es el lado izquierdo o derecho) y los lugares exactos de cada inyección (por ejemplo: vacuna A en región superoexterna del muslo izquierdo y vacuna B en deltoides izquierdo);
  - ✓ descripción clínica pormenorizada, incluidas las características del nódulo (por ejemplo, fijo o móvil, liso o rugoso, blandura, hinchazón difusa, dolor con la palpación, prurito y esclerosis);
  - ✓ signos, síntomas y enfermedades concurrentes;
  - ✓ administración concurrente de productos biológicos y medicamentos, de venta con o sin receta (por ejemplo, medicamentos herbarios u homeopáticos), así como de medicamentos con hemivida prolongada (por ejemplo, inmunoglobulinas y transfusiones sanguíneas);
  - ✓ identificación e información de contacto de la persona que notifica, diagnostica o mide el nódulo en el lugar de inyección (por ejemplo, el proveedor de servicios de salud, el paciente o su progenitor o una tercera persona que notifica la información);
  - ✓ el método y el lugar de medición (por ejemplo, el instrumento y el lugar anatómico);
  - ✓ fecha/hora de aparición<sup>1</sup>, de primera observación<sup>1</sup>, de diagnóstico<sup>2</sup>, de fin de un episodio<sup>3</sup> y de desenlace final (véase la directriz 5);
  - ✓ antecedentes de vacunación: vacunaciones anteriores y eventos adversos ocurridos tras las vacunaciones, y
  - ✓ repetición del evento o aparición de un evento similar antes de la vacunación o de forma concurrente con una vacunación anterior.
- 7) Si se obtiene tejido de una **biopsia o escisión** (que no se necesita ni recomienda generalmente), éste debe enviarse a un histopatólogo cualificado para su examen microscópico y los resultados del examen histopatológico deben adjuntarse a la ficha de seguimiento.
- 8) En la observación rutinaria de nódulos en el lugar de inyección, deben utilizarse **los mismos métodos** de recogida de datos (por ejemplo, calibrador y regla) **en cada grupo de estudio y entre unos grupos y otros**, si procede.
- 9) En todos los casos del nivel 1 de certeza diagnóstica y en los eventos notificados sin pruebas suficientes, deben anotarse los **criterios de la definición de caso cumplidos** y otros signos y



síntomas de nódulo en el lugar de inyección.

- 10) Mediante el **seguimiento de los casos**, se debe intentar comprobar y completar la información recogida de conformidad con las guías 1 a 9.

### **3.2. Análisis de datos**

Estas guías constituyen una norma mínima para el análisis de datos sobre nódulos en el lugar de inyección cuya finalidad es facilitar la comparabilidad de los datos. Puede analizarse información adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio.

- 11) Los eventos notificados deben **clasificarse** en una de las tres categorías siguientes. Los eventos que cumplen la definición de caso deben clasificarse en el nivel 1 de certeza diagnóstica según se especifica en la definición de caso; los niveles 2 y 3 no son aplicables en el caso de los nódulos en el lugar de inyección. Los eventos que no cumplen los requisitos de certeza diagnóstica del nivel 1 de la definición de caso deben clasificarse en las categorías adicionales para el análisis.

<b>Clasificación de los eventos en tres categorías</b>
--

**El evento cumple la definición de caso**

- 1) Nivel 1: *según se especifica en la definición de caso de nódulo en el lugar de inyección*

**El evento no cumple la definición de caso**

***Categorías adicionales para el análisis***

- 2) Evento de nódulo en el lugar de inyección notificado que no reúne pruebas suficientes para cumplir la definición de caso.<sup>4</sup>
- 3) No, no es un caso de nódulo en el lugar de inyección.<sup>5</sup>

- 12) El **tiempo transcurrido entre la vacunación y el nódulo en el lugar de inyección** debe determinarse basándose en la fecha de vacunación y en la fecha/hora de aparición<sup>1</sup> o de primera observación<sup>1</sup> o de diagnóstico<sup>2</sup> (la que se conozca). Las fechas que se utilicen deben ser las mismas en cada grupo de estudio y de unos grupos a otros. Si son pocos los casos analizados, debe analizarse la evolución temporal exacta de cada caso, pero si se analiza un gran número de casos, los datos deben analizarse en intervalos definidos previamente.

Debe analizarse, en intervalos de tiempo definidos previamente, el número de personas (n) con nuevos nódulos (fecha de aparición o de primera observación o de diagnóstico) dividido por el número de personas con nódulos (N) de la población estudiada.

Intervalo de tiempo

Número de personas (n) que presentan nódulos en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número (N) de personas con nódulo en la población estudiada(%)

de 0 a <2 semanas

n/N \_\_\_\_\_ (%)

de 2 a <4 semanas	n/N _____ (%)
de 4 a <6 semanas	n/N _____ (%)
de 6 a <8 semanas	n/N _____ (%)
de 8 a <10 semanas	n/N _____ (%)
de 10 a <12 semanas	n/N _____ (%)
de 12 a <16 semanas	n/N _____ (%)
de 16 a <20 semanas	n/N _____ (%)
etcétera.	n/N _____ (%)

- 13) Debe determinarse, en estudios clínicos y, siempre que sea posible, en sistemas de vigilancia, la **duración del nódulo en el lugar de inyección**, como el tiempo transcurrido desde la fecha de aparición,<sup>1</sup> si se conoce, o la fecha de primera observación<sup>1</sup> hasta la fecha de desenlace final (véase la directriz 5). Las fechas de comienzo y final que se utilicen deben ser las mismas en cada grupo de estudio y de unos grupos a otros. Si son pocos los casos analizados, debe analizarse la evolución temporal exacta de cada caso, pero si se analiza un gran número de casos, los datos de duración deben analizarse en los intervalos definidos mencionados en la directriz 12.
- 14) Si se mide y anota más de una medición del diámetro, el análisis debe basarse en el **diámetro mayor**.
- 15) El análisis de los datos de **tamaño de nódulo** debe hacerse por intervalos de 0,5 cm y como número de personas (n) cuyo tamaño mayor de nódulo está en el intervalo especificado dividido por el número total de personas (N) con nódulos.

Intervalos de tamaño	Número de personas con nódulos en el intervalo especificado dividido por el número de personas (N) con nódulos en la población estudiada (expresado en %).
>0 – <0,5 cm	n/N _____ (%)
0,5 – <1,0 cm	n/N _____ (%)
1,0 – <1,5 cm	n/N _____ (%)
1,5 – <2,0 cm	n/N _____ (%)
etcétera.	

- 16) Debe adjuntarse el informe anatomopatológico completo al informe del evento adverso. La lesión no debe definirse como granuloma excepto si cumple los criterios histopatológicos establecidos para este diagnóstico.
- 17) En los estudios clínicos, los datos sobre nódulos en el lugar de inyección deben analizarse **por grupos y por dosis**.
- 18) Lo ideal es **comparar** los resultados obtenidos en las personas a las que se ha administrado una vacuna objeto de estudio con los resultados obtenidos en uno o más grupos de control.

### **3.3. Presentación de datos**

Estas guías constituyen una norma mínima para la presentación y publicación de datos sobre nódulos en el lugar de inyección cuya finalidad es facilitar la comparabilidad de los datos. Puede presentarse información recogida y analizada adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio. La función de las guías NO es la notificación primaria de casos de nódulo en el lugar de inyección a un sistema de vigilancia o al monitor de un estudio. Se recomienda consultar también las guías existentes (como CONSORT y MOOSE) sobre presentación y publicación de estudios sobre inocuidad de las vacunas (44).

- 19) Todos los casos de nódulo en el lugar de inyección notificados deben presentarse clasificados en las **categorías** descritas en la directriz 11.
- 20) Los datos sobre nódulos en el lugar de inyección deben presentarse de conformidad con las **guías sobre recogida de datos** 1 a 9 y las **guías sobre análisis de datos** 11 a 18.
- 21) Los datos deben presentarse acompañados del **numerador y el denominador** (n/N) y no únicamente en forma de porcentajes.

Habitualmente, en los sistemas de vigilancia no se dispone de datos sobre los denominadores, por lo que debe intentarse calcular sus valores aproximados. Debe notificarse la fuente de los datos de los denominadores y deben describirse los cálculos en los que se basan los valores estimados (por ejemplo, obtenidos del fabricante o del Ministerio de Salud, o datos de cobertura o demográficos).

- 22) Si la **distribución de los datos** es sesgada y la mediana y el rango son descriptores estadísticos más adecuados que la media, deben proporcionarse también la media y la desviación estándar para permitir el metanálisis.
- 23) Toda publicación de datos sobre nódulos en el lugar de inyección debe incluir una **descripción** lo más detallada posible **de los métodos** utilizados en la recogida y análisis de los datos. Es fundamental especificar:
  - el diseño de los estudios clínicos;
  - la estrategia de búsqueda en las bases de datos de vigilancia utilizada;
  - el perfil del estudio, indicando el flujo de participantes durante el mismo, incluidos los abandonos y retiradas, para indicar el tamaño y la naturaleza de los diferentes grupos estudiados;
  - el grupo(s) de comparación utilizado para el análisis, en su caso;
  - si el día de la vacunación se consideró el «día uno» o el «día cero» en el análisis, y
  - si se utilizó en el análisis la fecha de aparición,<sup>1</sup> la fecha de primera observación<sup>1</sup> o la fecha de diagnóstico.<sup>2</sup>
- 24) Si un nódulo en el lugar de inyección evoluciona a un **absceso**, ambos eventos y sus respectivas fechas de comienzo y fin deben notificarse como evento adverso después de la inmunización.
- 25) Deben notificarse e identificarse claramente como tales en el texto del estudio **la incidencia y la prevalencia** de casos en la población estudiada.

- 26) Debe **mencionarse en el resumen o en la sección de métodos** de una publicación el uso de la definición de caso de nódulo en el lugar de inyección de la "Brighton Collaboration", y debe hacerse referencia al presente documento.
- 

### **Observaciones acerca de las guías**

- <sup>1</sup> La **fecha o la fecha y hora** de aparición se refieren al momento, posterior a la vacunación, en el que se produjo el primer signo o síntoma indicativo de nódulo en el lugar de inyección. Es posible que este momento sólo pueda determinarse a posteriori. Si no se conocen la fecha o la fecha y hora de aparición, puede utilizarse la **fecha o la fecha y hora de la primera observación** del primer signo o síntoma indicativo de un nódulo en el lugar de inyección.
- <sup>2</sup> La **fecha de diagnóstico** de un episodio es el día en que el evento cumplió la definición de caso.
- <sup>3</sup> El **fin de un episodio** se define como el momento en que el evento dejó de cumplir la definición de caso.
- <sup>4</sup> Si las pruebas disponibles relativas a un evento son insuficientes porque falta información (criterios de inclusión o exclusión), el evento debe clasificarse como «nódulo en el lugar de inyección notificado con **pruebas insuficientes** para cumplir la definición de caso».
- <sup>5</sup> Un evento no cumple la definición de caso si se cumple uno de los criterios de exclusión. Este evento debe rechazarse y clasificarse como «No, **no es un caso** de nódulo en el lugar de inyección».

#### 4. Bibliografía seleccionada

1. Erdohazi M, Newman RL. Aluminum hydroxide granuloma. *Brit Med J* 1971;3:621-3.
2. Fawcett HA, Smith NP. Injection site granuloma due to aluminum. *Arch Derm* 1984;120:1318-22.
3. Stringfellow HF, Howat AJ. Postimmunization (vaccination) injection-site reactions. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1179-80.
4. Miliauskas JR, Mukherjee T, Dixon B. Postimmunization (vaccination) injection-site reactions: a report of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1993;17:516-24.
5. Slater DN, Underwood JC, Durrant TE, Gray T, Hopper IP. Aluminum hydroxide granulomas: light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Br J Dermatol* 1982;107:103-8.
6. Cosnes A, Flechet ML, Revuz J. Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminum sensitization. *Contact Derm* 1990;23:65-7.
7. Wahl M, Hermodsson S. Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of hepatitis B vaccine: side effects and antibody response. *Scand J Infect Dis* 1987;19:617-21.
8. Eickhoff TC, Myers M. Workshop summary: Aluminum in vaccines. *Vaccine* 2002;20(Suppl):S1-S4.
9. Baylor NW, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines - US perspective. *Vaccine* 2002;20(Suppl):S18-S23.
10. Fiejka M, Aleksandrowicz J. Aluminum as an adjuvant in vaccines and post-vaccine reactions. *Rocz Panstw Zakl Hig* 1993;44:73-80.
11. Pittman PR. Aluminum-containing vaccine associated adverse events: role of route of administration and gender. *Vaccine* 2002;20(Suppl):S48-S50.
12. Araujo OO, Neto EF, Vespa GNR, et al. Associated or combined vaccination of Brazilian infants with a conjugate *Haemophilus influenzae* type B (Hib) vaccine, a diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis vaccine and IPV or OPV elicits protective levels of antibodies against Hib. *Vaccine* 2001;19:367-75.
13. Bernstein HH, Rothstein EP, Pichichero ME, et al. Clinical reactions and immunogenicity of the BIKEN acellular diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine in 4-through 6-year-old US children. *AJDC* 1992;146:556
14. Blennow M, Granstrom M, Strandell A, et al. Adverse reactions after diphtheria-tetanus booster in 10-year-old schoolchildren in relation to the type of vaccine given for the primary vaccination. *Vaccine* 1994;12:427-30.
15. Castillo de Febres O, Chacon de Petrola M, Casanova de Escalona L, et al. Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4-15 year old children. *Vaccine* 2000;18:656-64.
16. Dagan R, Greenberg D, Gehtman PG. Safety and immunogenicity of a new formulation on an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1999;17:1919-25.
17. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96(Suppl):557-66.
18. Edwards KM, Decker MD, Graham BS, et al. Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *JAMA* 1993;269:53-6.
19. Falvo C, Horowitz H. Adverse reactions associated with simultaneous administration of multiple vaccines to travelers. *J Gen Intern Med* 1994;9:255-60.
20. Herrington DA, Losonsky GA, Smith G, et al. Safety and immunogenicity in volunteers of a recombinant *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein malariae vaccine produced in Lepidopteran cells. *Vaccine* 1992;10:841-6.
21. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal

- polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243-8.
22. Keitel W, Couch R, Bond N, et al. Pilot evaluation of influenza virus vaccine (IVV) combined with adjuvant. *Vaccine* 1993;11:909-13.
  23. Keitel WA, Muenz LR. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis* 1999;180:397-403.
  24. Keller D, Koster FT, Marks DH, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A lyme vaccine. *JAMA* 1994;271:1764-8.
  25. Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine* 1995;13:1533-8.
  26. Lina B, Fletcher MA, Valette M. A TritonX-100-split virion influenza vaccine is safe and fulfills the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) recommendations for the European Community for immunogenicity, in children, adults and the elderly. *Biologicals* 2000;28:95-103.
  27. Lopez EL, Xifro MDC, Torrado LE, et al. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:48-52.
  28. Mark A, Carlsson RM, Granstrom M, et al. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine* 1999;17:2067-72.
  29. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;156:1546-50.
  30. Odelram H, Granstrom M, Hedenskog S, Duchon K, Bjorksten B. Immunoglobulin E and G responses to pertussis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions, and aluminium content of the vaccines. *Pediatr Allergy Immun* 1994;5:118.
  31. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of an acellular-pertussis vaccine booster in 15-20 month old children previously immunized with acellular or whole-cell pertussis vaccine as infants. *Pediatrics* 1993;91:756.
  32. Rothstein EP. Safety of a 5th dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Tripedia) [Abstract]. American Pediatric Society/Society for Pediatric Research, San Francisco, CA., May 1-4,1999.
  33. Rothstein EP, Anderson EL, Decker MD, et al. An acellular pertussis vaccine in healthy adults: Safety and immunogenicity. *Vaccine* 1999;17:2999.
  34. Schmitt HJ, Mohnike K, Zepp F, Herden P. Reactogenicity and safety of the Biken acellular pertussis vaccine in 497 adults [Abstract #86G.G-30]. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents (ICAAC), San Diego. Sept 1998: 292.
  35. Butler NR, Voyce MA, Burland WL, Hilton ML. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine for the immunization of infants. *Brit Med J* 1969;1:663-6.
  36. Bernier RH, Frank JA, Nolan TF. Abscesses complicating DTP vaccination. *Amer J Dis Child* 1981;135:826.
  37. Feijka M, Aleksandrowicz J. Aluminum as an adjuvant and post-vaccine reactions. *Rocz Panstw hig* 1993;44:73-80.
  38. Bordet AL, Michenet P, Cohen C, et al. Post-vaccination granuloma due to aluminium hydroxide. *Ann Pathol* 2001;21:149-52.
  39. Cominos D, Strutton G, Busmanis I. Granulomas associated with tetanus toxoid immunization. *Am J Dermatopathol* 1993;15:114-7.
  40. Bordet AL, Michenet P, Cohen C, et al. Post-vaccination granuloma due to aluminium hydroxide.

Ann Pathol 2001;21:149-52.

41. Culora GA, Ramsay AD, Theaker JM. Aluminium and injection site reactions. *J Clin Pathol* 1996;49:844-7.
42. Kaaber K, Nielsen AO, Veien NK. Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis* 1992;26:304-6.
43. Lami G, Kardevan A, Ivanyi TS, Gonye S, Tuboly S. Settlement of mycobacteria in aluminium hydroxide-induced cutaneous granuloma of cattle. *Acta Veterinaria Academiae ungaricae* 1970;20:91-102.
44. The CONSORT statement (declaración CONSORT) y MOOSE. Disponibles en:  
<http://www.consort-statement.org/>

Los resultados completos de la búsqueda bibliográfica están disponibles en la Secretaría de la "Brighton Collaboration":

[secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org).

## 5. Apéndice I

### Plantilla de lista de comprobación para la recogida de datos correspondiente a la Definición de caso y guías sobre recogida de datos sobre nódulos en el lugar de inyección

Esta lista de comprobación se basa en los criterios incluidos en la definición de caso y en elementos de las guías sobre recogida de datos. Su finalidad es servir de plantilla para la recogida de datos en los protocolos de estudios y para el seguimiento activo en los sistemas de vigilancia. Puede ser necesario, en función del objetivo y las condiciones del estudio, recoger información adicional o utilizar un formato diferente.

Definición	Sí	No	No se sabe
1) La lesión es de consistencia sólida.			
2) La lesión es un tumor de tejido blando discreta o bien delimitada.			
3) La lesión está en el lugar de inyección (señálese en la ilustración adjunta).			
4) En el momento del diagnóstico, se observa la presencia de un absceso.			
5) En el momento del diagnóstico, se observa que la lesión es eritematosa.			
6) En el momento del diagnóstico, la lesión está caliente o muy caliente al tacto.			

Guías para la recogida de datos		
Describe la presencia de afecciones (localizadas o sistémicas) anteriores a la vacunación que pudieran predisponer o afectar a la tumefacción en el lugar de inyección	_____	No se conocen
<b>Medición del nódulo</b>		
Fecha de medición ____/____/____ (mm / dd / aaaa)	Tamaño Ø _____ cm	No se conoce
Fecha de medición ____/____/____ (mm / dd / aaaa)	Tamaño Ø _____ cm	No se conoce
Fecha de medición ____/____/____ (mm / dd / aaaa)	Tamaño Ø _____ cm	No se conoce
Mayor tamaño (Ø=diámetro) medido	Tamaño Ø _____ cm	No se conoce
Duración de la medición	_____ días/semanas/meses	No se conoce
- Hasta el desenlace final	Sí No	No se conoce
<b>Desenlace</b>		
¿Se conoce el desenlace?	Sí No	
Si el desenlace se conoce:		
¿Hay resolución espontánea?	Sí No	No se sabe



¿Se mantiene el <i>statu quo</i> (no hay evolución)? – seguimiento durante al menos tres meses	Sí	No	No se sabe	
¿Se realiza una escisión? (en caso afirmativo, adjunte informe anatomopatológico)	Sí	No	No se sabe	
¿Se desarrolla un absceso estéril? (en caso afirmativo, notifíquelo como evento independiente)	Sí	No	No se sabe	
Otros desenlaces (describalos; utilice hojas adicionales si las necesita)				
<b>Datos demográficos del paciente</b>				
Fecha de nacimiento	____/____/____ (mm / dd / aaaa)		No se conoce	
Sexo	M	F	No se conoce	
Identidad étnica:				
<b>Datos acerca de la vacunación y la(s) vacuna(s)</b>				
Fecha de vacunación	____/____/____ (mm / dd / aaaa)		No se conoce	
En vacunaciones neonatales: tiempo transcurrido entre el nacimiento y la vacunación	_____ horas / días		No se conoce	
<b>Datos sobre la(s) vacuna(s)</b> Si se administró más de una vacuna en la extremidad afectada y no puede determinarse el lugar específico de la inyección correspondiente (la asociada en el tiempo al evento adverso), notifique todas las vacunas administradas en dicha extremidad.				
<b>Vacuna</b>	1	2	3	4
Nombre comercial				
Fabricante				
Número de lote				
Dosis (ml)				
Número de dosis				
<b>Pormenores de la administración de cada vacuna asociada en el tiempo al evento adverso</b>	<b>Escriba o señale con un círculo la respuesta</b>			

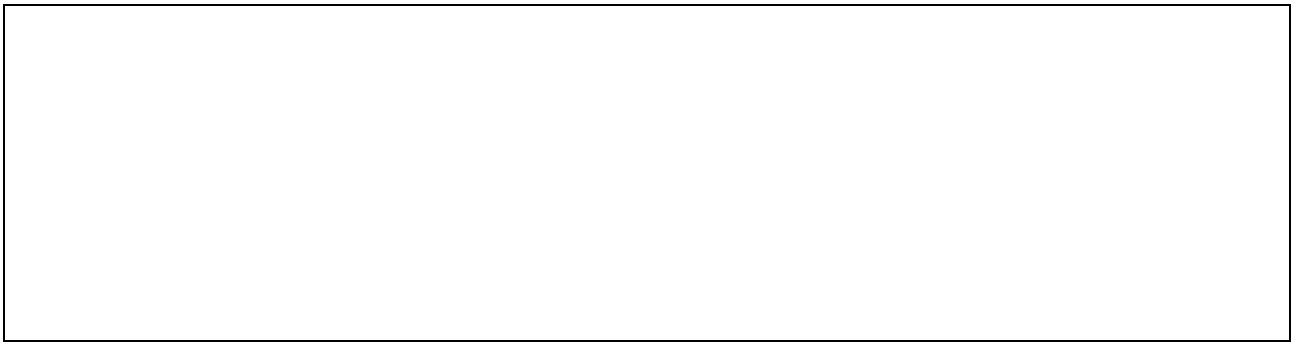
Instrumento (indique el nombre y el fabricante)	_____	_____	_____	_____
Vía de administración	Intradérmica Intramuscular No se conoce	Intradérmica Intramuscular No se conoce	Intradérmica Intramuscular No se conoce	Intradérmica Intramuscular No se conoce
Longitud de la aguja hipodérmica	_____ cm No se conoce	_____ cm No se conoce	_____ cm No se conoce	_____ cm No se conoce
Calibre de la aguja hipodérmica	_____ g No se conoce	_____ g No se conoce	_____ g No se conoce	_____ g No se conoce
<b>Señale el lugar anatómico del nódulo y el lugar o lugares anatómicos de la inyección o inyecciones en la ilustración adjunta del Apéndice II del documento sobre definición de caso y guías o descríbalos en este espacio.</b>				
<b>Descripción clínica y características del nódulo</b>	<b>Escriba o señale con un círculo la respuesta</b>			
¿Hay dolor con la palpación en el lugar del nódulo?	Sí	No	No se sabe	
¿El lugar del nódulo es pruriginoso?	Sí	No	No se sabe	
¿Existe tumefacción adicional en torno al nódulo?	Sí	No	No se sabe	
Características del nódulo	móvil liso	fijo irregular	No se conoce	
<b>Mencione los signos y síntomas concurrentes</b>				
<b>Indique los productos biológicos y medicamentos administrados de forma concurrente —por cualquier vía—, exceptuando las vacunas mencionadas antes.</b>				

Persona que notifica, <sup>1</sup> diagnostica o mide el nódulo (señale con una marca lo que corresponda en cada caso)		Notifica	Diagnostica	Mide	No se sabe
	Médico				
	Enfermera (con licencia)				
	Progenitor o cuidador				
	Paciente				
Otro					
Indique el método de medición	_____				No se conoce
<b>Fechas</b>					
Fecha de aparición (mm/dd/aa)	____/____/____				No se conoce
Fecha de primera observación (mm/dd/aa)	____/____/____				No se conoce
Fecha de diagnóstico (mm/dd/aa)	____/____/____				No se conoce
Fecha de final del acceso (mm/dd/aa)	____/____/____				No se conoce
Fecha de desenlace final (mm/dd/aa)	____/____/____				No se conoce
<b>Antecedentes de vacunación</b> (adjunte la ficha de vacunación o proporcione información exacta sobre las vacunas, indicando, por ejemplo, todos los componentes si se trata de vacunas combinadas)					
<b>Recidiva del evento:</b> ¿Hay antecedentes de nódulo en el lugar de inyección en el paciente?	Sí      No				No se conoce
En caso afirmativo, ¿tras qué vacuna(s)?					No se sabe

**Varios.**

Añada una descripción clínica o cualquier observación que considere necesaria para una mejor comprensión de la evolución clínica o características fisiopatológicas de este evento adverso. Puede añadir una copia de la historia clínica correspondiente al evento. Elimine cualquier dato que pueda permitir la identificación del paciente (nombre, dirección, número de teléfono, etc.).

<sup>1</sup> Proporcione información de contacto de la fuente de notificación, si es posible.



## **6. Apéndice II**

6.1. Ilustraciones de vistas anterior y posterior de un adulto para señalar el lugar(es) de inyección de las respectivas vacunas y el lugar del nódulo en el lugar de inyección.

6.2. Ilustraciones de lados izquierdo y derecho de un adulto para señalar el lugar(es) de inyección de las respectivas vacunas y el lugar del nódulo en el lugar de inyección.

6.3. Ilustraciones de vistas anterior y posterior de un lactante para señalar el lugar(es) de inyección de las respectivas vacunas y el lugar del nódulo en el lugar de inyección.

6.4. Ilustraciones de lados izquierdo y derecho de un lactante para señalar el lugar(es) de inyección de las respectivas vacunas y el lugar del nódulo en el lugar de inyección.