

Información suplementaria sobre seguridad de las vacunas

Parte 2: Tasas basales de incidentes
adversos consecutivos a la vacunación



**DEPARTAMENTO DE VACUNAS Y
PRODUCTOS BIOLÓGICOS**



*Organización Mundial de la Salud
Ginebra
2000*

El Departamento de Vacunas y Productos Biológicos da las gracias a los donantes cuya ayuda financiera para actividades no especificadas ha hecho posible la producción de este documento.

Algunos datos se han extraído del material preparado originalmente por el Programa Ampliado de Inmunización de la Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental

Este documento ha sido preparado por el
Equipo del Programa Ampliado de Inmunización del
Departamento de Vacunas y Productos Biológicos

Editado por el Dr C.J. Clements

Código de pedido: WHO/V&B/00.36
Impreso en diciembre de 2000

Es posible consultar el documento en la siguiente dirección de Internet:

www.who.int/vaccines-documents/

Se pueden solicitar ejemplares a:

Organización Mundial de la Salud
Vacunas y Productos Biológicos
CH-1211 Ginebra 27, Suiza

• Fax: +41 22 791 4227 • c/e : vaccines@who.int •

© Organización Mundial de la Salud 2000

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se podrá reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

<i>Abreviaturas</i>	<i>v</i>
<i>Agradecimientos</i>	<i>vi</i>
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Tasas de reacciones vacunales comunes y leves	2
1.3 Tasas de reacciones raras y más graves	3
1.4 Errores del programa	5
2. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna BCG	8
3. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra el cólera.	15
4. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de las vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina	18
5. Incidentes adversos relacionados con la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib).	27
6. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la hepatitis A	32
7. Incidentes adversos relacionados con la vacuna contra la hepatitis B	35
8. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la influenza	42
9. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la encefalitis japonesa	48
10. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la enfermedad de Lyme	51
11. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antimeningocócica de polisacáridos	54

12. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola	58
13. Incidentes adversos después de la aplicación de la vacuna antineumocócica	73
14. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la poliomielitis	76
15. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antirrábica	83
16. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antirrotavírica	88
17. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la encefalitis vírica transmitida por garrapatas	91
18. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la tifoidea	93
19. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la varicela	97
20. Incidentes adversos después de la administración de suplementos de vitamina A	101
21. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antiamarílica	106

Abreviaturas

DL	dosis letal para el ratón
DMDI	diabetes mellitus dependiente de la insulina
ELISA	Ensayo de inmunosorbente ligado a enzima
ETG	encefalitis transmitida por garrapata
IDCG	inmunodeficiencia combinada grave
IOM	Instituto de Medicina (EE. UU.)
MT	mielitis transversa
PRP	polirribosilribitol fosfato
RRV-TV	vacuna tetravalente contra rotavirus de Rhesus
SGB	síndrome de Guillain-Barré
UFP	unidades formadoras de placas
VAA	vacuna antirrábica absorbida
Vi, antígeno	antígeno de virulencia
VOP	vacuna antipoliomielítica oral
VPI	vacuna de poliovirus inactivado
WC/rBS	subunidad B recombinante de células enteras

Agradecimientos

El Departamento de Vacunas y Productos Biológicos desea agradecer los aportes técnicos al presente documento de los siguientes colaboradores: doctores Nicole Guérin (colaboradora principal), Nicole Bouchard, Robert Chen, Philippe De Wals, Geoffrey Evans, Myron M. Levine, Robert Pless, Jennifer Danielson, Wikke Walop, Robert Chen, Bruno De Benoist y Osmand Mansoor, y miembros del equipo de V&B de la OMS en Ginebra.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

Ningún producto biológico o farmacéutico desarrollado hasta ahora es cien por ciento seguro y cien por ciento eficaz. Mientras más se modifica una vacuna en aras de la seguridad, más posibilidades hay de que resulte menos eficaz. Los fabricantes de vacunas desarrollan productos con la seguridad y eficacia más altas conforme a la tecnología más avanzada. No obstante, siempre se presentarán algunos incidentes adversos raros relacionados con las vacunas. Cuando la vigilancia no es adecuada, no se tiene la certeza de que estos incidentes se hagan del conocimiento del personal de inmunización o del público, pero se presentan.

Los gestores de programas y los vacunadores necesitan saber qué es “normal”, es decir, cuáles son las tasas de reacciones previstas. No hay una única respuesta correcta a esta pregunta, puesto que las tasas correspondientes a una vacuna administrada pueden variar según se midan. Estas tasas se suelen citar con respecto a un estudio determinado, pero otros estudios con diseños algo diferentes pueden producir tasas bastante distintas. Ante la incertidumbre de cuál es el “mejor estudio”, en el presente documento se citan las tasas en intervalos, por ejemplo, “40 a 100 por 1 000 000 de dosis administradas”. Sin estas tasas basales, es imposible saber cuándo la frecuencia medida supera la “prevista”. En rigor, las tasas pueden registrar un aumento aparente en ciertas situaciones, como durante las campañas masivas (el documento *WHO/V&B/00.24*, titulado *Información suplementaria sobre la seguridad de las vacunas, parte 1: Cuestiones prácticas sobre el terreno*, contiene una explicación detallada).

Las reacciones vacunales se pueden dividir en “comunes” y “raras”. La mayor parte de las reacciones vacunales son “comunes” y leves, la recuperación no exige tratamiento, y no producen ninguna consecuencia a largo plazo. Las reacciones más graves son muy “raras”, generalmente de una frecuencia bastante predecible (aunque sumamente baja). Una vacuna infantil también puede precipitar un incidente que probablemente se presentaría de todas formas (por ejemplo, la primera convulsión febril). Lo que es más importante es que las vacunas se administran en una etapa de la vida del lactante o del niño en que se presentan muchas otras reacciones, como los resfriados y la tos, al margen de la vacunación, pero como la tos aparece después de la administración de la vacuna, los padres pueden creer (como es lógico) que los dos incidentes están relacionados con ella.

1.2 Tasas de reacciones vacunales comunes y leves

La finalidad de una vacuna es inducir a la inmunidad por medio de la reacción a la vacuna del sistema inmunitario de la persona vacunada. No es sorprendente que la vacuna dé lugar a ciertos efectos colaterales leves. La reacción local, la fiebre y los síntomas generales pueden ser parte de la respuesta inmunitaria normal. Además, algunos de los componentes de la vacuna (por ejemplo, el coadyuvante de aluminio, los antibióticos o los agentes conservadores) pueden producir las reacciones. Una vacuna eficaz reduce estas reacciones al mismo tiempo que induce a la inmunidad máxima. La reacción local se caracteriza por dolor, tumefacción o enrojecimiento en el sitio de la inyección. Es de prever que se presenten reacciones locales sintomáticas en cerca del 10% de las personas vacunadas (salvo con la DTP y los refuerzos de TT, que elevan el porcentaje a cerca de la mitad de las personas vacunadas). La fiebre se presenta en el 10% o menos de las personas vacunadas (salvo con la DTP, que produce fiebre, nuevamente, en acerca de la mitad de los vacunados).

La BCG a menudo causa una reacción local consecutiva a la vacunación, que comienza a la segunda semana. Es una pápula (masa) que se ulcera y cicatriza después de varios meses. La cicatriz que loide (de tejido cicatrizal grueso) que deja la lesión de la BCG es más común en las poblaciones asiáticas y africanas.

Cuadro 1: Resumen de las reacciones vacunales menores comunes y su tratamiento

(Nota: las tasas correspondientes a la administración de vacunas serán más bajas, puesto que estos síntomas se presentan normalmente en la niñez, al margen de las vacunas)

Vacuna	Reacción local (dolor, tumefacción enrojecimiento)	Fiebre	Irritabilidad, malestar y síntomas no específicos
BCG	común	–	–
Hib (<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	5–15%	2–10%	–
Hepatitis B	hasta 30% en adultos hasta 5% en niños	1–6%	–
Antisarampionosa/MMR	hasta 10%	hasta 5%	hasta 5%
Antipoliomelítica oral (OPV)	ninguna	menos de 1%	menos de 1% ^{a)}
Tétanos/DT	hasta 10% ^{b)}	hasta 10%	hasta 25%
DTP ^{c)}	hasta 50%	hasta 50%	hasta 60%

^{a)} Diarrea, cefalea y dolores musculares.

^{b)} Es probable que las tasas de reacciones locales aumenten con las dosis de refuerzo entre el 50 al 85%.

^{c)} Para la vacuna antitosferinosa de células enteras. Las tasas para la vacuna antitosferinosa acelular son más bajas.

Estas reacciones comunes aparecen uno o dos días después de la administración de la vacuna, salvo en el caso de la fiebre y los síntomas generales que produce la vacuna antisarampionosa/MMR entre los cinco y los doce días de la vacunación. Aunque el 5 al 15% de las personas que reciben la vacuna antisarampionosa/MMR presentan fiebre y exantema durante este tiempo, sólo alrededor del 3% de los casos son atribuibles a la vacuna; el resto corresponden a reacciones normales de la infancia, es decir, a incidentes ordinarios.

1.3 Tasas de reacciones raras y más graves

Casi todas las reacciones vacunales raras (por ejemplo, convulsiones, trombocitopenia, episodios de hipotonía e hiporreactividad, y gritos persistentes inconsolables) se caracterizan por su remisión espontánea y no causan problemas a la larga. Las reacciones raras a las vacunas se detallan en el cuadro 1. La anafilaxia, aunque puede ser mortal, se trata sin secuela alguna a largo plazo. Pese a que a la encefalopatía se le señala como una reacción rara a las vacunas antisarampionosa y DTP, en realidad, no es cierto que las vacunas sean la causa.

La información de los cuadros 1 y 2 puede servir para:

- Prever las reacciones en un programa de inmunización determinado (tipo y número).
- Detectar los incidentes que no estén relacionados con las vacunas (por ejemplo, las reacciones extemporáneas).
- Comparar las tasas notificadas con las previstas (eficacia de la notificación).
- Iniciar una investigación si la tasa notificada excede la tasa prevista.

Cuadro 2: Resumen de reacciones vacunales raras y graves, tiempo que tardan en aparecer y tasas

Vacuna	Reacción	Tiempo que tarda en aparecer	Tasas por 1 000 000 de dosis
BCG	Linfadenitis supurativa Osteítis por BCG ("becegeítis") "Becegeítis" diseminada por el BCG	2-6 meses 1-12 meses 1-12 meses	100-1 000 1-700 2
Hib	Ninguna conocida		
Hepatitis B	Anafilaxia Síndrome de Guillain-Barré (vacuna obtenida en plasma)	Hora 0-6 semanas	1-2 5
Antisarampionosa/ MMR ^{a)}	Convulsiones febriles Trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas) Anafilaxia	5-12 días 15-35 días 0-1 hora	333 33 1-50
Antipoliomelítica oral (OPV)	Poliomielitis paralítica relacionada con la vacuna (PPRV)	4-30 días	1,4-3,4 ^{b)}
Tétanos	Neuritis del plexo braquial Anafilaxia Absceso estéril	2-28 días 0-1 hora 1-6 semanas	5-10 1-6 6-10
Tétanos/difteria	Ninguna, además de las reacciones al tétanos		
DTP	Gritos incontrolables persistentes (< 3 horas) Convulsiones Episodio de hipotonía e hiporreactividad (EHH) Anafilaxia Encefalopatía	0-24 horas 0-1 días 0-24 horas 0-1 hora 0-3 días	1 000-60 000 570 ^{c)} 570 20 0-1
Encefalitis japonesa	Reacción alérgica grave Reacción neurológica		10-1 000 1-2,3
Fiebre amarilla	Encefalitis consecutiva a la vacunación Reacción alérgica/anafilaxia	7-21 días 0-1 hora	500-4 000 en lactantes menores de 6 meses ^{d)} 5-20

^{a)} No hay reacciones (excepto la anafilaxia) cuando hay inmunidad (~90% de los que reciben una segunda dosis); las convulsiones febriles son poco probables en niños mayores de seis años.

^{b)} El riesgo de PPRV es más alto para la primera dosis (1 por 1 400 000-3 400 000 dosis) que para las dosis posteriores y los contactos, 1 por 5 900 000 y 1 por 6 700 000 dosis, respectivamente.

^{c)} Las convulsiones son de origen febril, principalmente, y la tasa depende de los antecedentes personales y familiares y la edad, con un riesgo más bajo en lactantes menores de 4 meses.

^{d)} Los casos aislados sin denominador dificultan la evaluación de la tasa en niños mayores y adultos, pero son sumamente raros (menos de 1 caso por 8 000 000 de dosis).

1.4 Errores del programa

La mayoría de las reacciones “comunes y leves” y “raras y más graves” que se citan son difíciles o imposibles de prevenir para el vacunador. No obstante, hay un tipo de reacción que el vacunador puede limitar o prevenir en gran medida. Se trata del “error del programa” causado por errores en la manipulación o la administración de una vacuna. El error es mayormente humano que a causa de la vacuna o la tecnología. Por lo general puede prevenirse mediante la capacitación debida del personal y el suministro apropiado y seguro del equipo de inyección. Se debe tratar por todos los medios de evitar incidentes que puedan causar daños incalculables a los lactantes, aflicción a los padres y la pérdida de confianza del público en el programa. En muchos casos, también puede suceder que el vacunador pierda su empleo. No hay sustituto de la capacitación y la supervisión para evitar tales incidentes.

Un error del programa puede conducir a un conglomerado de incidentes, especialmente si un vacunador no cumple con lo que se le enseñó durante la capacitación. Las prácticas inadecuadas de vacunación puede dar lugar a abscesos u otras infecciones transmitidas por la sangre. El caso más grave es el choque tóxico por la manipulación incorrecta del vial de la vacuna una vez reconstituido el líquido. Varios lactantes vacunados del mismo vial pueden morir poco tiempo después de la inyección.

Las reglas básicas para evitar los errores del programa son:

- Utilizar una aguja y una jeringa estériles para cada inyección.
- Reconstituir la vacuna únicamente con el diluyente proporcionado para la vacuna.
- Desechar la vacuna reconstituida (antisarampionosa, antiamarílica y BCG) después de seis horas y nunca conservarla toda la noche.
- Seguir la política de la OMS sobre la reutilización de los viales de múltiples dosis (EPI 199).
- Almacenar los fármacos y otras sustancias en un refrigerador diferente del que se usa para las vacunas.
- Capacitar y supervisar apropiadamente a los trabajadores para que observen las prácticas seguras de inyección.
- Investigar cualquier error del programa para que no se repita.

Cuadro 3: Errores del programa y sus consecuencias

Error del programa	Incidente adverso previsto
<p><i>Inyección no estéril:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reutilización de una jeringa o aguja desechable • Esterilización inapropiada de una jeringa o aguja • Vacuna o diluyente contaminado • Reutilización en sesiones posteriores de la vacuna reconstituida 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección, como absceso localizado en el sitio de la inyección, septicemia, síndrome de choque tóxico o muerte. Infección transmitida por la sangre, como hepatitis o VIH.
<p><i>Error de reconstitución:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconstitución con el diluyente incorrecto • Reemplazo de la vacuna o del diluyente con un fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso local por agitación indebida • Efecto adverso de un fármaco, por ejemplo, la insulina • Muerte • Vacuna ineficaz *
<p><i>Inyección en el lugar equivocado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • BCG aplicada por vía subcutánea • DTP/DT/TT demasiado superficial • Inyección en la nalga 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción o absceso local • Reacción o absceso local • Daño al nervio ciático
<p><i>Transporte/almacenamiento incorrecto de vacunas:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción local por vacuna congelada • Vacuna ineficaz *
<p><i>Caso omiso de las contraindicaciones:</i></p>	<p><i>Reacción grave prevenible</i></p>

* la ineficacia de una vacuna es un “efecto” y no un incidente adverso, estrictamente hablando

Contraindicaciones

Hay pocas contraindicaciones terminantes para las vacunas del PAI (WER, 1988, CDC 1994, CDC 1996). En general, el PAI recomienda que los agentes sanitarios aprovechen cualquier oportunidad de inmunizar a los niños que reúnan las condiciones, y que vacunen a los niños que puedan recibir las vacunas en los consultorios de atención ambulatoria. Habría que vacunar a los niños hospitalizados tan pronto mejore su estado general y por lo menos antes de que el hospital les dé de alta. En las zonas de transmisión del sarampión, la vacuna antisarampionosa se tendría que administrar en el momento del ingreso al hospital por el riesgo de transmisión del sarampión en el nosocomio (Biellik *et al.*, 1997).

Normalmente, no se deberían administrar vacunas vivas a las embarazadas, las personas con inmunodeficiencia o inmunodepresión causada por una neoplasia maligna, o que reciben tratamiento con agentes inmunodepresores o radiaciones. Sin embargo, hay que administrar las vacunas antisarampionosa y antipoliomielítica oral a las personas infectadas por el VIH. No se debe inmunizar con la BCG o la vacuna antiamarilica a los niños con infección sintomática por el VIH. Se puede considerar a un niño infectado “gravemente” por el virus del VIH como un niño gravemente enfermo; sería preferible evitar la vacunación. Si el niño muere poco después de la administración de las vacunas, cabe la presunción incorrecta de que la vacuna hubiera sido la causa de la muerte.

Un incidente adverso grave consecutivo a una dosis de vacuna (anafilaxia, colapso o choque, encefalitis/encefalopatía, o convulsiones no febriles) es una verdadera contraindicación de la vacunación (Galazka *et al.*, 1984). Las madres y los agentes sanitarios reconocen fácilmente esos casos. No se debería administrar ni la segunda ni la tercera inyección de DTP a un niño que haya sufrido tal reacción adversa grave a la dosis anterior. Hay que omitir el componente antitosferinoso, y proceder a la inmunización contra la difteria y el tétanos con la DT. A los niños con una enfermedad neurológica progresiva (por ejemplo, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva) no se les debe administrar vacunas que contengan el componente antitosferinoso de células enteras.

Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas (urticaria generalizada, dificultad para respirar, tumefacción de la boca y garganta, hipertensión, o choque), tras la ingestión de huevo, no deben recibir vacunas preparadas en tejido de huevo de gallina (por ejemplo, las vacunas antiamarílica y contra la influenza). Los virus de vacuna que se propagan en células de fibroblastos de pollo (sarampión o combinación de sarampión–parotiditis–rubéola) se suelen dar sin problemas a tales individuos.

Referencias

Biellik R.J., Clements C.J. (1997). “Strategies for minimizing nosocomial measles transmission”. *WHO Bulletin*, 75, (4) 367–375.

Centers for Disease Control and Prevention (1994). “General recommendations on immunization”. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 43: No RR 1.

Centers for Disease Control and Prevention (1996). “Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions”. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR-12):1–35.

Expanded Programme on Immunization (1988). “Contraindications for vaccines used in EPI”. *Weekly Epidemiological Record*, 63: 279–281.

Expanded Programme on Immunization (1995). *Declaración de política de la OMS. The use of opened vials of vaccine in subsequent immunization sessions*. WHO/EPI/LHIS/95.01.

Galazka A.M., Lauer B.A., Henderson R.H., Keja J. (1984). “Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization”. *WHO Bulletin*, 62: 357–66

2. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna BCG

Preparado vacunal

La vacuna BCG original es una cepa viva de *Mycobacterium bovis* atenuada mediante pases en un medio de cultivo que contiene glicerol, papa y bilis de buey. La cepa original se distribuyó a varios laboratorios en el mundo. Cada laboratorio produjo su propia vacuna BCG a partir de la cepa original y la conservó mediante pases en serie. Un agente estabilizador –glutamato monosódico o albúmina – se agrega a la preparación, pero no se le añade ni coadyuvante ni agente conservador. El diluyente es solución salina o agua destilada (Milstien y Gibson, 1990).

Cuatro cepas principales representan más del 90% de las vacunas en uso actualmente en todo el mundo: la cepa francesa Pasteur 1173 P2, que usan 14 países para su propia producción; la cepa danesa 1331; la cepa Glaxo 1077, obtenida de la danesa; y la cepa Tokio 172. A pesar de los intentos de la OMS de normalizar la producción y las características de la vacuna mediante estabilización y liofilización, la concentración varía de 50 000 a 3 000 000 partículas vivas por dosis, según la cepa. En función de la inmunogenicidad en modelos animales, las cepas (Pasteur 1173 P2 y danesa 1331) de algunas vacunas se llaman “fuertes”, mientras que la cepa Glaxo 1077 y Tokio 172 se llaman “débiles” (Smith *et al.*, 1979). Es difícil demostrar que una cepa es definitivamente superior a otra con respecto a la protección que confiere a los seres humanos. La incidencia de efectos colaterales de la vacuna BCG es distinta para las cepas “fuertes” y las “débiles”.

Los incidentes adversos están eminentemente relacionados con la infección por la bacteria viva atenuada y los errores en la inoculación intradérmica, que es una técnica de campo difícil.

Incidentes adversos leves

Se han notificado efectos colaterales de la vacuna BCG en casi todos los países del mundo durante mucho tiempo. Lotte *et al.* publicaron un análisis de más de 1 000 publicaciones en 1984. Desde entonces la infección por el VIH ha sido la única enfermedad nueva.

Entre el 90 al 95% de las personas vacunadas con la BCG sufren una lesión específica que comienza con una pápula que aparece dos o más semanas después de la vacunación. Luego, la pápula se ulcera y cicatriza después de varios meses. La duración de la supuración puede hacer que las madres cambien de opinión y no permitan que sus hijos reciban otros antígenos (Loevinsohn y Garealla, 1990). También se han descrito y notificado reacciones locales más graves (Lotte *et al.*, 1984): reacción lupoide limitada de unos pocos meses de duración, cicatrices queloides y lupus tuberculoso real (1/200 000 inoculaciones) (Misery y Combemale, 1993; Marrak *et al.*, 1991).

Las *reacciones leves* son fundamentalmente locales, con manifestaciones regionales o sin ellas. La reactogenicidad local varía de una vacuna a otra en función de la cepa y el número de bacilos viables. Por lo tanto, se ha observado que las cepas Pasteur y Copenhague suelen ser más reactógenas que las Tokio, Glaxo o brasileña (Moreau) (Milstien, 1990). A fines de los años ochenta se notificaron varios “brotos” de reacciones a la BCG, que se manifestaron como úlceras grandes, y linfadenopatía local o linfadenitis supurativa. En esa época, los cambios en la disponibilidad de la vacuna condujeron a que muchos programas cambiaran de la cepa Glaxo 1077 menos reactógena a la cepa Pasteur 1173P2 más reactógena sin que se informara al personal de la necesidad de modificar la dosis (en Austria: Hengster *et al.*, 1992; en la India: Kabra *et al.*, 1993; en Jamaica: Noah *et al.*, 1990; en Mozambique: WER, 1988; en Zimbabwe: WER, 1989).

La recuperación de la *linfadenitis axilar* o *cervical* suele ser espontánea y es mejor no tratar la lesión si no se adhiere a la piel. Sin embargo, se puede drenar el ganglio linfático adhesivo o fistulado e instilarse localmente un medicamento contra la tuberculosis. Algunos autores recomiendan el tratamiento general de las lesiones persistentes graves con eritromicina (Bandhari *et al.*, 1980), mientras que otros han ensayado el tratamiento general con isoniazida (Hanley *et al.*, 1985) y con estreptomicina local con aspiración (Kuyucu *et al.*, 1998). Las lesiones han persistido hasta un mes después de la terapia con cualquiera de los medicamentos. Todavía es preciso investigar los tratamientos mediante estudios controlados con placebo (Hanley *et al.*, 1985).

La *linfadenitis supurativa* local y regional se está volviendo rara, especialmente cuando las inoculaciones de BCG están a cargo de personal debidamente capacitado, se administran con vacuna liofilizada normalizada y la dosis individual se determina claramente según la edad de los individuos vacunados.

Incidentes adversos graves

La *osteítis* puede ser una complicación de la BCG. La osteítis/osteomielitis por BCG es otra de las consecuencias raras y graves de la vacuna que se ha notificado, en particular, en Escandinavia y Europa oriental, típicamente relacionada con cambios en la cepa de la BCG. Por consiguiente, se notificó un aumento de osteítis a 35 por 1 000 000 en Checoslovaquia después de cambiar de la cepa de Praga a la rusa (Lotte, 1988). Finlandia y Suecia notificaron aumentos de osteítis después de 1971, cuando cambiaron a una cepa de Gothenburgo, producida en Dinamarca. Suecia notificó tasas muy altas, de hasta 1 en 3 000 personas vacunadas, que bajaron rápidamente cuando el programa nacional cambió a la vacuna de la cepa danesa (Copenhague. Según Kröger *et al.* (1994), las tasas de incidencia de las complicaciones fluctuaron de 15 a 73 por 100 000 vacunados entre 1971 y 1978. Dittmann (1992) cita una frecuencia de <0,1 a 30 por 100 000 vacunados. 1331) (Lotte, 1988).

Tales complicaciones han sido descritas principalmente en los países escandinavos y parecen estar vinculadas a la cepa de Göteborg. Estos accidentes también se describieron como raros después de la inyección de las cepas Pasteur o japonesa.

Meningitis tuberculosa

Se ha descrito esta complicación provocada por la BCG (Tardieu *et al.*, 1988), pero también es excepcional.

Se ha notificado la *infección generalizada* por la vacuna BCG, a veces mortal. La "becegeítis" general es una consecuencia reconocida, pero rara, de esta vacuna y tradicionalmente se ha observado en niños con inmunodeficiencia grave. En un estudio multicéntrico reciente se ha detectado en los niños el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de Di George y la deficiencia homocigótica parcial o total de receptores gamma del interferón (Jouanguy, 1996; Jouanguy 1997; Casanova, 1995). La frecuencia notificada es de menos de 5 por 1 000 000 de personas vacunadas y demuestra que las enfermedades implícitas son poco comunes (Lotte, 1988). Sin el tratamiento adecuado, estos casos pueden ser mortales.

Según Mande, 1980, el primer caso se notificó en 1953, 30 años después de la primera administración de la BCG a los seres humanos. Entre 1954 y 1980, se publicaron 34 casos en la literatura mundial. Lotte *et al.* estiman en su estudio una incidencia de 2,19 por 1 000 000 de personas vacunadas. No obstante, recientemente se notificaron tres casos en Canadá, en 1998. La infección grave y generalizada por BCG, que puede aparecer en los individuos inmunocomprometidos, se debe tratar con medicamentos contra la tuberculosis, como la isoniazida y la rifampicina (Romanus *et al.*, 1993).

La vacuna BCG en el lactante infectado por el VIH

Ha habido una gran preocupación por las implicaciones del VIH en materia de seguridad de la vacuna BCG como consecuencia de la notificación de los primeros casos de “becegeítis” general en sidosos (Anon, 1985). Se comenzó una serie de estudios en África para comparar la reactogenicidad en los lactantes nacidos de mujeres VIH-positivas y VIH-negativas. Sólo en un estudio se halló un exceso significativo de reacciones en los lactantes VIH-positivos y los “expuestos” al VIH. Esto ocurrió después de la administración equivocada de una dosis de más del doble de la recomendada para la vacuna BCG de Pasteur. Cuatro de cada 13 lactantes infectados por el VIH manifestaron reacciones “leves” (por ejemplo, linfadenitis en tres lactantes) o reacciones “moderadas” (absceso o fistula en un lactante) en comparación con 16 de 166 lactantes nacidos de madres no infectadas por el VIH ($p = 0,04$) (O’Brien, 1995). En general, los datos con que se cuenta hasta la fecha han apoyado la política de la OMS de excluir de la administración ordinaria de la BCG al nacer únicamente a los lactantes con infección por el VIH sintomática (SIDA) (WHO, 1987).

Actualmente, la inquietud principal es la infección por el VIH. Un estudio reciente realizado por O’Brien *et al.* (1995) ha confirmado la ausencia de incidentes adversos graves en los niños con infección asintomática por el VIH vacunados al nacer. Los síntomas de la inmunodeficiencia en raras ocasiones se presentan antes de transcurridos varios meses en los recién nacidos infectados al nacer. No obstante, Talbot *et al.* (1997) examinaron la literatura publicada entre 1980 y 1996 y encontraron 28 casos de infección generalizada por BCG; 24 de ellos, en niños inmunocomprometidos, y 9, en casos del SIDA. La mortalidad era del 78%, pero no ha sido posible separar la parte de estas defunciones atribuible al SIDA. Incluso, Talbot *et al.* han señalado que estas infecciones generales también podían haber ocurrido después de la revacunación, y que no respondían al tratamiento estándar.

Con objeto de prevenir cualquier riesgo de “becegeítis” generalizada en estos pacientes, la OMS recomienda administrar la BCG a los recién nacidos cuanto antes después del nacimiento en los países donde la tuberculosis es un problema importante de salud pública, *excepto* en el caso de los niños con síntomas clínicos del SIDA (SPA y PAI, 1987). Estas recomendaciones han sido apoyadas por los resultados de varios estudios, entre otros, el que se llevó a cabo en Rwanda (WER, 1992).

Hay varias observaciones de incidentes adversos consecutivos a la administración de la BCG como tratamiento contra el cáncer de la vejiga. La vacuna se administra por vía intravesical y las dosis son mucho más altas que las que se usan para la inmunización infantil. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones pulmonares, hepáticas, de médula ósea y articulares, pero también se ha notificado un tumor laríngeo. Los signos generales como la fiebre y los signos inflamatorios son comunes (Sicard *et al.*, 1992).

Alrededor de 1 500 000 000 sujetos habían sido vacunados antes del lanzamiento del PAI, en 1974. Desde entonces, alrededor de 100 000 000 recién nacidos han recibido la vacuna BCG cada año. Se han notificado muy pocos incidentes adversos, considerando estas cifras.

Referencias

- Anon. (1985). "Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 34:227-228.
- Bhandari B., Khurana R., Mandowwara S.L. (1980). "Management of post-BCG lymphadenitis". *Indian Journal of Pediatrics*, 47:367-70.
- WER (1989). "BCG-associated lymphadenitis in infants - Zimbabwe". *Weekly Epidemiological Record*, 48:37;1-3.
- WER (1992). "BCG immunization and paediatric HIV infection". *Weekly Epidemiological Record*, 67:129-32.
- CCDR (1998). "Disseminated Bacille Calmette-Guérin infection: Three recent Canadian cases". *Canada Communicable Disease Report*, 24:9-14.
- Casanova J.L., Jouanguy E., Lamhamedi S., Blanche S., Fischer A. (1995). "Immunological conditions of children with BCG disseminated infection (carta)". *Lancet*, 346:581.
- Colebunders R.L., Izaley L., Musampu M., Pauwels P., Francis H., Ryder R. (1988). "BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection [carta]". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 259:352.
- Dittmann S. (1992). "Immunological preparations". *Meyer's side effect of Drugs*, 12th ed. MNG Dukes ed. Elsevier Science Publishers, 791-840.
- Hanley S.P., Gumb J., Macfarlane J.T. (1985). "Comparison of erythromycin and isoniazid in treatment of adverse reactions to BCG vaccination". *British Medical Journal*, 290:970
- Hengster P., Schnapka J., Fille M., Menardi G. (1992). "Occurrence of suppurative lymphadenitis after a change of BCG vaccine". *Archives of Disease in Childhood*, 67:952-55.
- WHO (1995). "Immunization policy. Global Programme for Vaccines and Immunization". Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO/EPI/GEN/95.03REV.1).
- Jouanguy E., Altare F., Lamhamedi S., *et al.* (1996). "Interferon-receptor deficiency in an infant with fatal Bacille Calmette Guerin infection". *The New England Journal of Medicine*, 335:1956-1961.
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Altare F., *et al.* (1997). "Partial interferon by receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis". *Journal of Clinical Investigation*, 100:2658-2664.

-
- Kabra S.K., Jain Y., Seth M.V. (1993). "BCG associated adenitis". *Lancet*, 341:970.
- Kröger L., Brander E., Korppi M. *et al.* (1994). "Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines: twenty nine years of experience". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 13:113–122.
- Kuyucu N., Kuyucu S., Ocal B., Teziç T., Ulus S. "Comparison of oral erythromycin, local administration of streptomycin and placebo therapy for non-suppurative BCG lymphadenitis" (1998). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17: 6524–5.
- Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N., Dumitrescu N., Verron M., Couvert E. (1984). "A bibliography of the complications of BCG vaccination: a comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982". *Advances in Tuberculosis Research*, 21:194–245.
- Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N., Dumitrescu N., Verron M., Couvert E. (1984). "BCG Complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics". *Advances in Tuberculosis Research*, 21:107–193.
- Lotte A., ten Dam H.G., Henderson R. (1988). "Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination". *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 63(2):47–59.
- Loevinsohn B., Garealla E.T. (1990). "BCG ulcers and their effect on mother's willingness to allow their children receive other antigens". *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84:430.
- WER (1988). "Lymphadenitis associated with BCG Immunization, Mozambique". *Weekly Epidemiological Record*, 63:381–388.
- Marrakh, Rouissi R., Kharfi M., Kammoun N. (1991). "Un cas de lupus tuberculeux compliquant la vaccination par le BCG". *La Tunisie Medicale*, 69:651–4.
- Mande R. (1980). "Bécégites généralisées mortelles". *Sem Hôp Paris*, 56:470–72.
- WHO (1990). Milstien J.B., Gibson J.J. "Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety". *Bulletin of the World Health Organization*, 68:93–108.
- Misery L., Combemale P. (1993). "Urticaire systémique révélatrice d'un lupus tuberculeux post-vaccinal". *Annals de dermatologie et venerologie*, 120:233–5.
- Noah P.K., Smickle M.F., Prabhakar P., Pande D., Jonhson B., Ashley D. (1990). "Outbreak of Bacillus Calmette-Guérin associated lymphadenitis and abscesses in Jamaican children". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 9:890–3.
- O'Brien K.L., Ruff A.J., Louis M.A., Desormeaux J., Joseph D.J., McBrien M., Coberly J., Boulos R., Hasley N.A. (1995). "Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature". *Pediatrics*, 95:414–418.

Ray C.S., Pringle D., Legg W., Mbengeranwa O.L. (1999). "Lymphadenitis associated with BCG vaccination: a report of an outbreak in Harare, Zimbabwe". *Central African Journal of Medicine*, 34:281–286.

Romanus V., Fash A., Tordai P., Wiholm B.E. (1993). "Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden". *Acta Paediatrica*, 82:1043–52.

Sicard D., Blanche P., Debre B., Zanaret M. (1992). "Pseudo-tumeur laryngée liée à une Bécégite". *Presse médicale*, 21:1039.

Smith D., Harding C., Chan J., *et al.* (1979). "Potency of 10 BCG vaccines organized by the IABS". *Journal of Biological Standardization*, 7:179–97.

Smith K.C., Starke J.R. (1999). "Bacille Calmette-Guérin Vaccine". En Plotkin, S y Orenstein, W, eds. *Vaccines*. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:111–139.

WER (1987). "Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization. Joint Statement. Consultation on human immunodeficiency virus and routine childhood immunization". *Weekly Epidemiological Record*, 62:297–299.

Talbot E., Perkins M.D., Silva S.F.M., Frothingham R. (1997). "Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review". *Clinical Infectious Diseases*, 24:1139–46.

Tardieu M., Truffot-Pernot C., Carriere J.P., Dufic Y., Landrieu P. (1988). "Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children". *Lancet*, 440–41.

WER (1987). "WHO Policy: Global Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization – joint statement: consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization". *Weekly Epidemiological Record*, 297–309.

3. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra el cólera.

Las vacunas

Los cuatro tipos de vacuna anticolérica disponibles en la actualidad son:

1. Vacuna anticolérica inactivada original administrada por vía parenteral, que consta de una suspensión combinada de los subtipos Inaba y Ogawa de *Vibrio cholerae*, serovariedad 01, inactivados por calor, con fenol como agente conservador (Dittman, 1992). No se recomienda usar esta vacuna, y se han descontinuado las normas de la OMS.
2. Dos nuevas vacunas anticoléricas administradas por vía oral (Sack *et al.*, 1999).
 - *V. cholerae* 01 de células enteras inactivada en combinación con la subunidad B recombinante purificada de la toxina del cólera (WC/rBS). La vacuna se prepara con cuatro cepas de *V. cholerae* inactivadas: Inaba clásica inactivada por calor, Ogawa clásica inactivada por calor, El Tor Inaba y Ogawa clásicas inactivadas con formalina. Esta vacuna está autorizada en Argentina, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Noruega, Perú, Salvador y Suecia.
 - Una vacuna anticolérica oral viva atenuada, que contiene la cepa 103-HgR de *V. cholerae* 01 manipulada genéticamente. Esta vacuna está autorizada en Argentina, Canadá, Perú, Filipinas y Suiza. Contiene aspartamo (un derivado de la fenilalanina, que se agrega como edulcorante). El tampón contiene bicarbonato de sodio, ácido ascórbico, que sirve para neutralizar el ácido gástrico.
3. Como resultado de la transferencia de tecnología, se ha producido y probado en Vietnam una variante de la vacuna de células enteras, pero sin la subunidad B (Trach *et al.*, 1997), que parece prometedora para campañas masivas en el futuro.

Incidentes adversos leves

Los efectos colaterales de la *vacuna anticolérica parenteral de células enteras* son similares a los de la vacuna contra la tifoidea de células enteras, aunque un poco menos graves (Benenson *et al.*, 1968). Aproximadamente el 50% de las personas vacunadas presentan dolor e inflamación en el sitio de la administración, y el 10 al 30% presentan síntomas generalizados de fiebre y malestar. Los síntomas suelen durar de uno a tres días, aunque algunos individuos sufren una reacción retardada y les duele el brazo entre el cuarto y séptimo días (Sack *et al.*, 1999).

Se han notificado síntomas digestivos leves consecutivos a la vacunación con la misma frecuencia en personas vacunadas y testigos tratados con placebo en los estudios doble ciego aleatorizados sobre la reactogenicidad de la BS/WCV oral, que está autorizada actualmente conforme al plan de vacunación recomendado de dos dosis, con un intervalo de dos semanas (Begue *et al.*, 1995).

También se han notificado síntomas digestivos consecutivos a la administración de la CVD, *cepa 103-HgR*, actualmente autorizada, con la misma frecuencia en personas vacunadas y testigos tratados con placebo en estudios doble ciego aleatorizados realizados en poblaciones estadounidenses y europeas usando una dosis de 5×10^8 UFC (Cryz *et al.*, 1990; Kotloff *et al.*, 1992). En los países en desarrollo, también se detectaron efectos colaterales idénticos en las personas vacunadas y el grupo tratado con placebo, usando una dosis de 5×10^9 UFC (Arehawaratana *et al.*, 1992; Simanjutak *et al.*, 1992; Lagos *et al.*, 1998).

La vacuna anticolérica oral 103-HgR viva es segura en individuos VIH-positivos (Perry, 1998) y tolerada incluso por lactantes de apenas 3 meses (Lagos *et al.*, 1998; 1999).

Incidentes adversos graves

Ya no se recomienda la *vacuna anticolérica inactivada parenteral original*. Cuando se usaba, las reacciones que podían ser mortales solían ser muy raras, pero era posible presentar reacciones anafilácticas alérgicas tras su administración. Dittmann (1992) citaba notificaciones ocasionales de reacciones neurológicas y psiquiátricas. También había informado de un caso de síndrome de Guillain-Barré; dos casos de miocarditis y dos casos de infarto miocárdico, además de reacción anafiláctica mortal, insuficiencia renal aguda y pancreatitis.

No hay ninguna contraindicación específica para las *vacunas orales inactivadas*. No se ha estudiado la seguridad de las vacunas en embarazadas ni en personas con inmunodepresión. Considerando que esta vacuna oral es inactivada, el riesgo parece mínimo (Sack *et al.*, 1999).

No se han notificado incidentes adversos graves relacionados con la administración de las *vacunas orales vivas*.

Referencias

Arehawaratana P.S., Singharaj P., Taylor, *et al.* (1992). "Safety and immunogenicity of different immunization regimens of CVD 103-HgR live oral vaccine in soldiers and civilians in Thailand". *Journal of Infectious Diseases*, 164:1042-8.

Begue R.E., Castellares G., Ruiz R., *et al.* (1995). "Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine in Peru". *Vaccine*, 13:691-4.

Benenson A.S., Joseph P.R., Oseasohn R.O. (1968). "Cholera vaccine field trial in East Pakistan. 1. Reaction and antigenicity studies". *Bulletin of the World Health Organization*, 38:347-57.

Cryz S.J., Levine M.M., Kaper J.B. (1990). "Randomized double-blind placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of the live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in adult Swiss". *Vaccine*, 8:577-80.

Dittmann S. (1992). "Immunobiological preparations". En: *Meyler's Side Effects of Drugs*, 12th ed. Elsevier Science, 1992:791-814.

Kotloff K.L., Wasserman S.S., O'Donnell S., *et al.* (1992). "Safety and immunogenicity in North Americans of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR: Results of a placebo-controlled, double blind crossover trial". *Infection and Immunity*, 60:4430-2.

Lagos R., Losonsky G., Abrego P., *et al.* (1998). "Tolerancia, inmunogenicidad, excreción y transmisión de la vacuna anticólera oral viva atenuada, CVD 103-HgR. Estudio pareado doble ciego en niños chilenos de 24 meses". *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 53: 214-220.

Lagos R., San Martin O., Wasserman S.S., Prado V., Losonsky G.A., Bustamente C., Levine M.M. (1999). "Palatability, reactogenicity and immunogenicity of engineered live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Chilean infants and toddlers". *Pediatric Infectious Disease Journal*. 18(7): 624-30.

Perry R.T., Ilowe C.V., *et al.* (1998). "A single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR is safe and immunogenic in HIV-infected and non-infected adults in Mali". *Bulletin of the World Health Organization*, 76(1):63-71.

Sack D.A., Cadoz M. (1999). "Cholera vaccines". En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:639-49.

Simanjutak S.C., *et al.* (1992). "Safety and immunogenicity of single dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in 5-9 years old Indonesian children". *Lancet*, 340:689-94.

Trach D.D., Clemens J.D., Ke N.T., *et al.* (1997). "Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Viet Nam". *Lancet*, 349:231-235.

4. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de las vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina

Vacunas

Las vacunas contra la difteria, la tos ferina y el tétanos, disponibles para uso en lactantes y niños pequeños, contienen los siguientes principios activos (Mortimer Jr *et al.*, 1999; Wassilak *et al.*, 1999; Edwards *et al.*, 1999):

- Toxoide diftérico y tetánico.
- Vacuna antitosferinosa de uno de los dos tipos siguientes:
 - vacuna de células enteras, de bacteria inactivada *Bordetella pertussis*;
 - vacuna acelular, de una a cinco proteínas purificadas de la bacteria.
- Agentes conservadores (por ejemplo, tiomersal o fenoxietanol), agentes estabilizadores (por ejemplo, gelatina o polisorbato 80) y coadyuvantes como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio.

Las vacunas contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (DTP) se combinan para poder administrarlas a los niños en una sola inyección. Para los adultos, únicamente para las embarazadas, las vacunas que se usan suelen ser una combinación solamente de antidiftérica y antitosferinosa, con concentraciones inferiores del toxoide diftérico (DT) o el toxoide tetánico, (TT), a fin de controlar el tétanos neonatal.

a) TOXOIDE DIFTÉRICO

El toxoide diftérico es una preparación de toxina diftérica inactivada. Se suele conseguir como una preparación absorbida con hidróxido de aluminio o de fosfato y combinada con otros toxoides o vacunas. La cantidad de toxoide presente se mide en unidades floculantes (Lf), y la potencia inmunizante, en unidades internacionales (UI) por dosis (estos valores se miden de diferentes maneras y no son directamente convertibles). Las recomendaciones de la OMS estipulan una potencia de no menos de 40 UI por dosis hasta la edad de siete años.

Incidentes adversos leves

Hace cincuenta años, para mantener la protección contra la difteria, los niños y los adultos tenían que tolerar reacciones locales y generales inadmisibles. En general, eran reacciones tipo IV por hipersensibilidad retardada a las proteínas de la difteria. La purificación del toxoide mediante su absorción en hidróxido de aluminio y la reducción de su concentración (Mortimer Jr *et al.*, 1990) han disminuido considerablemente la frecuencia de tales reacciones.

Las reacciones al toxoide diftérico adsorbido son más frecuentes en las personas que han recibido varios refuerzos (Edsall *et al.*, 1954). Su frecuencia varía con la concentración del toxoide y el nivel de anticuerpos a la toxina diftérica en la sangre antes de la vacunación.

Las reacciones leves son:

- Reacciones locales, de leves a moderadas: enrojecimiento, dolor y endurecimiento difuso en el punto de inyección (11% a 38%).
- Reacciones generales: fiebre transitoria (1%), malestar, dolores, sonrojamiento.

Incidentes adversos graves

Se ha notificado urticaria o prurito generalizado y, rara vez, reacciones anafilácticas. Hay pocos datos recientes sobre la reacción adversa sólo al toxoide diftérico, ya que se suele combinar con el toxoide tetánico para adultos y con la vacuna antitosferinosa para menores de 7 años.

b) TOXOIDE TETÁNICO

El toxoide tetánico es una preparación de toxina inactivada. El toxoide está disponible en forma simple (no absorbido) o absorbido con fosfato o hidróxido de aluminio, solo o en combinación con otros toxoides o vacunas. La potencia del toxoide tetánico, expresada en unidades internacionales, varía ampliamente según la preparación y el fabricante, pero la OMS estipula un mínimo de 60 UI por dosis. La frecuencia y la gravedad de la reacción local a la vacuna antitetánica aumenta con el número de dosis administradas y la edad (Myers *et al.*, 1982). El riesgo de sufrir una reacción local y un absceso estéril aumenta cuando la inyección de la vacuna absorbida pone el coadyuvante en contacto con el tejido subcutáneo (EPI, 1982; Mark, 1999). Este riesgo es de especial importancia en el programa de prevención del tétanos neonatal mediante la vacunación de las embarazadas en los países en desarrollo.

Incidentes adversos leves

Las reacciones locales menores, como el dolor y el eritema, son las más frecuentes y se registran en el 25% al 85% de los casos (Mortimer Jr. *et al.*, 1999). En algunos, se puede formar un nódulo en el punto de la inyección y permanecer por varias semanas. El absceso estéril aparece en 6 a 10 casos por 1 000 000 de dosis administradas.

Las inyecciones de refuerzo causan reacciones generales en el 0,5% al 10% de los casos: fiebre, malestar general, escalofríos, dolores generales y cefaleas.

Incidentes adversos graves

Reacciones alérgicas

Las reacciones como la urticaria y la anafilaxia generalizada son raras (de 1 a 6 casos por 1 000 000 de dosis administradas). Pueden aparecer hipersensibilidad del tipo Arthus (a complejos inmunes) y reacciones locales graves, en personas hiperinmunizadas, es decir en personas que tienen títulos altos de anticuerpo contra el tétanos antes de la vacunación.

Neuritis del plexo braquial

Se define como disfunción limitada al plexo nervioso de las extremidades superiores, sin comprometer otra estructura del sistema nervioso central o periférico (AAP, 1997). Se ha notificado su aparición después de la administración del toxoide tetánico (riesgo relativo de 5 a 10; 0,5 a 1 caso por 100 000 dosis administradas) (Comité de Seguridad de las Vacunas, 1994). Se relaciona generalmente con la administración de las dosis múltiples (Rutledge y Carter, 1986).

Síndrome de Guillain-Barré

Aparece dentro de las seis semanas después de la vacunación y se ha relacionado con el componente tetánico. En un estudio estadounidense se examinaron 306 casos del síndrome en adultos y niños, y se llegó a la conclusión de que si tal relación existe es muy rara (Tuttle *et al.*, 1997).

c) TOXOIDES DIFTÉRICO Y TETÁNICO COMBINADOS

La vacuna combinada contra la difteria y el tétano con contenido reducido de antidiftérica, se administra a los niños a partir de los siete años de edad. La intensidad y la frecuencia de las reacciones locales y generales aumenta con la edad, con el número de dosis administradas y con la concentración del toxoide (Myers *et al.*, 1982; CDC, 1996; NCCI, 1998). Por lo tanto, reducir el contenido de antidiftérica disminuye el número y la gravedad de las reacciones. Los datos disponibles indican que los toxoides diftérico y tetánico contribuyen a las reacciones adversas.

Incidentes adversos leves

La vacuna DT causa reacciones locales, dolor, induración y eritema en el 10 al 75% de los casos. En algunos de ellos, se forma un nódulo en el punto de la inyección, que permanece durante varias semanas. El absceso estéril aparece en 6 a 10 casos por 1 000 000 de dosis administradas. La fiebre y otras reacciones generales (dolores musculares y cefaleas) ocurren en el 10% de los casos.

Incidentes adversos graves

Los comentarios de la sección anterior sobre las reacciones alérgicas, la neuritis del plexo braquial y el síndrome de Guillain-Barré al tétanos también se aplican a la vacuna DT.

d) VACUNAS ANTITOSFERINOSAS

Actualmente, se dispone de dos clases de vacuna antitosferinosa: la vacuna de células enteras y la vacuna acelular.

- La vacuna de células enteras es una suspensión de organismos inactivados de *B. pertussis* a una concentración de más de 4 UI.

La vacuna acelular se hace con los antígenos purificados de *B. pertussis*. Las vacunas actuales contienen toxoide de tos ferina (3,2 a 40 µg por dosis) y casi todas contienen aglutinina filamentosa (2,5–34,4 µg por dosis). Los otros antígenos de las vacunas pueden ser: pertactina (1,6–23,4 µg por dosis), fimbrias 2 (0,8 a 5 µg por dosis) y fimbrias 3 (5 µg por dosis) (CDC, 1997).

Las reacciones adversas consecutivas a la inyección de la vacuna antitosferinosa combinada con los toxoides diftérico y tetánico se describen en las dos secciones que siguen.

e) VACUNAS DTP COMBINADAS QUE CONTIENEN CÉLULAS ENTERAS DE BORDETELLA PERTUSSIS

Incidentes adversos leves

El componente de células enteras de *Bordetella pertussis* en gran medida, aunque no exclusivamente, provoca las reacciones consecutivas a la administración de la DTP combinada (Cody, 1981; Scheifele, 1994; Gupta, 1991; Cherry, 1996). Un estudio en el que se comparaban las reacciones a la DT y la DTP administradas a menores de seis años reveló tasas significativamente más bajas para la DT en lo que se refiere a reactividad, enrojecimiento, edema, fiebre, somnolencia, irritación, vómito, pérdida del apetito y llanto persistente, sin gritos (Cody, 1981).

En otro estudio en el que se comparaban los resultados con los del placebo inyectado en el brazo, a menores de seis meses que habían recibido dos dosis anteriores de DTP (Long, 1990), esta vacuna provocó un número significativamente más alto de reacciones de todos los tipos, excepto edema de más de 5 cm, temperatura de más de 39,4 °C y gritos.

Entre el 40 y el 80% de los casos sufren reacciones locales menores, como dolor, edema y eritema, cuando se les administra la vacuna DTP. En casos raros se forma un nódulo en el punto de la inyección, que persiste por varias semanas. Aparece un absceso estéril en 6 a 10 casos por 1 000 000 de dosis administradas.

Las reacciones generales leves consisten en temperatura de más de 38° C e irritación (40% a 75%), somnolencia (33% a 62%), pérdida del apetito (20% a 35%) y vómito (6% a 13%).

La frecuencia de las reacciones locales tiende a aumentar con el número de dosis administradas. Sin embargo, las reacciones generales (Cody, 1981; *Enfermedades transmisibles en Canadá*, 1992; 1994), con excepción de la fiebre (Cherry, 1996), disminuyen con las dosis posteriores. Las reacciones locales son más intensas cuando la inyección intramuscular de la vacuna absorbida introduce la sal de aluminio en el tejido subcutáneo (Ipp, 1989).

Incidentes adversos graves

Se describen determinados incidentes adversos graves:

- Llanto persistente e inconsolable durante más de tres horas (principalmente por el dolor, 1%).
- Temperatura de más de 40,5° C (0,3%).
- Gritos extraños (0,1%).
- Convulsiones (generalmente relacionadas con la fiebre, 1 caso en 12 500 dosis administradas) (Farrington *et al.*, 1995).
- Episodios de hipotonía e hiporreactividad (1 caso en 1 750 dosis administradas) (Cody, 1981).

Las reacciones anafilácticas son raras (2 casos en 100 000 dosis administradas) (Edwards *et al.*, 1999; CDC, 1996).

Las convulsiones son más frecuentes cuando hay antecedentes personales (riesgo relativo de 6,4) o familiares (riesgo relativo de 2,4) de convulsiones en el niño (Edwards *et al.*, 1999; Livengood, 1989). El riesgo relativo de padecer convulsiones era más alto entre cero a tres días de la administración de la DTP (Farrington, 1995).

La administración general de paracetamol o cualquiera antipirético idóneo en el momento de la administración y 4 y 8 horas después de la vacunación reduce la incidencia posterior de reacciones febriles y locales (AAP, 1997). También puede ser beneficiosa cuando hay antecedentes personales o familiares de convulsiones (Ipp *et al.*, 1987; CDC, 1987).

El Comité de Seguridad de las Vacunas de los EE.UU. estuvo de acuerdo, en 1994, en que no había suficientes pruebas para llegar a la conclusión de que la vacuna antitosferinosa podía causar daño cerebral permanente (Edwards *et al.*, 1999). Además, los expertos rechazaron la presunta relación causal entre la vacuna DTP y el autismo, los espasmos infantiles, el síndrome de Reye y el síndrome de muerte súbita del recién nacido.

f) VACUNAS DTP COMBINADAS QUE CONTIENEN UN COMPONENTE ANTITOSFERINOSO ACELULAR

Incidentes adversos leves

En general, las vacunas que contienen el componente antitosferinoso acelular causan los mismos efectos adversos, pero con menos frecuencia, que las vacunas que contienen el componente antitosferinoso de células enteras. (Edwards *et al.*, 1999; CDC, 1997). Los estudios muestran que la frecuencia de las reacciones a las vacunas con el componente antitosferinoso acelular no exceden la frecuencia de las reacciones consecutivas a la inyección de la vacuna sin el componente antitosferinoso (vacunas DT o TD; Gustafsson, 1996). Los estudios revelan diferencias considerables en los niños que reciben la primera dosis (a los dos, cuatro y seis meses de edad), para todas las reacciones de leves a moderadas, excepto el vómito (véase el cuadro 4) (Mills *et al.*, 1998; Decker *et al.*, 1995; Decker & Edwards, 1996).

Cuadro 4: Porcentaje de reacciones leves a moderadas que aparecen en un plazo de 24 horas después de la administración de una dosis de DTP

Reacciones adversas	Vacunas acelulares ^{a)}		Vacunas de células enteras ^{b)}
	Intervalo	Promedio	
Enrojecimiento de 1 a 19 mm	15,1–44,0	31,4	56,3
Enrojecimiento de 20 mm o más	1,4–5,9	3,3	16,4
Tumefacción de 1 a 19 mm	7,5–28,6	20,1	38,5
Tumefacción de 20 mm o más	0,8–8,0	4,2	22,4
Dolor	1,6–13,2	6,9	40,2
Temperatura de 37,8° C a 38,3° C	16,0–29,2	20,8	44,5
Temperatura de 38,4° C y más	1,6–5,9	3,7	15,9
Irritación	12,6–24,4	17,1	41,5
Somnolencia	29,4–59,2	42,7	62,0
Pérdida del apetito	17,7–27,2	21,7	35,0
Vómito	7,4–21,6	12,6	13,7

^{a)} Trece vacunas antitosferinosas acelulares diferentes, con 1 a 4 antígenos, combinadas con toxoides diftérico y tetánico.

^{b)} Vacuna antitosferinosa de células enteras combinada con toxoides diftérico y tetánico fabricada por Lederle.

Fuente: Decker *et al.* (1995)

Incidentes adversos graves

Continúan los estudios para estimar la frecuencia de las reacciones graves y raras. A pesar de que se han presentado convulsiones, llanto persistente, temperatura de más de 40° C y episodios de hipotonía e hiporreactividad consecutivos a la inyección de las vacunas acelulares, las reacciones menores y principales se reducen en más de la mitad cuando se usa la vacuna de células enteras (Edwards *et al.*, 1999).

Varios estudios han demostrado la inocuidad de usar como reemplazo una vacuna que contenga el componente tosferinoso acelular como refuerzo para un niño que empezó el curso de vacunación con una vacuna con el componente de células enteras (Pichichero *et al.*, 1997; Halperin *et al.*, 1996; Feldman *et al.*, 1992). En particular, administrar un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna antitosferinosa acelular a los niños cuyo curso de vacunación haya empezado con la vacuna acelular produjo más reacciones locales que cuando se habían administrado antes las vacunas de células enteras. Sin embargo, aunque la frecuencia de reacciones locales y generales relacionadas con la vacuna acelular tiende a aumentar con el número de dosis administradas, son menos frecuentes que cuando se usa la vacuna de células enteras.

Referencias

American Academy of Pediatrics (1997). En: Peter G, ed. *1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 1997:394–407, 518–523, 687.

CDC (1987). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). “Pertussis immunization; family history of convulsions and use of antipyretics”. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 36:281–2.

CDC (1996) Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). “Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions”. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR–12):22–31.

CDC (1997). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). “Pertussis Vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among infants and young children”. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(RR–7):1–16.

Cherry J.D. (1996). “Historical review of pertussis and the classical vaccine”. *Journal of Infectious Diseases*, 174, supt 3:S259–S263.

Cody C.L., Baraff L.J., Cherry J.D., *et al.* (1981). “Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children”. *Pediatrics*, 68:650–60.

Decker M.M., Edwards K.M., Steinhoff M.C., *et al.* (1995). “Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions”. *Pediatrics*, 96:557–66.

Decker M.M., Edwards K.M. (1996). “The multicenter acellular pertussis trial: An overview”. *Journal of Infectious Diseases*, 174, supt 3:S270–S275.

Edsall G., Altman J.S., Gaspar A.J. (1954). “Combined tetanus–diphtheria immunization of adults: Use of small doses of diphtheria toxoid”. *American Journal of Public Health*, 44:1537–45.

Edwards K.M., Decker M.D., Mortimer Jr. E.A. (1999). “Pertussis vaccine”. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*, 3rd ed., WB Saunders Company, 1999: 293–344.

WER (1982). “Expanded Programme on Immunization. Reactions to tetanus toxoid”. *Weekly Epidemiological Record*, 57:193–4.

Farrington P., Pugh S., Colville A. *et al.* (1995). “A new method for active surveillance of adverse events from DTP and MMR vaccines”. *Lancet*, 345: 567–9.

Feldman S., Perry S., Andrew M., *et al.* (1992). "Comparison of acellular (B type) and whole-cell pertussis component diphtheria–tetanus–pertussis vaccines as the first booster immunization in 15–24 month-old children". *Journal of Pediatrics*, 121:857–61.

Gupta R.K., Relyveld E.H. (1991). "Adverse reactions after injection of absorbed diphtheria–pertussis–tetanus (DTP) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine". *Vaccine*, 9:abstract.

Gustafsson L., Hallander H.O., Olin P., *et al.* (1996). "A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine". *New England Journal of Medicine*, 334:349–55.

Halperin S.A., Eastwood B.J., Barreto L., *et al.* (1996). "Adverse reactions and antibody response to four doses of acellular or whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in the first 19 months of life". *Vaccine*, 14:767–72.

Ipp M.M. *et al.* (1987). "Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria–pertussis–tetanus toxoids-polio vaccine". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 6:721–5.

Ipp M.M., Gold R., Goldbach M., *et al.* (1989). "Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis–polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length". *Pediatrics*, 83:679–82.

Livengood J.R., Mullen J.R., White J.W., *et al.* (1989). "Family history of convulsions and use of pertussis vaccine". *Journal of Pediatrics*, 115:527–31.

Long S., Deforest A., Smith D.G., *et al.* (1990). "Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria–tetanus–pertussis vaccine in infancy". *Pediatrics*, 85:294–302.

Mark A., Carlsson R.M., Granstrom M. (1999). "Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents". *Vaccine*, 17:2067–72.

Mills E., Gold R., Thipphawong J., *et al.* (1998). "Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis–diphtheria–tetanus–inactivated poliomyelitis–*Haemophilus b* conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age". *Vaccine*, 16:576–85.

Mortimer Jr. E.A., Kharton M. (1999). "Diphtheria toxoid". En Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999: 140–157.

Myers M.G., Beckman CW, Vosdingh RA *et al.* (1982). "Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids. Reactions rate and immunogenicity in older children and adults". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248:2478–80.

National Consultative Committee on Immunization (1998). *Canadian Immunization Guide*, 5th edition, Directorate General for Health, Disease Control Laboratory, Health Canada, 1998:69, 75, 93–94.

Pichichero M.E., Deloria M.A., Rennels M.B., *et al.* (1997). “A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15 to 20 month-old children”. *Pediatrics*, 100:772–88.

Rutledge S.L., Carter O (1986). “Neurologic complications of immunizations”. *Journal of Pediatrics*, 109:917–924.

Scheifele D.W. *et al.* (1994). “Role of whole-cell pertussis vaccine in severe local reactions to the preschool (fifth) dose of diphtheria–pertussis–tetanus vaccine”. *Canadian Medical Association Journal*, 150:29–35.

Tuttle J. *et al.* (1997). “The risk of Guillain-Barré syndrome after Tetanus-toxoid-Containing Vaccines in Adults and Children in the United States”, *American Journal of Public Health*, 87:2045–8.

Vaccine Safety Committee (1991). *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines: A report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines*. Instituto de Medicina. Washington DC, National Academy Press.

Vaccine Safety Committee (1994). *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. Evidence Bearing on Causality*. Instituto de Medicina. Washington, DC, National Academy Press.

Vaccine Safety Committee (1994). *DTP vaccines and chronic nervous system dysfunction: A new analysis*. (Suplemento). Instituto de Medicina. Washington, D.C., National Academy Press.

Wassilak S.G.F., Orenstein W.A., Sutter R.W. (1999). “Tetanus toxoid”. En: Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:441–474.

5. Incidentes adversos relacionados con la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Preparado vacunal

Se han desarrollado y autorizado varias vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), como resultado de la vasta experiencia adquirida en su uso en Europa y las Américas. En todas estas vacunas se utiliza el mismo hapteno, el polirribosilribitol fosfato (PRP). Sin embargo, las vacunas difieren en el portador proteico que se usa, el tamaño del polisacárido, el tipo de vinculación y la inmunogenicidad (Ward y Zangwill, 1999). Se han empleado cuatro tipos diferentes de portador: el toxoide diftérico (PRP-D), el toxoide tetánico (PRP-T), una variante no tóxica de la toxina diftérica (HbOC) y el complejo proteínico de la membrana exterior de *Neisseria meningitidis*, subgrupo B (PRP-OMP). El tiomersal se usa como agente conservador en algunas preparaciones y se agrega coadyuvante a otras.

Incidentes adversos leves

Las reacciones localizadas son comunes tras la administración de las vacunas contra Hib. En las 24 horas que siguen a la vacunación, los vacunados pueden presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias. La recuperación casi siempre es espontánea a los dos a tres días sin más atención médica (Fritzell y Plotkin, 1992). Las reacciones generales leves, como la fiebre, después de la administración de las vacunas contra Hib son raras (2%) (Valdheim *et al.*, 1990).

Incidentes adversos graves

Los incidentes adversos graves consecutivos a la vacunación contra Hib son raros, lo que convierte a esta vacuna en una de las más seguras actualmente. En un estudio con 4 459 lactantes navajos, no se encontró ninguna diferencia en tipo y frecuencia de las reacciones adversas graves entre los vacunados con la vacuna conjugada contra Hib y los que recibieron placebo (CDC, 1991). La investigación también ha revelado la seguridad del uso de las vacunas contra Hib en las personas infectadas por el VIH (Leroy *et al.*, 1996; Dockrell *et al.*, 1998).

Anafilaxia

No se notificaron casos de anafilaxia durante los ensayos clínicos previos a la concesión de la licencia. Desde entonces, mediante la vigilancia posterior a la comercialización, se han detectado 5 casos posibles de anafilaxia (Milstien *et al.*, 1987; Stratton *et al.*, 1994). Sin embargo, no se han publicado informes de anafilaxia consecutiva a la vacunación contra Hib. Después de examinar los datos con que contaba, el Instituto de Medicina (EE.UU.) llegó a la conclusión de que no había suficientes pruebas para aceptar o rechazar la relación causal entre la vacuna contra Hib y la anafilaxia (Stratton *et al.*, 1994).

Síndrome de Guillain-Barré

No se ha realizado ningún estudio con testigos para explorar el riesgo del SGB después de la vacunación contra Hib. No se han notificado casos de SGB en ninguno de los ensayos clínicos previos a la concesión de la licencia. El Instituto de Medicina detectó siete casos de SGB consecutivos a la vacunación contra Hib, aunque a tres de las personas se les habían administrado varias vacunas y a otra, en el tiempo en que se produjo el incidente era poco creíble. Por consiguiente, el IOM llegó a la conclusión de que no había suficientes pruebas para aceptar o rechazar la relación causal entre la vacuna contra Hib y el SGB (Stratton *et al.*, 1994).

Trombocitopenia

Durante un ensayo con la vacuna conjugada contra Hib, se notificó un caso de la trombocitopenia. Sin embargo, en un estudio posterior se encontró que la vacuna no tenía ningún efecto en el recuento de plaquetas (Lepow *et al.*, 1984; Stratton *et al.*, 1994). Desde entonces, mediante la vigilancia posterior a la comercialización, se han detectado varios casos posibles de trombocitopenia después de la administración de la vacuna contra Hib (Milstien *et al.*, 1987; Stratton *et al.*, 1994). El Instituto de Medicina (EE.UU.) examinó los datos con que contaba y llegó a la conclusión de que no había suficientes pruebas para aceptar o rechazar la relación causal entre la vacuna contra Hib y la trombocitopenia (Stratton *et al.*, 1994).

Mielitis transversa

El sistema de notificación de incidentes adversos a las vacunas ha detectado en los Estados Unidos 3 casos posibles de mielitis transversa (MT) consecutivos a la administración de la vacuna contra Hib (Stratton *et al.*, 1994). Sin embargo, no se ha publicado ningún informe de MT tras la administración de la vacuna contra Hib en la literatura, ni se ha notificado ningún caso de MT en las pruebas previas a la concesión de la licencia. Por consiguiente, el Instituto de Medicina llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para aceptar o rechazar la relación causal entre la vacuna contra Hib y la MT (Stratton *et al.*, 1994).

Las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana toleraron bien la vacuna, excepto que algunas de ellas notificaron dolor leve en el sitio de la inyección (Kroon *et al.*, 1997).

Vacunas contra Hib combinadas

- **Vacuna contra Hib y DTP:** La combinación de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b y la vacuna conjugada contra difteria/tétanos/tos ferina acelular con toxoide diftérico no reveló diferencias significativas en materia de seguridad (Kovel *et al.*, 1992). Las tasas de incidentes adversos locales y generales no variaron en función del sitio de la inyección, el brazo por comparación con el muslo, o la administración simultánea o combinada de DTP (Scheifele *et al.*, 1992).
- El perfil de seguridad de la combinación HbOC–DTP es equivalente al de las vacunas administradas simultáneamente en sitios de inyección distintos. La incidencia de reacciones locales y generales es similar (Madore *et al.*, 1990; Paradiso *et al.*, 1993; Black *et al.*, 1993; CDC, 1993). Una excepción es la tumefacción después de la primera dosis, que es más común con el producto combinado Hb–OC, de 8,0%, que con los productos separados, de 4,3% (Black *et al.*, 1991). Este hallazgo no concuerda con los resultados de otros estudios.
- La administración el mismo día de la vacuna triple MMR o la vacuna DTP+OPV junto con la PRP–OMPC no elevó las tasas de fiebre o irritabilidad (Dashefsky *et al.*, 1990). Después de la administración de la vacuna PRP–T, no se observó ningún efecto colateral graves y la tasa de reacciones adversas era compatible con la correspondiente a la tasa para la administración simultánea de la vacuna contra la difteria–tétanos–tos ferina en lactantes gambienses (Mulholland *et al.*, 1994), niños franceses (Fritzell y Plotkin, 1994) y en un estudio británico con un calendario acelerado (Booy *et al.*, 1992; Begg *et al.*, 1995).
- **Hib–DTP–VPI:** La vacuna PRP–T mezclada en la misma jeringa con la vacuna de poliovirus inactivado mejorada con difteria–tétanos–tos ferina produjo la misma tasa de efectos colaterales locales y generales que en los niños que recibieron la DTP–VPI exclusivamente, con excepción de la irritabilidad y el uso del paracetamol después de la segunda dosis. Estos efectos tuvieron una frecuencia un poco más alta pero significativa en el grupo que recibió la DTP–VPI–PRP–T (Dagan *et al.*, 1994). La PRP–T se administró simultáneamente o en combinación con la PTP y la VPI a niños sanos de dos, cuatro y seis meses (Gold *et al.*, 1994). La combinación provocó más enrojecimiento (18%, frente al 11%, $p < 0.001$), sensibilidad (27%, frente al 24%) y dolor (15%, frente al 13%) locales, mientras que las tasas de reacciones generales registradas eran similares en ambos grupos.

Referencias

Begg N.T., Miller E., Fairley C.K., *et al.* (1995). "Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines given for primary immunization by separate or mixed injection". *Vaccine*, 13:1547–50.

Black S., Shinefeld H., Ray P., *et al.* (1993). "Safety of combined oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) and whole-cell diphtheria–tetanus toxoid–pertussis vaccine in infancy". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 12:981–5.

Booy R., Taylor S.A., Dobson S.R.M., *et al.* (1992). “Immunogenicity and safety of PRP-T conjugate vaccine given according to the British accelerated immunization schedule”. *Archives of Disease in Childhood*, 67:475–8.

CDC (1991). Centers for Disease Control and Prevention. “*Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older”. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(RR-1):1–7.

CDC (1993). Centers for Disease Control and Prevention. “Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b* vaccine”. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(RR-13):1–15.

Dagan R., Botujansky C., Waternberg N., *et al.* (1994). “Safety and immunogenicity in young infants of *Haemophilus b*-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis-enhanced inactivated poliovirus vaccine”. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 13:356–61.

Dashefsky B., Wald E., Guerra N., Buers C. (1990). “Safety, tolerability and immunogenicity of concurrent administration of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or oral poliovirus vaccines in 14- to 23-month-old infants”. *Pediatrics*, Sup: 682–9.

Dockrell D.H., Poland G.A., Mitchell P.S., *et al.* (1998). “Effect of *Haemophilus influenzae* type b immunization on HIV viremia in HIV-seropositive adults”. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirus*, 18:512–14.

Fritzell B., Plotkin S.A. (1992). “Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine”. *Journal of Pediatrics*, 121:355–62.

Global Programme for Vaccines and Immunization (GPV) (1998). The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 73:64–8.

Gold R., Scheifele D., Barreto L., *et al.* (1994). “Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at two, four and six months of age”. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 133:348–55.

Kovel A., Wald E.R., Guerra N., Serdy C., Meschievitz C.K. (1992). “Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and *Haemophilus b* conjugate vaccines given in combination or at separate injection sites”. *Journal of Pediatrics*, 120:84–7.

Kroon F.P., van Dissel J.T., Rijkers G.T., Labadie J., van Furth R. (1997). "Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b vaccine in relation to the number of CD4 + T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus". *Clinical Infectious Diseases*, 25:600–6.

Lepow M.L., Samuelson J.S., Gordon L.K. (1984). "Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in adults". *Journal of Infectious Diseases*, 150:402–6.

Leroy V., Ladner J., Nsengumuremyi F., *et al.* (1996). "Safety of *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine in children born to HIV-1 infected mothers: Kigali (Rwanda), 1992–1994". *Vaccine*, 14:177–8.

Madore D.V., Johnson C.L., Phipps D.C., *et al.* (1990). "Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-CRM conjugate vaccine in infants aged 15 to 23 months". *Pediatrics*, 86:527–34.

Milstien J.B., Gross T.P., Kuritsky J.N. (1987). "Adverse reactions reported following receipt of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: an analysis after 1 year of marketing". *Pediatrics*, 80(2):270–4.

Mulholland E.K., Byass P., Campbell H., *et al.* (1994). "The immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in Gambian children". *Annals of Tropical Pediatrics*, 14:183–8.

Paradiso P.R., Hogerman D.A., Madore D.V., *et al.* (1993). "Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in young infants". *Pediatrics*, 92:827–32.

Scheifele D., Bjornson G., Barreto L., Meekison W., Guasparini R. (1992). "Controlled trial of *Haemophilus influenzae* type b diphtheria, tetanus and pertussis vaccines, in 18-month-old children, including comparison of arm versus thigh injection". *Vaccine*, 10:455–60.

Stratton K.R., Howe C.J., Johnston R.B., Jr., eds. (1994). *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington, DC, National Academy Press.

Valdheim C.M., Greenberg D.P., Marcy S.M., *et al.* (1990). "Safety evaluation of PRP-D *Haemophilus influenzae* type b conjugate in children immunized at 18 months of age and older: Follow-up study of 30 000 children". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 9:555–61.

Ward J.I., Zangwill K.M. (1999). "*Haemophilus influenzae* vaccines". En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:183–221.

6. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la hepatitis A

Las vacunas

La vacuna inactivada contra la hepatitis A se prepara a partir de un virus adaptado en cultivo de células, purificado a partir de lisados celulares por ultrafiltración y cromatografía en gel por exclusión u otros métodos, inactivada con formalina, absorbida a un coadyuvante de hidróxido de aluminio, y preparada con el agente conservador 2-fenoxietanol o sin él. El contenido de antígeno de una vacuna se determina mediante la reactividad en un inmunoensayo cuantitativo para el antígeno del VHA y la potencia final de la vacuna (por dosis) se expresa en unidades (El.U.) del ensayo de inmunosorbente ligado a enzima (ELISA). El título varía de 360 El.U para los niños a 1 440 El.U para los adultos. El contenido de antígeno de otras vacunas se expresa en unidades (U) de antígeno de la hepatitis A (CDC, 1996) y varía de 25 a 160 unidades de antígeno. Se están desarrollando varias vacunas contra la hepatitis A vivas atenuadas y dos se han autorizado en China, pero hacen falta más ensayos controlados con vacunas atenuadas para evaluar mejor la seguridad y la eficacia (WHO, 1995).

Incidentes adversos leves

Los datos sobre los incidentes adversos se obtienen de los estudios clínicos previos a la concesión de la licencia. Ningún incidente adverso grave se ha atribuido definitivamente a la vacuna contra la hepatitis A.

En los adultos, los efectos colaterales, que aparecen a los 3 días posteriores a la aplicación de una dosis de 1 440 El.U, que se notificaron con más frecuencia fueron (CDC, 1996):

- Dolor en el sitio de la inyección (56%).
- Cefalea (14%).
- Malestar general (7%).

En los estudios clínicos en niños, los efectos colaterales notificados con más frecuencia fueron:

- Dolor en el sitio de la inyección (15%).
- Problemas con la alimentación (8%).
- Cefalea (4%).
- Induración en el sitio de la inyección (4%).

Según Balcarek *et al.* (1995), las reacciones locales menores (eritema, induración, dolor) en el 29,8% de los preescolares inmunizados con 360 El.U. se presentaron en la mayor parte de los casos después de la primera dosis. Los padres del 47% de los niños notificaron efectos colaterales generales menores con recuperación espontánea: fiebre, malestar general, anorexia y cefalea. Los incidentes adversos objetivos se normalizaron en un plazo de 48 horas.

Ninguna de las 9 200 personas que han recibido la otra vacuna han notificado incidentes adversos graves. En los adultos, los efectos colaterales más frecuentes que ocurrieron en los 5 días siguientes a la vacunación eran: sensibilidad (53%), dolor (51%) y calor (17,3%) en el sitio de la inyección (53%), y cefalea (16,1%). En los niños, los efectos colaterales más comunes notificados eran: dolor, (19%), y sensibilidad (17%) y calor (9%) en el sitio de inyección (CDC, 1996).

Las reacciones generales, que son fatiga, fiebre, diarrea y vómito, se presentan en menos del 5% de las personas vacunadas (Feinstone *et al.*, 1999).

No se ha establecido la seguridad de la vacuna contra la hepatitis A durante el embarazo. Ya que la vacuna se prepara con el virus inactivado, el riesgo al feto en desarrollo probablemente sea insignificante. Sin embargo, no se debe administrar esta vacuna a las mujeres embarazadas a menos que haya un riesgo definitivo de infección. La inocuidad de la vacuna contra la hepatitis A en pacientes con enfermedad hepática crónica se ha evaluado mediante una encuesta en cinco centros, con un grupo testigo de personas sanas. La gravedad de los síntomas se clasificó en general como leve a moderada y la recuperación de los síntomas en conjunto fue espontánea (Keefe *et al.*, 1998).

Reacciones adversas graves

Los incidentes adversos graves notificados después de la concesión de la licencia a los fabricantes de las vacunas, al margen de la causa, han sido anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía del plexo braquial, mielitis transversa, esclerosis múltiple y eritema multiforme. La mayor parte de estos incidentes han ocurrido en adultos y aproximadamente una tercera parte han ocurrido en personas que recibieron otras vacunas simultáneamente. Con respecto a los incidentes adversos graves de los cuales se cuenta con los datos de incidencia basal (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré y la neuropatía del plexo braquial) las tasas para las personas vacunadas no son más altas que las previstas para la población no vacunada.

Se ha descrito un caso de vasculitis leucocitoclástica consecutiva a la vacunación, con recuperación sin tratamiento (Cone *et al.*, 1996).

No se notificó ningún incidente adverso grave en aproximadamente 40 000 niños a los que se les administró una dosis de 360 El.U. de la vacuna contra la hepatitis A en un estudio de eficacia protectora (Innis *et al.*, 1994; Sandman *et al.*, 1995).

Vacunas combinadas

Cuando las vacunas contra la hepatitis A y B se administran en forma combinada, la incidencia de incidentes adversos ha sido en general similar a la correspondiente a la de la vacuna contra la hepatitis B.

Referencias

Balcarek K.B., Bagley M.R., Pass R.F., Schiff E.R., Krause D.S. (1995). [“Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children”. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Suppl 1): S70–2.

CDC (1996). Centers for Disease Control and Prevention. “Prevention of hepatitis A through active or passive immunization”. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR–15):1–30.

Cone L., Sneider R., Nazemi R., Dietrich E.J. (1996). “Vasculitis related to hepatitis A vaccination”. Brief report. *Clinical Infectious Diseases*, 22:596.

Feinstone S.M., Gust I.D. (1999). “Hepatitis A vaccine”. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:650–671.

Innis B.L., Snitbhan R., Kunasol P. *et al.* (1994). “Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine”. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271:28–34.

Keeffe E.B., Iwarson S., McMahon B.J, *et al.* (1998). “Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease”. *Hepatology*, 27:881–6.

National consultative committee on immunization (1998). *Canadian Immunization Guide*, 5th edition, Directorate General for Health, Disease Control Laboratory, Health Canada, 1998:69, 75, 93–94.

Sandman L., Davidson M., Krugman S. (1995). “Inactivated hepatitis A vaccine: A safety and immunogenicity study in health professionals”. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Supl 1):S50–2.

WHO (1995). “Memorandum from a WHO meeting: Public health control of hepatitis A”. *Bulletin of the World Health Organization*, 73:15–20

7. Incidentes adversos relacionados con la vacuna contra la hepatitis B

Preparado vacunal

Las vacunas contra la hepatitis B (HBV) están compuestas de preparados sumamente purificados del antígeno “s” de la hepatitis B (HBsAg). Se trata de una glucoproteína que es un componente de la envoltura exterior del virus de la hepatitis B y también se encuentra como esferas y tubos de 22 nm en el suero de las personas con infección aguda y crónica. Las vacunas se preparan cultivando los HBsAg del plasma de las personas con infección crónica (vacuna obtenida en plasma) o insertando plásmidos que contengan el gen del virus en levadura o células de mamíferos (vacuna de ADN recombinante). Un coadyuvante, fosfato o hidróxido de aluminio, se agrega a las vacunas, que a veces se preservan con tiomersal. La concentración de HBsAg varía de 2,5 a 40 µg por dosis, según el fabricante y la población destinataria (CDC, 1996; Mahoney *et al.*, 1999). Más de 500 000 000 de personas han sido inmunizadas en el mundo desde el comienzo de los programas universales, con una vacuna muy eficaz que se considera sumamente segura.

Reacciones adversas leves

En general, hay reacciones mínimas, como el dolor local, la mialgia y la fiebre transitoria, principalmente dentro de un plazo de 24 horas. Los niños tienen menos reacciones adversas que los adultos (<10%, frente al 30%). En resumen (Zajac, 1986; Andre, 1989; Stevens, 1987; Szmuness, 1980; Francis 1982), los incidentes adversos leves ocurren con una frecuencia aproximada de:

Temperatura de más de 37,7° C	1–6%
Dolor	3–29%
Eritema	3%
Tumefacción	3%
Cefalea	3%

En varios estudios se comparan las reacciones después de diferentes vacunas (Greenberg, 1996), diferentes concentraciones de la misma vacuna (Pooverawan, 1993; Tan 1990), diferentes calendarios (Goldfard, 1994; Giammanco, 1998), o se describen las reacciones a una única vacuna (Soulie, 1991; McMahan, 1992; Leroux-Roels, 1997) o a un sistema coadyuvante nuevo (Thoelen, 1998) sin grupo testigo tratado con placebo. Todos informan sobre las reacciones leves locales y generales, pasadas menos de 48 horas. En los estudios controlados con placebo, estos efectos colaterales no se notificaron con más frecuencia en las personas vacunadas que en las que recibieron placebo.

Incidentes adversos graves

Reacciones anafiláticas

La incidencia de anafilaxia estimada en las personas vacunadas es de 1 por 60 000 dosis de vacuna distribuida. No se ha notificado ninguna reacción anafiláctica grave, peligrosa o mortal. Está contraindicado administrar más vacunas contra la hepatitis B a las personas con antecedentes de anafilaxia a una dosis anterior (CDC, 1996).

Síndrome de Guillain-Barré

Es posible que exista una relación entre el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la administración de la primera dosis de la vacuna obtenida en plasma en los EE.UU. (CDC, 1991). En 1991, el síndrome de Guillain-Barré se notificó a una tasa muy baja (0,5 por 100 000 personas vacunadas), sin defunciones de ninguno de los casos de adultos notificados. Unos 2 500 000 adultos recibieron una o más dosis de la vacuna recombinante durante el período 1986–1990. Los datos disponibles no indican ninguna relación comprobable entre la recepción de la vacuna recombinante o la obtenida en plasma y el SGB.

Hay al menos tres incidentes adversos polémicos relacionados con las vacunas contra la hepatitis B: la diabetes, las enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, la esclerosis múltiple) y el síndrome de fatiga crónica (Mahoney *et al.*, 1999). Establecer una relación causal entre estos incidentes adversos y la vacuna contra la hepatitis B es difícil: estos fenómenos son raros, aparecen sin que se haya administrado la vacuna contra la hepatitis B y tienen su incidencia máxima en los grupos de más edad, que no recibieron vacuna contra la hepatitis B como parte de la inmunización ordinaria de la infancia. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) realizó recientemente un examen de las notificaciones de casos en el sistema de notificación de incidentes adversos a las vacunas, para 1991 a 1994, y llegó a la conclusión de que no había ningún incidente adverso inesperado en los recién nacidos a la vacuna contra la hepatitis B administrada a lactantes. Esta conclusión surgió a pesar de que se administraron al menos 12 000 000 de dosis de la vacuna en estos grupos de edad (Mahoney *et al.*, 1999).

Trastornos desmielinizantes

En unos cuantos artículos se mencionan casos de trastornos desmielinizantes aislados consecutivos a la vacunación contra la hepatitis B (Shaw, 1988; Herroelen, 1991; Mahassin, 1993; Trevisani 1993; Nadler, 1993; Tartaglino, 1995). En Francia, con el paso de los años hasta 1999, la prensa y los programas de televisión populares plantaron la inquietud de que la vacunación contra la hepatitis B podía estar vinculada a casos nuevos o a la agudización de casos de esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes.

La OMS publicó un documento de posición en el que se señalaba la “falta de pruebas de que la vacuna contra la hepatitis B causa esclerosis múltiple” (Wkly Epidem Rec, 1997). Comparada con la tasa basal de la esclerosis múltiple en Francia, que es de 1 a 3 casos por 100 000 personas, la tasa de notificación de enfermedades desmielinizantes en relación temporal con la vacunación contra la hepatitis B fue de 0,6 por 100 000 durante el periodo de diciembre de 1994 a diciembre de 1996. Las observaciones en otros países muestran modelos similares a los observados en Francia: 0,1 a 0,8 casos de trastornos desmielinizantes por 100 000 vacunados (Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Estados Unidos, India y Reino Unido).

Una encuesta nacional de farmacovigilancia comenzó en Francia en 1994, después del informe del Organismo Nacional para los Medicamentos sobre varios trastornos neurológicos que sugerían esclerosis múltiple después de la vacunación contra la hepatitis. Se han realizado tres estudios en adultos, dos en pabellones de neurología en Francia, y el tercero con la “Base de Datos de Investigación por Médicos Generales” del Ministerio de Salud del Reino Unido. En ninguno de los tres estudios se halló un aumento estadísticamente significativo del riesgo del primer episodio de desmielinización del sistema nervioso central después de la vacunación. La relación posible se está explorando en otros estudios. Ningún incidente adverso de este tipo se ha notificado hasta el presente en lactantes (Levy-Bruhl *et al.*, 1999).

Las actividades de la Junta para la Prevención del Virus de la Hepatitis se incorporan a las del Centro Colaborativo de la OMS para la Prevención y el Control de la Hepatitis en la Universidad de Amberes, Bélgica. Una reunión de la Junta, que se celebró en septiembre de 1998, llegó a las siguientes conclusiones: “los datos con que se cuenta, aunque limitados, no demostraron una relación causal entre la vacunación contra la hepatitis B y los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple”. Por consiguiente, el grupo apoyó las recomendaciones de la OMS de que los países tengan programas universales de vacunación de lactantes y adolescentes y que sigan vacunando a los adultos cuando el riesgo de contraer la hepatitis B sea más alto, según convenga (Hall *et al.*, 1999; Halsey *et al.*, 1999).

Síndrome de fatiga crónica

En Canadá, durante 1993–1994 también corría el rumor de que la vacuna contra la hepatitis B causaba el síndrome de fatiga crónica (Delage, 1993). No obstante, no ha habido jamás datos epidemiológicos que hayan confirmado esta hipótesis (Asociación Canadiense de Medicina, 1993).

Caída del cabello

Se ha notificado la caída del cabello después de la vacunación ordinaria, especialmente contra la hepatitis B (Wise *et al.*, 1997). La caída del cabello es un incidente común; posiblemente resulte sumamente difícil confirmar una relación causal con la administración de la vacuna contra la hepatitis B.

Diabetes

Se alega que la administración de las vacunas, incluida la vacuna contra la hepatitis B, puede causar diabetes tipo I (juvenil o diabetes mellitus dependiente de la insulina, DMDI) en ratas (Classen, 1996) y niños (Classen, 1997). El consenso de los profesionales es que no existe ningún vínculo (Karvonene 1999; Jefferson, 1998). En Finlandia, la eliminación de la parotiditis mediante la vacunación ha coincidido con una disminución de la DMDI (Hyoty, 1993). Los estudios en Suecia no lograron encontrar un aumento de la diabetes después de dejar de administrar la BCG (Dahlquist, 1995) o la vacuna antitosferinosa (Heijbel, 1997). Estudios y resultados similares se han documentado en Suecia (Blom, 1991) y Canadá (Parent, 1997). En los Estados Unidos, un panel de expertos llevó a cabo un examen del conjunto de pruebas obtenidas hasta la fecha, en el que tampoco se encontró ninguna relación (Institute, 1999).

Referencias

Andre F.E. (1989). "Summary on safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine". *American Journal of Medicine*, 87 (suppl 3A): 39-45.

Blom L., Nyström L., Dahlquist G. (1991). "The Swedish diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood". *Diabetologia*, 34:176-81.

Canadian Communicable Diseases Report (1993). "Report on the working group on the possible relationship between hepatitis B vaccination and the chronic fatigue syndrome". *Canadian Communicable Diseases Report*, 19:25-8.

CDC (1991). Centers for Diseases Control and Prevention. "Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination". Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(RR-13)1-25.

CDC (1996). Centers for Diseases Control and Prevention. "Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 455 (RR-12):1-35.

Classen J.B. (1996). "The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents". *Autoimmunity*, 24:137-145.

Classen D.C., Classen J.B. (1997). "The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus". *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 6:449-454.

Dahlquist G., Gothefors L. (1995). "The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG vaccination". *Diabetologia*, 38:873-4.

Delage G., Salit I, Pennie R., Alary M., Duval B., Ward B. (1993). "The possible relation between hepatitis B vaccination and chronic fatigue syndrome". *Union medicale du Canada*, 122:278–9.

Francis D.P., Hadler S.C., Thompson S.E., *et al.* (1982). "The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control and Prevention multi-center efficacy trial among homosexual men". *Annals of Internal Medicine*, 97:362–6.

Giammanco G., Moiraghi A., Zotti C., *et al.* (1998). "Safety and immunogenicity of a combined diphtheria–tetanus–acellular pertussis–hepatitis B vaccine administered according to two different primary vaccination schedules". *Vaccine*, 16:722–726.

Goldfarb J., Baley J., Vanderbrug Medendorp S. *et al.* (1994). "Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix-B hepatitis B vaccine in neonates". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 13:18–22.

Greenberg D.P., Vadheim C.M., Wong V.K. *et al.* (1996). "Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis vaccines given to infants at two, four and six months of age". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 15:590–6.

Hall A., Kane M., Roure C., Meheus A. (1999). "Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine?" Meeting report. *Vaccine*, 17:2473–5.

Halsey N.A., Duclos P., Van Damme P., Margolis H. (1999). "On behalf of the Viral Hepatitis Prevention Board. Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18:23–4.

Heijbel H., Chen R.T., Dahlquist G. (1997). "Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization". *Diabetes Care*, 20:173–5.

Herroelen L., de Keyser J., Ebinger G. (1991). "Central nervous system demyelination after immunization with recombinant hepatitis B vaccine". *Lancet*, 338:1174–5.

Hyoty H., Hiltunene A., Leinikki P., *et al.* (1993). "Decline of mumps antibodies in type I (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type I diabetes after the introduction of measles–mumps–rubella (MMR) vaccine in Finland". *Diabetologia*, 36:1303–8.

Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel (1999). "Childhood immunization and type I diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18:217–22.

Jefferson T., Demicheli V. (1998). "No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus". *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52:674–5.

Karvonen M., Cepaitis Z., Tuomilehto J. (1999). "Association between type 1 diabetes and haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study". *British Medical Journal*, 318:1169–72.

Leroux-Roels G., Desombere I., de Tollenaere G. *et al.* (1997). "Hepatitis B vaccine containing surface antigen and selected preS1 and preS2 sequences. 1. Safety and immunogenicity in young, healthy adults". *Vaccine*, 15:1724-31.

Levy-Bruhl D., Rebiere I., Desenclos J.C., Drucker J. (1999). "Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B". *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, 9:33-5.

Mahassin F., Algayres J.P., Valmary J. *et al.* (1993). "Myélite aiguë après vaccination contre l'hépatite B". *Presse Medicale*, 22:1997-8.

Mahoney F.J., Kane M. (1999). "Hepatitis B Vaccine". En: Plotkin S & Orenstein W, eds. *Vaccines*. Filadelfia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 1999:158-182.

McMahon B.J., Helminiak C., Wainwright R.B. *et al.* (1992). "Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons". *American Journal of Medicine*, 92:254-6.

Nadler J.P. (1993). "Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination". *Clinical Infectious Diseases*, 17:929-8.

Parent M., Fritschi L., Siemiatycki J., Colle E., Menzies R. (1997). "BCG vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada". *Diabetes Care*, 20:767-72.

Poovorawan Y., Pongpunlert W., Theamboonlers A. *et al.* (1993). "Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 µg and 10 µg doses of hepatitis B vaccine in adolescents". *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 24:255-9.

Shaw F.E. Jr, Graham D.J., Guess H.A., *et al.* (1988). "Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis vaccination: experience of the first three years". *American Journal of Epidemiology*, 127:337-52.

Soulie J.C., Devillier P., Santarelli J., *et al.* (1991). "Immunogenicity and safety in newborns of a new recombinant hepatitis B vaccine-containing the S and pre-S2 antigens". *Vaccine*, 9:545-8.

Stevens C.E., Taylor P.E., Tong M.J., *et al.* (1987). "Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B transmission". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 257:2612-6.

Szmunes W., Stevens C.E., Harley E.J., *et al.* (1980). "Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States". *New England Journal of Medicine*, 303:833-41.

Tan K.L., Oon C.J., Goh K.T., Wong L.Y., Chan S.H. (1990). "Immunogenicity and safety of low doses of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine". *Acta Paediatrica Scandinavica*, 79:593-8.

Tartaglino L.M., Heiman-Patterson T., Friedman D.P., Flanders A.E. (1995). "MR Imaging in a case of postvaccination myelitis". *American Society of Neuroradiology*, 16:581-2.

Thoelen S., Van Damme P., Mathei C. *et al.* (1998). "Safety and immunogenicity of a hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system". *Vaccine*, 16:708-14.

Trevisani F., Gattinara G.C., Caraceni P. *et al.* (1993). "Transverse myelitis following hepatitis B vaccination". *Journal of Hepatology*, 19:317-8.

Wise R.P., Kiminyo K.P., Salive M.E. (1997). "Hair loss after routine immunizations". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278:1176-8.

Zajac B.A., West D.J., McAleer W.J., Scolnick E.M. (1986). "Overview of the clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA". *Journal of Infection*, 13 (suppl A): 39-45.

Weekly Epidemiological Record (1997). "Expanded Programme on Immunization: Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis". *Weekly Epidemiological Record*, 72:149-52

8. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la influenza

Preparado vacunal

La vacuna se hace de virus altamente purificados, cultivados en huevo, que se han inactivado. Existen preparaciones a base de virus entero, subvirión y antígeno superficial purificado (virus partido). La preparación a partir de virus partidos contiene virus que han sido tratados con un solvente orgánico para extraer las glucoproteínas superficiales y, por consiguiente, reducir la reactogenicidad de la vacuna, o la capacidad de reducir los efectos colaterales.

La vacuna contra la influenza contiene 15 µg de cada antígeno por dosis de 0,5 ml de las tres cepas del virus (generalmente dos tipo A y una tipo B) que tienen probabilidad de circular durante la siguiente temporada de influenza (CDC, 1999). En febrero de cada año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda las cepas del virus que se pretende incluir en la producción de las vacunas durante el siguiente invierno en el Hemisferio Norte. En septiembre se hace una segunda recomendación en relación con las vacunas que se pretende usar durante el invierno en el Hemisferio Sur (WER, 1999). Estas recomendaciones se basan en la información recogida de más de 100 laboratorios en todo el mundo que se encargan de la vigilancia de la influenza.

Todas las vacunas son equivalentes en su composición y se producen con métodos similares. En la producción se pueden usar antibióticos como la neomicina o la gentamicina junto con el bisulfito de sodio. Los fabricantes usan tiomersal como agente conservador y alguna gelatina como agente estabilizador. Además, las vacunas contienen bajos niveles residuales de proteínas de huevo.

Incidentes adversos leves

En general, las personas vacunadas toleran bien la vacunas contra la influenza. Estas vacunas se inactivan, lo que significa que contienen sólo los virus no infecciosos que se ha comprobado que no pueden causar la enfermedad. Las enfermedades respiratorias consecuentes a la vacunación, por ende, representan enfermedades coincidentes que no están relacionadas con la vacuna contra la influenza (CDC, 1999). El análisis por sexo de 14 estudios ha revelado que las mujeres (jóvenes y ancianas) notifican significativamente más reacciones locales (Beyer, 1996).

Reacciones locales

En los estudios ciegos con testigos tratados con placebo, el efecto colateral más frecuente de la vacunación es el dolor en el sitio de inyección (10–64% de los pacientes); que dura hasta dos días después de la administración de la vacuna contra la influenza (Govaert *et al.* 1993; Margolis *et al.*, 1990; Nichol *et al.* 1996). En las 24 horas que siguen a la vacunación, los vacunados pueden presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias. En casi todos los casos, hay una recuperación espontánea dentro de los dos a tres días y no se requiere atención médica adicional alguna.

Reacciones generales

Es posible que también aparezcan reacciones generales leves. La fiebre, el malestar y el dolor muscular general pueden afectar a las personas que no hayan estado expuestas antes a los antígenos de la vacuna (por ejemplo, los niños) (Barry *et al.*, 1976). Estas reacciones se presentan dentro de las seis a doce horas de la vacunación y suelen persistir de uno a dos días (CDC, 1999).

La frecuencia de las reacciones febriles a la vacuna de virus entero en los lactantes es excesiva, del 8 al 50%. Un régimen de dos dosis o el uso de la vacuna de virus partido supera este problema (Gross, 1977).

Incidentes adversos graves

Anafilaxia

Es raro que ocurran reacciones inmediatas, probablemente alérgicas (por ejemplo, urticaria, edema angioneurótico, asma alérgica y anafilaxia general), después de la administración de la vacuna contra la influenza (Bierman *et al.*, 1997). En general, se considera que estas reacciones son resultado de la hipersensibilidad al contenido residual de la proteína del huevo en la vacuna. Sin embargo, en un estudio se administró con seguridad la vacuna que contiene diversas dosis pequeñas de proteína de huevo a individuos alérgicos al huevo (James *et al.*, 1998; Murphy *et al.*, 1985). La mayor parte de las personas alérgicas al huevo puede ser vacunadas con seguridad, aunque la vacunación de un individuo con antecedentes indiscutibles de alergia al huevo debe abordarse con cuidado. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Aunque la exposición a las vacunas que contienen tiomersal puede conducir a la inducción de la hipersensibilidad, la mayoría de los pacientes no presentan estas reacciones cuando esa sustancia se administra como componente de la vacuna.

Cuando se notifica la hipersensibilidad al tiomersal, generalmente, consiste en reacciones locales de hipersensibilidad retardada. Las vacunas que contienen tiomersal, como la vacuna contra la influenza, se deberían evitar durante el embarazo, puesto que teóricamente ponen en riesgo el cerebro del feto.

Síndrome de Guillain-Barré

La vacuna contra la influenza porcina de 1976 se relacionó con un riesgo más alto de SGB (Hurwitz *et al.*, 1981). En los vacunados, la tasa de SGB superó la tasa basal apenas en menos de 10 casos por 1 000 000 de vacunados (CDC, 1998).

El riesgo de SGB relacionado con administraciones posteriores de las vacunas contra la influenza (preparadas de diferentes cepas del virus) es menos evidente. Es difícil detectar un aumento pequeño del riesgo para una enfermedad rara, como el SGB. La tasa de incidencia anual del SGB es de aproximadamente de 10 a 20 casos por 1 000 000 de adultos (CDC, 1998). En cuatro temporadas de influenza estudiadas entre 1977 y 1991, el riesgo relativo del SGB consecutivo a la vacunación contra la influenza no fue estadísticamente significativo en ninguno de los estudios (Kaplan *et al.*, 1982; Hurwitz *et al.*, 1981). Sin embargo, había un riesgo excesivo pequeño de SGB en los vacunados de 18 a 64 años en la temporada de vacunación 1990–1991 en los Estados Unidos (CDC, 1993). En un estudio reciente se encontró un riesgo general elevado para el SGB de 1,7 en las seis semanas siguientes a la vacunación contra la influenza durante las temporadas 1992–1993 y 1993–1994 (Lasky *et al.*, 1998). Este riesgo representó un exceso de uno a dos casos por 1 000 000 de personas vacunadas (Lasky *et al.*, 1998). Aunque el SGB es un efecto colateral verdadero de la vacuna contra la influenza, el riesgo estimado de uno a dos casos por 1 000 000 de vacunados es menor que el riesgo de contraer influenza grave (Lasky *et al.*, 1998). La vacuna contra la influenza no predispone al síndrome de Reye.

Secuelas raras

Rara vez, las siguientes reacciones se han relacionado temporalmente con la vacunación: vasculitis (Mader, 1993), uveítis (Blanche, 1994) y delirio (Boutros, 1993), neuritis óptica, neuritis del plexo braquial y parálisis craneal. No se ha demostrado la relación causal.

Asma

Se ha manifestado inquietud acerca de que la vacuna exacerbe el asma. Esto no se ha comprobado, aunque estudios recientes (Park, 1998; Nicholson, 1998; Reid, 1998) han sugerido que quizá haya un riesgo pequeño.

Administración simultánea de otras vacunas, incluidas las vacunas de la niñez

Los grupos destinatarios de las vacunas contra la influenza y el neumococo se superponen considerablemente. Cuando las personas en alto riesgo no hayan recibido anteriormente la vacuna antineumocócica, los proveedores de asistencia sanitaria deberán considerar la posibilidad de ser firmes en cuanto a administrar las vacunas antineumocócica y contra la influenza simultáneamente. Ambas vacunas se pueden administrar al mismo tiempo en diferentes sitios sin aumentar los efectos colaterales (Grilli *et al.*, 1997; Fletcher *et al.*, 1997). Sin embargo, la vacuna contra la influenza se administra cada año, mientras que la vacuna antineumocócica una sola vez.

Los niños en alto riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza pueden recibir esta vacuna al mismo tiempo que otras vacunas ordinarias, como la antitosferinosa, usando, en lo posible, la DtaP, que se asocia con menos frecuencia con la fiebre.

Referencias

Barry D.W., Mayner R.E., Staton E., *et al.* (1976). "Comparative trial of influenza vaccines. I. Immunogenicity of whole virus and split product vaccines in man". *American Journal of Epidemiology*, 104:34–36.

Barry D.W., Mayner R.E., Hochstein H.D., *et al.* (1976). "Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults". *American Journal of Epidemiology*, 104:47–59.

Bierman C.W., Shapiro G.G., Pierson W.E., *et al.* (1997). "Safety of influenza vaccine in allergic children". *Journal of Infectious Diseases*, 136:S652–S655.

Beyer W.E.P., Palache A.M., Kerstens R., Masurel N. (1996). "Gender differences in local and systemic reactions of inactivated influenza vaccine, established by a meta-analysis of fourteen independent studies". *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15:65–70.

Blanche P., Decrette C., Sicard D. (1994). "Development of uveitis following vaccination for influenza". *Clinical Infectious Diseases*, 19:979.

Boutros N., Keck B.P. (1993). "Delirium following influenza vaccination". *American Journal of Psychiatry*, 150:1899.

CDC (1993). "Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Part 1, vaccines". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(RR-6):1–14.

CDC (1998). Centers for Disease Control and Prevention. "Prevention and control of influenza". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47(No.RR-6): 1–26.

Centers for Disease Control and Prevention. "Prevention and control of influenza". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999, 48(No. RR-4): 1–28.

Fletcher T.J., Tunnicliffe W.S., Hammond K., Roberts K., Ayres J.G. (1997). "Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccines in patients with chronic respiratory disease". *British Medical Journal*, 314:1663–5.

Govaert M.E., Dinant G.J., Aretz K., Masurel N., Sprenger M.J.W., Knottnerus J.A. (1993). "Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomized double blind placebo controlled trial". *British Medical Journal*, 307:988–90.

Gross P.A., Ennis F.A., Gaerlan P.F., *et al.* (1977). "A controlled double blind comparison of reactogenicity, immunogenicity, and protective efficacy of whole virus and split-product influenza vaccines in children". *Journal of Infectious Diseases*, 136:623–32.

Grilli G., Fuiano L., Biasio L.R., *et al.* (1997). "Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in the elderly individuals". *European Journal of Epidemiology*, 13:287–91.

Hurwitz E.S., Schonberger L.B., Nelson D.B., Holman R.C. (1981). "Guillain-Barré syndrome and the 1978–1979 influenza vaccine". *New England Journal of Medicine*, 304:1557–61.

James J.M., Zeiger R.S., Lester M.R., *et al.* (1985). "Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy". *Journal of Pediatrics*, 106:931–3.

Kaplan J.F., Katona P., Hurwitz E.S., Schonberger L.B. (1982). "Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248: 698–700.

Kilbourne E.D., Arden N.H. (1999). "Inactivated Influenza Vaccines". En: Plotkin SA & Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999:531–552.

Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., *et al.* (1998). "The Guillain-Barré Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines". *New England Journal of Medicine*, 339(25): 1797–802.

Mader R., Narendran A., Lewtas J., *et al.* (1993). "Systemic vasculitis following influenza vaccination—report of 3 cases and literature review". *Journal of Rheumatology*, 20:1429–31.

Margolis K.L., Nichol K.L., Poland G.A., Pluhar R.E. (1990). "Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264:1139–41.

Murphy K.R., Strunk R.C. (1985). "Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children sensitive to egg proteins". *Journal of Pediatrics*, 106:931–933.

Nichol K.L., Margolis K.L., Lind A., *et al.* (1996). "Side-effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial". *Archives of Internal Medicine*, 156:1546–50.

Nicholson K.G., Nguyen-Van-Tam J.S., Ahmed A.H., *et al.* (1998). "Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma". *Lancet*, 351:326–31.

Park C.L., Frank A. (1998). "Does influenza vaccination exacerbate asthma?" *Drug Safety*, 19:83–8.

WER (1999). "Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1991–2000 season". *Weekly Epidemiological Record*, 74:57–61.

Reid D.W., Bromly C.L., Stenton S.C., Hendrick D.J., Bourke S.J. (1998). "A double-blind placebo-controlled study of the effect of influenza vaccination on airway responsiveness in asthma". *Respiratory Medicine*, 92:1010–1.

9. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la encefalitis japonesa

Las vacunas

Actualmente se producen y se emplean a escala mundial tres tipos de vacuna contra la encefalitis japonesa (EJ):

La *vacuna inactivada obtenida de cerebro de ratón* se produce en varios países asiáticos: China – provincia de Taiwán, India, Japón, Corea, Tailandia y Vietnam (WHO, 1994). Se inactiva mediante formaldehído y contiene gelatina estabilizadora y tiomersal como agente conservador.

Vacuna inactivada obtenida en cultivo celular: las células primarias de riñón de hámster se usan en China y es posible que se amplíe su uso en un futuro próximo.

La *vacuna viva atenuada obtenida en cultivo celular SA14-14-2* se obtiene de una cepa estable neuroatenuada del virus de EJ preparado en China.

Incidentes adversos leves

Vacuna inactivada obtenida de cerebro de ratón

Se presentan reacciones locales, como sensibilidad y tumefacción, en cerca del 20% de las personas vacunadas. Un porcentaje similar puede presentar síntomas generales leves. Se han notificado cefalea, fiebre baja, mialgia, malestar general y síntomas digestivos en el 10 al 30% de los vacunados (Poland *et al.*, 1990, WHO, 1998).

Vacuna inactivada obtenida en cultivo celular

Se observan reacciones locales, como tumefacción en el sitio de la inyección, en cerca del 4% de las personas vacunadas, y menos del 1% de las personas vacunadas han notificado síntomas generales leves, como cefalea y mareo.

Vacuna viva atenuada obtenida en cultivo celular

La vigilancia clínica de los sujetos inmunizados experimentalmente ha documentado la ausencia de síntomas locales o generales. En un estudio de 867 niños en los que se vigiló la fiebre durante un período de 21 días consecutivos a la vacunación, se registró una temperatura por encima del 37,6° C en menos del 0,5% de los niños vacunados (Yu *et al.*, 1988).

Incidentes adversos graves

Vacuna inactivada obtenida de cerebro de ratón

En el proceso de fabricación se purifica la suspensión de cerebros de ratones infectados ampliamente, y el contenido proteico básico de la mielina se controla a menos de 2 ng por ml. En los estudios japoneses de 1955–1966 no se observaron complicaciones neurológicas relacionadas con la vacuna con más frecuencia en los vacunados que en los grupos testigo. Sin embargo, desde 1992, se han notificado varios casos de encefalitis aguda relacionados temporalmente con la vacunación contra la EJ. Recientemente, se notificaron tres de estos casos en la República de Corea, dos de ellos mortales.

Se han observado reacciones como hipersensibilidad, urticaria generalizada grave, edema angioneurótico facial o dificultad respiratoria en las personas occidentales adultas vacunadas (Anderson y Ronne, 1991; Plesner y Ronne, 1997; Ruff *et al.*, 1991; CDC, 1993). La frecuencia de estas reacciones oscila entre 1 y 64 por 10 000 personas vacunadas (Tsai y Chang, 1999). Aunque no se ha explicado claramente, estas reacciones pueden ser causadas por la gelatina que se usa como agente estabilizador.

Vacuna inactivada obtenida en cultivo celular

La fiebre de más de 38° C era una complicación en el 12% de las personas vacunadas hasta que se redujo el suero bovino en la vacuna formulada actualmente, con lo cual también se han reducido a la mitad las convulsiones febriles. Se observó una reacción alérgica en forma de urticaria en 1 de casi 15 000 personas vacunadas estudiadas (Tsai y Chang, 1999).

Vacuna viva atenuada obtenida en cultivo celular

En un estudio de cohorte por bloques aleatorizados de 13 266 sujetos vacunados y 12 951 no vacunados, se siguió por treinta días a niños de 1 a 2 años a fin de confirmar la seguridad de las vacunas. No se detectó ningún caso de encefalitis o meningitis en ninguno de los grupos, y las tasas de hospitalización fueron similares en ambos. Las observaciones excluyeron el riesgo de encefalitis relacionado con la vacunación por encima de 1 en 3 400 (Liu *et al.*, 1997).

Como precaución, hay que observar a las personas vacunadas durante treinta minutos después de vacunarlas. Se debe disponer de epinefrina y otros medicamentos y del equipo para tratar la anafilaxia. Hay que advertir a las personas vacunadas de la posibilidad de urticaria y edema angioneurótico retardado de la cabeza y las vías respiratorias y recomendarles que permanezcan en una zona con acceso rápido a atención médica en los 10 días siguientes a una dosis de la vacuna contra la EJ.

Referencias

- Anderson M.M., Ronne T. (1991). "Side effects with Japanese encephalitis vaccine". *Lancet*, 337:1044.
- CDC (1993). Centers for Disease Control and Prevention. "Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine". Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(No.RR-1):1-15.
- Liu Z.L., Hennessy S., Strom B.L., *et al.* (1997). "Short term safety of attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomised trial with 26,239 subjects". *Journal of Infectious Diseases*, 176:1366-9.
- Plesner A.M., Ronne T. (1997). "Allergic mucocutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccine". *Vaccine*, 15:1239-43.
- Poland J.D., Cropp C.B., Craven R.B., *et al.* (1960). "Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in US inhabitants". *Journal of Infectious Diseases*, 161:878-82.
- Ruff T.A., Eisen D., Fuller A. *et al.* (1991). "Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine". *Lancet*, 338:881-2.
- Tsai T.F., Chang G.J.J., Yu Y.X. (1999). "Japanese Encephalitis Vaccines". En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:672-710.
- Vaughan D.W., Hoke C.H. (1992). "The epidemiology of Japanese encephalitis: Prospects for prevention". *Epidemiological Reviews*, 14:197-221.
- WHO (1998). "Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper". *Weekly Epidemiological Record*, 73:337-44.
- WHO (1994). "Japanese encephalitis. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine". *Weekly Epidemiological Record*, 69:113-8.
- Yu Y.X., Ming A.G., Pen G.Y., *et al.* (1988). "Safety of a live attenuated Japanese encephalitis virus vaccine (SA14-14-2) for children". *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39:214-7

10. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la enfermedad de Lyme

La vacuna

La vacuna contra la enfermedad de Lyme se hace a partir de la proteína A de la superficie exterior, lipidada y recombinante (rOspA) de *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. La proteína rOspA se expresa en *Escherichia coli* y se purifica. Cada dosis de 0,5 ml contiene 30 µg de rOspA purificada lipidada adsorbida en el coadyuvante de hidróxido de aluminio. Otro productor está usando una preparación de rOspA lipidada y purificada del aislado de *Borrelia burgdorferi* B (Telford y Fikrig, 1995; LOS CDC, 1999). Se suelen necesitar dos dosis con un intervalo de un año. Los preparados suelen ser para una sola dosis y no contienen tiomersal, pero pueden contener un coadyuvante de alumbre.

Reacciones adversas leves

En un ensayo clínico aleatorizado controlado (fase III), se reclutó un total de 10 936 sujetos de 15 a 70 años que vivían en 31 sitios en zonas endémicas de la enfermedad de Lyme. Los sujetos recibieron al azar tres dosis de la vacuna o placebo (Steere *et al.*, 1998); 5 469 recibieron al menos una dosis de 30 µg de la vacuna rOspA, y 5.467, al menos una inyección de placebo. El seguimiento de los sujetos duró 20 meses. Se obtuvo información de 4 999 sujetos en cada grupo acerca de los incidentes adversos que se consideraban relacionados con la inyección de la vacuna.

El dolor en el sitio de inyección fue el incidente adverso notificado con más frecuencia; el 24,1% de los sujetos vacunados y el 7,6% de los que recibieron placebo ($p < 0.001$) notificaron este incidente espontáneamente. El enrojecimiento y la tumefacción en el sitio de inyección fueron notificados por $< 2\%$ de cada grupo, pero con más frecuencia por las personas vacunadas que por las que recibieron placebo ($p < 0.001$).

La mialgia, las enfermedades tipo influenza, la fiebre y los escalofríos fueron más comunes en los vacunados que en los tratados con placebo ($p < 0.001$), pero ninguna de estas reacciones se presentó en más del 3,2% de los sujetos. Las tasas de artritis notificadas no fueron significativamente distintas en los vacunados y los que recibieron placebo, pero las probabilidades de notificación de artralgia o mialgia fueron significativamente más altas ($p < 0.05$), treinta días después de cada dosis. No se registró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de vacunados y testigos con respecto a la incidencia de incidentes adversos 30 días después de recibir una dosis y no se observó ningún episodio de hipersensibilidad inmediata en los vacunados.

Las reacciones locales leves han sido comunes en las pruebas publicadas hasta la fecha y aparecen más a menudo en los vacunados que en los que han recibido placebo. Los incidentes más comunes han sido dolor local, dolor a la palpación o ambos en el sitio de la inyección, que se presentaron hasta en el 85% de los sujetos (Keller D *et al.*, 1994; Schoer *et al.*, 1995).

Seguridad en los pacientes con enfermedad de Lyme diagnosticada anteriormente

En un estudio controlado de seguridad e inmunogenicidad (Schoen *et al.*, 1995) se evaluó la seguridad de tres concentraciones diferentes de dosis de la vacuna rOspA con coadyuvante en treinta adultos con enfermedad de Lyme, diagnosticada anteriormente. Se administró la segunda, tercera y cuarta dosis, con intervalos de un mes. El seguimiento de los sujetos se realizó un mes después de la tercera dosis. No se registró ningún incidente adverso grave durante el período del estudio.

En el ensayo clínico aleatorizado controlado (fase III), la incidencia de incidentes adversos en los vacunados seropositivos durante la etapa de referencia era similar a la de los seronegativos. La incidencia de los síntomas osteomuscular dentro de los primeros treinta días después de la vacunación fue más alta en los vacunados que notificaron antecedentes de la enfermedad de Lyme, en comparación con los vacunados sin antecedentes. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, ni tampoco en la incidencia de los incidentes adversos osteomusculares posteriores entre los vacunados y los controles con antecedentes autonotificados de la enfermedad de Lyme.

Reacciones adversas graves

En dos estudios no hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de efectos colaterales graves entre los grupos (Keller D *et al.*, 1994; Schoer *et al.*, 1995). El análisis preliminar de los resultados no reveló ningún exceso de incidentes adversos graves o raros en los vacunados en comparación con los que recibieron placebo.

Riesgo de posible inmunopatogenia de la vacuna rOspA

En la prueba de la fase III no se detectaron diferencias en la incidencia de trastornos neurológicos o reumatológicos entre los vacunados y los testigos durante los veinte meses siguientes a la dosis inicial. Sin embargo, considerando que no se comprende cabalmente la relación entre la reactividad inmunitaria a la OspA y la artritis resistente al tratamiento de la enfermedad de Lyme, la vacuna no debe ser administrada a las personas con antecedentes de artritis resistente al tratamiento para la enfermedad de Lyme.

Quedan ciertas preguntas sin respuesta acerca de la vacuna. ¿Altera la vacuna el cuadro clínico de la enfermedad de Lyme? ¿Retarda la aparición de la infección? ¿Modifica el proceso infeccioso inicial?

Referencias

CDC (1999). Centers for Diseases Control and Prevention. "Recommendations for the use of Lyme disease vaccine". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48(No.RR-7):1-24.

Evans J., Fikrig E. (1999). "Lyme disease vaccine". En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:968-982.

Keller D., Koster F.T., Marks D.H., *et al.* (1994). "Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme vaccine". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271:1764-8.

Schoen R.T., Meurice F., Brunet C.M., *et al.* (1995). "Safety and immunogenicity of an outer surface protein A vaccine in subjects with previous Lyme disease". *Journal of Infectious Diseases*, 172:1324-9.

Steere A.C., Sikand V.K., Meurice F., *et al.* (1998). "Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant". *New England Journal of Medicine*, 339: 216-22.

Telford S.R., Fikrig E. (1995). "Vaccination against Lyme disease caused by diverse *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Experimental Medicine*". 1995 Jan 1; 181(1):215-21.

11. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antimeningocócica de polisacáridos

Preparado vacunal

Las vacunas meningocócicas autorizadas se preparan a partir de polisacáridos capsulares bacterianos purificados, conforme a las normas (WHO, 1976a). Los productos disponibles son vacunas de polisacáridos monovalentes grupo A o C, bivalentes A+C, o tetravalentes A+C+Y+W135. Las preparaciones liofilizadas se reconstituyen antes de la administración y es posible que el diluyente contenga una dosis muy baja de tiomersal. Una dosis de vacuna contiene generalmente 50 mg de cada antígeno y se administra por vía subcutánea. La vacuna produce una respuesta de los anticuerpos a un serogrupo determinado y está indicada para el control de epidemias difundidas y brotes locales, y para la prevención de casos esporádicos de la enfermedad meningocócica en los individuos de alto riesgo. Se ha introducido recientemente una vacuna conjugada contra el meningococo C, que se ha usado en campañas masivas en el Reino Unido.

Reacciones locales leves

El “patrón de oro” para evaluar la frecuencia de las reacciones adversas a las vacunas es el ensayo doble ciego aleatorizado, en el cual el grupo testigo recibe una inyección de placebo que contiene una sustancia inactiva. Por razones éticas obvias, tal diseño de estudio nunca se ha usado para probar las vacunas meningocócicas, y los grupos testigo recibieron otra vacuna o no recibieron una inyección. En todos los ensayos controlados, usando un régimen de una o dos dosis, las vacunas de polisacárido se toleraron bien y no se observó ninguna reacción grave (WHO, 1976b). Las reacciones locales fueron frecuentes (hasta el 71% de los vacunados en un estudio) pero leves, principalmente eritema local después de uno a dos días (Mäkelä *et al.*, 1975; Mäkelä *et al.*, 1977; Peltola *et al.*, 1978; Griffiss *et al.*, 1981; Hankins *et al.*, 1982; Ambrosch *et al.*, 1983; Peltola *et al.*, 1985; Lepow *et al.*, 1986; Lieberman *et al.*, 1996; King *et al.*, 1996).

Reacciones generales

La fiebre es la reacción general más uniforme a las vacunas de polisacáridos. En los ensayos controlados, la frecuencia notificada de reacciones febriles transitorias con una temperatura de 38,5° C o más variaba del 0,6% al 3,6% (Mäkelä *et al.*, 1977; Hankins *et al.*, 1982; King *et al.*, 1996; Lieberman *et al.*, 1996). Se ha hallado una correlación entre la frecuencia y la gravedad de las reacciones generales y el contenido de endotoxina bacteriana residual de los lotes de vacuna (Peltola *et al.*, 1978). Sin embargo, las vacunas de polisacáridos actuales están altamente purificadas, y las reacciones generales son menos frecuentes. En Québec, durante una campaña de vacunación masiva en 1993, usando principalmente una vacuna bivalente A+C, la frecuencia notificada de fiebre era del 1,9%, pero la cifra real podría ser más baja (Saintonge, 1995). Durante la misma campaña, la frecuencia total de las reacciones alérgicas era del 9,2 por 100 000 dosis, y sólo se registró un caso no mortal de anafilaxia en aproximadamente 1 200 000 vacunados (Yergeau *et al.*, 1996). En Nueva Zelanda, se notificaron 92 casos de síntomas sensoriales y motores transitorios del sistema nervioso periférico después de vacunar a 130 000 niños (Hood *et al.*, 1989). Sin embargo, se obtuvieron informes de los padres después de que los medios de comunicación anunciaron que se solicitaban informes sobre reacciones a las vacunas meningocócicas, y sólo unos pocos casos se sometieron a una evaluación médica. Por lo tanto, era difícil establecer la causalidad.

Hay pocos datos publicados sobre la vacunación repetida. En dos estudios pequeños en niños, la frecuencia de las reacciones locales y generales después de la segunda y la tercera dosis no fue más alta que después de la vacunación primaria (Gold *et al.*, 1979; MacDonald *et al.*, 1998).

Otros efectos

Las vacunas de polisacáridos inducen una respuesta inmunitaria relativamente deficiente en los niños pequeños. En un estudio reciente en Canadá, los niños vacunados a los 15–23 meses de edad mostraron indicios de hiporreactividad serológica al polisacárido del grupo C cuando se les administró una segunda dosis a los 12 meses (MacDonald *et al.*, 1998). También se ha observado la refractividad inmunitaria a los polisacáridos del grupo C en adultos (Granoff *et al.*, 1998). Sin embargo, la importancia clínica de este fenómeno no es evidente. Hasta la fecha, no se ha observado ningún aumento del riesgo de la enfermedad meningocócica grupo C en los individuos vacunados, aun en los que recibieron una primera dosis antes de la edad de dos años (Taunay *et al.*, 1978; De Wals *et al.*, 1996). Las vacunas inactivadas se consideran inocuas para el feto. No se ha documentado ningún efecto adverso en 51 recién nacidos a cuyas madre se vacunó contra la enfermedad meningocócica durante el embarazo (McCormick *et al.*, 1980).

Referencias

- Ambrosch F., Wiedermann G., Crooy P., George A.M. (1983). "Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine". *Bulletin of the World Health Organization*, 61:317–23.
- De Wals P., Dionne M., Douville-Fradet M., *et al.* (1996). "Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada". *Bulletin of the World Health Organization*, 74:407–11.
- Gold R., Lepow M.L., Goldschneider I., Draper T.F., Gotschlich E.C. (1979). "Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children". *Journal of Infectious Diseases*, 140:690–7.
- Granoff D.M., Gupta R.K., Belshe R.B., Anderson E.L. *et al.* (1998). "Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination". *Journal of Infectious Diseases*, 178:870–4.
- Griffiss J.M., Brandt B.L., Broud D.D. (1981). "Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults". *Infection and Immunity*, 34:725–32.
- Hankins W.A., Gupta R.K., Belshe R.B., Anderson E.L. (1982). "Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, and W135 (41306)". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 169:54–7.
- Hood D.A., Edwards I.R. (1989). "Meningococcal vaccine – do some children experience side effects?" *New Zealand Medical Journal*, 102:65–7.
- King W.J., MacDonald N.E., Wells G., *et al.* (1996). "Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children". *Journal of Pediatrics*, 28:196–202.
- Lepow M.L., Beeler J., Randolph M., Samuelson J.S., Hankins W.A. (1986). "Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children". *Journal of Infectious Diseases*, 154:1033–6.
- Lieberman J.M., Chiu S.S., Wong V.K., *et al.* (1996). "Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275:1499–1503.
- McCormick J.B., Gusmao H.H., Nakamura S., *et al.* (1980). "Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy". *Journal of Clinical Investigation*, 65:1141–4.

MacDonald N.E., Halperin S.A., Law B.J., Forrest B., Danzig L.E., Granoff D.M. (1998). "Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal polysaccharide vaccine in toddlers". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 280:1685–9.

Mäkelä P.H., Käyhty H. (1975). "Effect of group-A meningococcal vaccine in army recruits in Finland". *Lancet*, ii:883–92.

Mäkelä P.H., Peltola H., Käyhty H., *et al.* (1977). "Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland". *Journal of Infectious Diseases*, 136suppl:S43–S50.

Peltola H., Käyhty H., Kuronen T., Haque N., Sarna S., Mäkelä P.H. (1978). "Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age". *Journal of Pediatrics*, 92:818–22.

Peltola H., Safary A., Käyhty H., Karanko V., André F.E. (1985). "Evaluation of two tetravalent (ACYW135) meningococcal vaccines in infants and small children: a clinical study comparing immunogenicity of O-acetyl-negative and O-acetyl-positive group C polysaccharides". *Pediatrics*, 76:91–6.

Saintonge F. (1995). *Évaluation des réactions adverses associées au vaccin anti-méningococcique polysaccharidique de groupe A et de groupe C*. Montréal, Direction de la santé publique de Montréal-Centre.

Taunay A.E., Feldman R.A., Bastos C., *et al.* (1978). "Assessment of the protection conferred by anti-group C meningococcal polysaccharide vaccine to 6 to 36 month-old children". *Reviews of the Institute Adolfo Lutz*, 38:77–82.

Yergeau A., Alain L, Pless R, Robert Y (1996). "Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines". *Canadian Medical Association Journal*, 154:503–7.

WHO (1976a). *Twenty-seventh report of the WHO Expert Committee on Biological Standardization*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO Technical Report Series, N° 594).

WHO (1976b). *Report of a WHO study group. Cerebrospinal meningitis control*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO Technical Report Series, N° 588).

12. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola

Preparados vacunales

Se producen en todo el mundo *vacunas contra el sarampión* atenuadas, casi todas obtenidas de la cepa Edmonston. También se usan cuatro vacunas que contienen cepas distintas de la Edmonston: Leningrado16, Shanghai-191, LEVA-70 y TD97. En la mayor parte de los casos, el virus se cultiva en células de embriones de pollo. Sin embargo, unas pocas vacunas se atenúan en células diploides humanas. Casi todas las vacunas contienen dosis pequeñas de antibióticos (por ejemplo, 25 mg de neomicina por dosis), pero hay excepciones. Se usan el sorbitol y la gelatina como agentes estabilizadores (Redd *et al.*, 1999).

Más de diez cepas de *vacunas contra la parotiditis* (Jeryl Lynn, Urabe, Hoshino, Rubini, Leningrado-3, L-Zagreb, Miyahara, Torii, NK M-46, S-12 y RIT 4385), se han usado a escala mundial. La cepa Jeryl Lynn se usa en muchos países. Una gran proporción de las vacunas contienen 25 mg de neomicina por dosis. Varios fabricantes en Japón y Europa producen una vacuna contra la parotiditis viva que contiene la cepa Urabe Am9. Sin embargo, la preocupación de que la meningitis estuviera relacionada con esta vacuna impulsó a varios países a dejar de usar la vacuna de la cepa Urabe (WER 1992). Otras vacunas tienen una distribución más limitada. Casi siempre, los virus se cultivan en fibroblastos de embriones de pollo (como se hace para las vacunas que contienen las cepas Jeryl Lynn y Urabe). Aunque, también se usan los fibroblastos de embriones de codorniz y humanos para algunas vacunas.

La mayor parte de las *vacunas contra la rubéola* que se emplean en el mundo contienen la cepa vírica RA 27/3 (Plotkin, 1965). Las únicas excepciones son las vacunas fabricadas en Japón con cepas distintas (Matsuba, DCRB 19, Takahashi, y TO-336 producidas en células renales de conejos, y Matsuura, producida en fibroblastos de embriones de codorniz. La cepa RA 27/3 se usa más a menudo por su inmunogenicidad uniforme, inducción de resistencia a la reinfección y tasas bajas de efectos colaterales (Plotkin *et al.*, 1973). El virus vivo produce viremia y excreción faríngea, pero ambas son de poca gravedad y no transmisibles (Plotkin y Orenstein, 1999).

a) VACUNA ANTISARAMPIONOSA

Incidentes adversos leves

No es raro que se presenten reacciones locales después de la administración de las vacunas que contienen antígenos de sarampión. En las 24 horas que siguen a la vacunación, los vacunados pueden presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias.

En la mayor parte de los casos, la recuperación es espontánea en un plazo de dos a tres días, sin necesidad de atención médica adicional. El uso de la vacuna también puede ocasionar reacciones generales leves. La vacuna antisarampionosa se asocia con fiebre moderada (3 103° F) hasta en el 5% de los vacunados de uno a dos días después de la vacunación. Estas reacciones casi siempre coinciden; por ejemplo, en una prueba controlada con placebo se registró fiebre en menos del 2% entre los ocho a nueve días de la vacunación (Peltola y Heinonen, 1986). La vacuna antisarampionosa también causa erupción cutánea en aproximadamente el 2% de los vacunados. La erupción se presenta típicamente entre los siete a diez días después de la vacunación, y dura 2 días.

Los efectos colaterales leves son menos frecuentes después de la segunda dosis de una vacuna de sarampión (Chen *et al.*, 1991) y tienden a ocurrir sólo en las personas que no quedaron protegidas por la primera dosis (Davis *et al.*, 1997). Es probable que casi todas las personas que reciben una segunda dosis de vacuna antisarampionosa estén protegidas plenamente por la primera dosis. La cifra real depende de la edad en la cual se administra la primera dosis, por ejemplo, unos nueve de cada diez si la vacuna se administrara a los doce meses de edad, lo cual conduce a la neutralización inmediata y completa del virus de la vacuna. Por consiguiente, es lógico presumir que el riesgo de incidentes se reducirá en un factor correspondiente, exceptuando las reacciones alérgicas. Asimismo, no hay ninguna razón para creer que las personas que reciben más de dos dosis correrían un peligro más grave de sufrir reacciones adversas.

Incidentes adversos graves

Reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia

Rara vez se presentan reacciones de hipersensibilidad, incluida la urticaria en el sitio de inyección, después del uso de la MMR, la MR o sus vacunas componentes. Las reacciones anafilácticas son sumamente raras. Se estima que la anafilaxia se presenta en 1 a 20 000 por 1 000 000 de dosis de las vacunas distribuidas que contienen sarampión (Stratton *et al.*, 1994). Estudios recientes indican que las reacciones anafilácticas a la vacuna antisarampionosa no son provocadas por la proteína del huevo residual, sino por otros componentes de la vacuna. Las notificaciones de casos han revelado que los individuos que experimentaron reacciones anafilácticas después de la vacunación con la MMR tenían anticuerpos de IgE contra la gelatina, un agente estabilizador que se emplea en la producción de vacunas (Kelso *et al.*, 1993; Sakaguchi *et al.*, 1995). El riesgo de reacciones adversas graves en esos individuos alérgicos al huevo es bajo. La prueba del pinchazo e intradérmica con

vacunas que contienen sarampión guarda poca relación con la reacción final a estas vacunas que se han administrado con seguridad a personas con alergia grave al huevo (Fasano *et al.*, 1992; Kemp *et al.*, 1990; James *et al.*, 1995). Por lo tanto, los antecedentes de alergia al huevo no se consideran en la actualidad una contraindicación para la inmunización con vacunas que contienen sarampión.

Encefalopatía y encefalitis

La infección natural por el virus del sarampión causa encefalomielitis posinfecciosa en aproximadamente 1 de cada 1 000 de personas infectadas. Al menos el 50% de los pacientes adquieren deficiencias permanentes del sistema nervioso central. Se considera que en este síndrome hay mediación inmunitaria por las lesiones desmielinizantes perivenulares. Aunque hay una gran preocupación por la capacidad de la vacuna antisarampionosa atenuada de producir tal síndrome, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos ha llegado a la conclusión de que no hay suficientes pruebas para aceptar o rechazar una relación causal (Stratton *et al.*, 1994). En el Reino Unido, los resultados de los diez años de seguimiento del Estudio Nacional Británico sobre la Encefalopatía en la Infancia (NCES) no indicaron un riesgo más alto de anormalidad neurológica permanente por la vacuna antisarampionosa (Miller, 1997).

Un análisis de las reclamaciones por encefalitis tras la administración de la vacuna antisarampionosa, en los Estados Unidos, indicó conglomerados de incidentes a los ocho o nueve días de la vacunación, lo que sustenta, pero no confirma, la posibilidad de que la vacuna cause encefalitis (Weibel, 1998; Duclos, 1998). Sin embargo, este riesgo fue más bajo, de 1 por 1 000 000 de dosis, cerca de 1 000 veces menor que el riesgo de sarampión.

Panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE)

La vacuna antisarampionosa reduce la SSPE, como lo demuestra la eliminación casi total de casos de SSPE después de la vacunación masiva contra el sarampión (Dyken *et al.*, 1989). El uso de una vacuna que contiene el virus del sarampión vivo no eleva el riesgo de SSPE, incluso en los individuos con antecedentes de sarampión o de vacunación contra la enfermedad (Howson *et al.*, 1991; Duclos y Pabellón, 1998).

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado el SGB consecutivo a la vacunación con la MMR y sus vacunas componentes. Sin embargo, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos examinó las investigaciones disponibles y llegó a la conclusión de que no había suficientes pruebas para aceptar o rechazar una relación causal (Stratton *et al.*, 1994). Estudios publicados recientemente tampoco han logrado demostrar una asociación causal (Hughes *et al.*, 1996; Silveira *et al.*, 1997).

Crisis convulsivas

En ocasiones raras, el uso de una vacuna que contenga sarampión puede causar convulsiones febriles. Vinculando los registros de vacunación con los registros computarizados de ingreso al hospital en cinco distritos del Reino Unido, Farrington *et al.* (1995) hallaron que el 67% de los ingresos por convulsiones febriles de los seis a once días posteriores a la administración de la vacuna MMR eran atribuibles al componente de la vacuna del sarampión (riesgo de 1 en 3 000 dosis). No se ha establecido una asociación entre la vacuna triple MMR y los trastornos por crisis convulsivas residuales (Stratton *et al.*, 1994). Los niños con antecedentes personales o familiares de crisis convulsivas están en más alto riesgo de epilepsia idiopática. Sin embargo, las convulsiones febriles después de la vacunación no aumentan las probabilidades de epilepsia ni de otros trastornos neurológicos en estos niños. Los niños con antecedentes de convulsiones pueden estar en más alto riesgo de convulsiones febriles después de recibir la vacuna MMR, pero el riesgo parece ser mínimo (CDC, 1989).

Trombocitopenia

En raras ocasiones las vacunas que contienen antígenos de sarampión, parotiditis y rubéola pueden causar trombocitopenia. El riesgo de trombocitopenia tras la administración de la vacuna MMR es de 1 en 30 000 a 1 en 40 000 niños vacunados (Bottiger *et al.*, 1987; Nieminen *et al.*, 1993; Farrington *et al.*, 1995). El curso clínico de estos casos suele ser transitorio y benigno (Beeler *et al.*, 1996). El riesgo de trombocitopenia después de la vacuna MMR puede elevarse en las personas con diagnóstico anterior de púrpura trombopénica inmune, especialmente cuando la enfermedad sobrevino después de una dosis de la vacuna triple MMR (Stratton *et al.*, 1994; Drachtman *et al.*, 1994; Vlachá *et al.*, 1996). Los datos apoyan una relación causal sólo con la MMR y no con el componente del sarampión. En otras palabras, es imposible atribuir estas reacciones a cualquiera de los componentes víricos de la vacuna. Aunque se basa en los antecedentes de estas infecciones naturales, es más probable que la relación sea con los componentes del sarampión o la rubéola.

En el cuadro 5 se destaca el hecho de que la infección natural por el sarampión es una enfermedad grave con complicaciones frecuentes, mientras que la vacuna con un virus atenuado vivo es notablemente benigna.

Cuadro 5: Riesgo de complicaciones de la infección natural por el virus del sarampión comparada con los riesgos conocidos de la vacunación con un virus atenuado vivo en individuos inmunocompetentes

(Obtenido de Duclos y Ward, 1998)

Complicación	Riesgo consecutivo a la enfermedad natural* a)	Riesgo consecutivo a la vacunación ^{b)}
Otitis media	7-9%	0
Neumonía	1-6%	0
Diarrea	6%	0
Encefalomielitís posinfecciosa	0,5-1 por 1 000	1 por 1 000 000
SSPE	1 por 100 000	0
Trombocitopenia	- c)	1 por 30 000 ^{d)}
Muerte	0,1-1 por 1 000 (hasta 5-15% en países en desarrollo)	0

* Riesgo medido en países industrializados. El riesgo en los países en desarrollo no está tan bien definido, pero suele ser más alto (Hussey et al., 1996).

a) Los riesgos consecutivos a la infección natural por el virus del sarampión se estiman en incidentes por número de casos.

b) Los riesgos consecutivos a la vacunación se estiman en incidentes por número de dosis.

c) Aunque ha habido varios informes de trombocitopenia después del sarampión, incluido el sangrado, no se ha cuantificado debidamente el riesgo.

d) Este riesgo ha sido notificado después de la vacunación con MMR y no puede ser solamente atribuido al componente sarampión.

MMR = sarampión, parotiditis y rubéola

SSPE = Panencefalitis esclerosante subaguda

Enfermedad intestinal inflamatoria y autismo

Recientemente, algunos investigadores han formulado la hipótesis de que la vacuna antisarampionosa se puede asociar con enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), incluida la enfermedad de Crohn (Ekblom *et al.*, 1990; Wakefield *et al.*, 1993; Ekblom *et al.*, 1994; Thompson *et al.*, 1995; Wakefield *et al.*, 1995; Ekblom *et al.*, 1996). Un equipo de investigadores especuló que la vacuna antisarampionosa podría estar relacionada con las IBD y el autismo (Wakefield *et al.*, 1998). La comunidad científica se ha planteado dudas por las limitaciones metodológicas de los estudios en los que descansan estas hipótesis (Patriarca y Beeler, 1995; Farrington y Molinero, 1995; MacDonald, 1995; Molinero y Renton, 1995; Chen y DeStefano, 1998). Otras investigaciones no apoyan estas asociaciones hipotéticas (Liu *et al.*, 1995; Iizuka *et al.*, 1995; Feeney *et al.*, 1997; Haga *et al.*, 1996). No hay ningún indicio de que la vacuna triple MMR esté relacionada con IBD o el autismo. Las presuntas asociaciones entre la vacuna antisarampionosa y la enfermedad de Crohn y el autismo se basan en métodos científicos dudosos y han sido refutadas por un gran número de estudios científicos debidamente concebidos (Duclos y Pabellón, 1998).

b) VACUNA CONTRA LA PAROTIDITIS

Incidentes adversos leves

Son comunes las reacciones localizadas tras la administración de las vacunas que contienen antígenos de parotiditis. En las 24 horas que siguen a la vacunación, las personas vacunadas pueden presentar dolor y sensibilidad en el sitio de inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias. En la mayor parte de los casos, la recuperación es espontánea dentro de un plazo de dos a tres días y no se necesita atención médica adicional. Es posible que se presenten reacciones generales leves como consecuencia del uso de estas vacunas. Los efectos colaterales más comunes son parotiditis y fiebre baja. La parotiditis se presenta típicamente de los diez a los catorce días posteriores a la vacunación (Fescharek *et al.*, 1990).

En general, las tasas de incidentes leves parecen variar poco al comparar cepas. Por ejemplo, la frecuencia del edema parotídeo o submaxilar era del 1,6% de los niños que recibieron la vacuna de Jeryl Lynn y del 1 al 2% de los que recibieron la vacuna de Urabe (Popow-Kraupp *et al.*, 1986). Sin embargo, los datos de vigilancia posteriores a la comercialización en Canadá han revelado una tasa mucho más alta de parotiditis con la cepa Urabe que con la cepa Lynn Jeryl.

La vacuna contra la parotiditis también se asocia con erupción cutánea, prurito y púrpura, pero estas reacciones son poco comunes. También es biológicamente verosímil que después de la administración de la vacuna contra la parotiditis se produzca orquitis (Kuczyk *et al.*, 1994), artritis (Nakayama *et al.*, 1990; Nussinovitch *et al.*, 1995), sordera sensorineural (Stewart y Prabhu, 1993; Nabe-Nielsen y Walter, 1988) y miositis aguda (Rose *et al.*, 1996), aunque estas reacciones son raras. Los datos canadienses de la vigilancia después de la comercialización muestran un riesgo más alto, pero pequeño, de orquitis para la cepa Urabe en comparación con la cepa Jeryl Lynn.

Incidentes adversos graves

Meningitis aséptica

Varias vacunas contra la parotiditis atenuadas se han asociado con la meningitis aséptica. El período de incubación después de la vacunación es de dos a tres semanas y el curso clínico es similar al de la infección natural (McDonald *et al.*, 1989). El riesgo de contraer esta complicación varía según la cepa de la vacuna y el fabricante:

- **Cepa Jeryl Lynn.** No se ha comprobado que esta cepa cause meningitis aséptica. En un estudio retrospectivo de 10 años de casos hospitalizados de parotiditis en los Estados Unidos se encontró un solo caso de meningitis aséptica por 100 000 dosis de vacuna triple MMR que contenían la cepa Jeryl Lynn, en niños de 12 a 23 meses (Black *et al.*, 1997). En otro estudio se encontró 1 por 1 800 000 de dosis administradas (Nalin, 1992). En otro estudio más, se asoció con 0,1 casos por 100 000 dosis (Fescharek *et al.* 1990). Es un fenómeno tan raro que cuando aparece en asociación con la administración de vacunas, probablemente represente un incidente coincidente.

- **Cepa Leningrado-3.** Se ha establecido la relación causal entre las cepas Urabe, Leningrado-3 y L-Z de la vacuna contra la parotiditis y la meningitis aséptica (Miller *et al.*, 1993; Stratton *et al.*, 1994; Black *et al.*, 1997, Galazka *et al.*, 1999). En Eslovenia, la vigilancia pasiva durante el período 1979–1985 detectó 20–100 casos de meningitis aséptica por 100 000 dosis de la vacuna MM que contenía la cepa Leningrado-3 (Kraigher 1990, Cizman M *et al.*, 1989).
- **Cepa Leningrado-Zagreb (LZ).** Se notificó un brote de meningitis aséptica en Brasil después de usar esta cepa en 1998 durante una campaña. Se observó una tasa de incidencia de 4,22 a 1,36 por 100 000 habitantes durante la semana del brote en que se alcanzó la máxima, lo que corresponde a una tasa setenta veces más alta que la del período previo a la campaña (Dourado 2000). En Eslovenia se registró una tasa de 20 por 100 000 dosis (Fescharek *et al.*, 1990). En ese país, se notificaron dos casos de meningitis aséptica por 100 000 dosis (A. Kraigher, datos inéditos). En Croacia se notificaron 90 casos por 100 000 dosis (Tesovic *et al.*, 1993).
- **Cepa Rubini.** La inmunogenicidad es relativamente baja con esta cepa y, en general, no se ha notificado que la meningitis aséptica sea un problema después de la administración de la cepa Rubini. Sin embargo, en Italia, en un estudio de casos y testigos se llegó a la conclusión de que los niños vacunados con la cepa Rubini estaban en riesgo más alto de contraer parotiditis que si se usaban las vacunas de Urabe o Jeryl Lynn (Benevento 1998). En Portugal, las epidemias extensas de parotiditis continuaron a pesar de la cobertura alta con MMR. La incidencia máxima de parotiditis se presentó después de que Portugal cambió a la MMR que contenía cepa Rubini (Dias *et al.*, 1996).
- **Cepa Urabe.** Después de la notificación de casos de meningitis aséptica temporalmente asociados con la administración de la vacuna triple MMR que contenía la cepa Urabe, Canadá retiró la vacuna del mercado (Furesz *et al.*, 1990). Un estudio en Nottingham, Reino Unido, reveló nueve casos de meningitis aséptica por 100 000 dosis (Miller *et al.*, 1993). Como resultado, el Reino Unido dejó de adquirir el producto. Un estudio japonés mostró una tasa de 49 casos de meningitis aséptica por 100 000 dosis de la cepa Urabe producida localmente (Sugiura *et al.*, 1991). Un estudio posterior elevó la tasa a 100 casos por 100 000 dosis (Ueda *et al.*, 1995).

c) VACUNA CONTRA LA RUBÉOLA

Incidentes adversos leves

Son comunes las reacciones localizadas tras la administración de las vacunas que contienen antígenos de rubéola. En las 24 horas que siguen a la vacunación, los vacunados pueden presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias. En la mayoría de los casos, la recuperación es espontánea dentro de un plazo de dos a tres días, sin necesidad de recibir atención médica adicional.

Es posible que también aparezcan reacciones generales leves cuando se usa la vacuna contra la rubéola. A veces, los vacunados contraen la enfermedad con una gravedad leve, con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, dolor de garganta y cefalea. El riesgo de sufrir incidentes adversos después de la vacunación contra la rubéola varía con la edad.

Incidentes adversos graves

Artralgia, artritis y artropatía

La vacunas contra la rubéola pueden asociarse con síntomas en las articulaciones. Se presenta dolor transitorio en las articulaciones en hasta en el 25% de las mujeres pospuberales (Freestone *et al.*, 1971). La artritis representa sólo el 10% de estos casos. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raras en los niños que reciben la vacuna triple MMR (menos del 1%) (Rowlands y Freestone, 1971). Los síntomas empiezan típicamente de una a tres semanas después de la vacunación y duran de un día a tres semanas.

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) examinó las investigaciones disponibles y llegó a la conclusión de que aunque los datos apoyaban la relación causal entre la vacuna contra la rubéola y la artritis crónica en los adultos, el alcance de los resultados era limitado (Howson *et al.*, 1991). Una investigación publicada recientemente no ha revelado un riesgo más alto de artropatías crónicas en las mujeres que reciben la vacuna contra la rubéola 27/3 y no apoyan la conclusión del IOM (Slater *et al.*, 1995; Frenkel *et al.*, 1996; Ray *et al.*, 1997). En otro estudio se encontró un aumento apenas estadísticamente significativo del riesgo (Tingle *et al.*, 1997).

A pesar del riesgo de artralgia o artritis transitoria en las mujeres pospuberales, se debe tratar de detectar y vacunar a las mujeres susceptibles en edad fecunda. Esto ayudará a prevenir los defectos congénitos asociados con el síndrome de la rubéola congénita (CRES). La infección natural por el virus de la rubéola tiene consecuencias devastadoras en el embarazo, conduciendo a la muerte fetal, el parto prematuro y una variedad de defectos congénitos. La infección de la rubéola influye negativamente en aproximadamente el 85% de los embarazos cuando se presenta durante el primer trimestre. La administración de la vacuna contra la rubéola durante el embarazo no tiene ninguna consecuencia en el feto.

La cepa del virus atenuada en la vacuna contra la rubéola actual en raras ocasiones puede infectar al feto, pero no se ha comprobado en absoluto que la infección fetal por el virus de la vacuna sea perjudicial. El riesgo máximo teórico de CRES después de la administración de la vacuna es del 1,6%, porcentaje mucho menor que por defectos congénitos importantes, no inducidos por el CRES, durante el embarazo (Plotkin y Orenstein, 1999). El riesgo observado ha sido de cero. Por consiguiente, debido a un riesgo teórico no fundamentado y porque es imposible comprobar que el riesgo sea de cero, el embarazo sigue siendo una contraindicación para la administración de la vacuna que contiene rubéola. Se recomienda que el embarazo se difiera durante un mes después de la vacunación. El hecho de administrar la vacuna a una embarazada *no* se debe considerar una indicación de poner fin al embarazo.

d) ASOCIACIONES DE VACUNAS

En muchos países, los niños reciben típicamente una vacuna combinada que contiene antígenos de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR) o antígenos de sarampión y rubéola (MM). La asociación de vacunas produce una respuesta inmunitaria igual a la de las inyecciones del antígeno solo (Decker y Edwards, 1999). En un estudio reciente se compararon la reactogenicidad y la inmunogenicidad de dos vacunas MMR de dos fabricantes (Usonis *et al.*, 1999). Los investigadores encontraron diferencias

en la incidencia de reacciones localizadas (dolor, enrojecimiento y tumefacción en el sitio de la inyección) a las vacunas, que probablemente hayan sido resultado de variaciones en los niveles de pH. La seguridad e inmunogenicidad de estas vacunas parece ser similar.

Incidentes adversos leves

Cuando se usan asociaciones de vacunas (MM o MMR), las reacciones leves son similares a los que se describieron más arriba. El uso de la MM puede dar lugar a linfadenopatía leve, urticaria, erupción cutánea, malestar general, dolor de garganta, fiebre, cefalea, mareo, náusea, vómito, diarrea, polineuritis, artralgia y artritis.

La fiebre es la reacción más común notificada tras la administración de la vacuna MMR. Aproximadamente del 5 al 15% de los niños presenta una temperatura de $^{3} 103^{\circ}$ F, 12 días después de la vacunación (CDC, 1998). Estas reacciones casi siempre coinciden; por ejemplo, en una prueba controlada con placebo se registró fiebre en menos del 2%, entre los ocho a nueve días posteriores a la vacunación (Peltola y Heinonen, 1986). La vacuna antisarampionosa también causa erupción cutánea en aproximadamente el 2% de los vacunados. La erupción se presenta típicamente entre los siete a diez días después de la vacunación, y dura dos días. En raras ocasiones también se ha notificado linfadenopatía transitoria y parotiditis después de la administración de la vacuna triple MMR (CDC, 1998).

Incidentes adversos graves

El tipo y la tasa de las reacciones adversas graves no difieren significativamente de las reacciones a las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola descritas por separado.

Inmunocompetencia alterada

En individuos inmunocomprometidos, incluidos los infectados por el VIH, puede aparecer una réplica mejorada transitoria del virus de la vacuna. Se han notificado casos vinculados a defunciones de individuos gravemente inmunocomprometidos a la infección del sarampión asociada a la vacuna (Stratton *et al.*, 1994; CDC, 1996), pero no hay ningún dato sobre la parotiditis o la rubéola. Las vacunas que contienen antígenos de sarampión, parotiditis o rubéola plantean una amenaza teórica a los individuos gravemente inmunocomprometidos. Cuando sea factible, un médico debería determinar si la persona está gravemente inmunocomprometida, basándose en una evaluación clínica y de laboratorio. En la mayor parte de las situaciones en los países en desarrollo, es imposible el tamizaje para el estado del VIH y el grado de inmunodeficiencia. La política de inmunización debe encontrar un equilibrio entre el riesgo remoto de replicación mejorada y el alto riesgo conocido de muerte o complicaciones graves en caso de que una persona infectada por el VIH contraiga la infección del sarampión.

Referencias

Alderslade R, Bellman M.H., Rawson N.S.B., et al. (1981). "The National Childhood Encephalopathy Study: a report on 1 000 cases of serious neurological disorders in infants and young children from the NCES research team". En: *Department of Health and Social Security. Whooping cough: reports from the Committee on the Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunization*. Londres, Her Majesty's Stationery Office.

AAP – American Academy of Pediatrics (1997). "Measles". En: Peter G., ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL, AAP, 1997:344.

Beeler J., Varricchio F., Wise R. (1996). "Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990–1994)". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 15: 88–90.

Benevento and Compobasso Pediatricians Network for Control of Vaccine-Preventable Diseases (1988). "Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against measles, rubella and mumps". *Vaccine*, 16; 818–822.

Black S., Shinefield H., Ray P., et al. (1997). "Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles–mumps–rubella vaccination in one- to two-year old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 16: 500–3.

Bottiger M., Christenson B., Romanus V., Taranger J., Strandell A. (1987). "Swedish experience of two-dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella". *British Medical Journal (Clin Res Ed)*, 295:1264–7.

Buynak E.B., Hilleman M.R. (1966). "Live attenuated mumps virus 1. Vaccine development". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 123:7.

CDC (1989). Centers for Disease Control and Prevention. *Adverse events following immunization*. Atlanta, US Department of Health and Human Services, Public Health Service (Surveillance Report no. 3, 1985–1986).

CDC (1998). Centers for Disease Control and Prevention. "Measles, mumps, rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47(RR-8):1–57.

CDC (1996). Centers for Disease Control and Prevention. "Measles pneumonitis following measles–mumps–rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996, 45(28): 603–6.

Chen R.T., DeStefano F. (1998). "Vaccine adverse events: causal or coincidental [comentario]". *Lancet*, 351:611–612.

Chen R.T., Moses J.M., Markowitz L.E., Orenstein W.A. (1991). "Adverse events following measles-mumps-rubella and measles vaccinations in college students". *Vaccine*, 9:297-299.

Cizman M. et al. (1989). "Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 8; 302-308.

Davis R.L., Marcuse E., Black S., et al. (1997). "MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: A comparison of adverse clinical events after immunization on the Vaccine Safety Datalink (VSD) project". *Pediatrics*, 100:767-771.

Decker M.D., Edwards KM (1999). "Combination Vaccines". En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:508-530.

Dias J.A. et al. (1996). "Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage -preliminary report". *Eurosurveillance*, 1; 25-28.

Dourado I., Cunha S., Barreto M. "Adverse events associated with the MMR vaccine containing the Leningrad-Zagreb strain in the states of Mato Grosso do Sul and Matto Grosso during the 1998 vaccination campaigns". Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. PAHO, Washington.

Drachtman R.A., Murphy S., Ettinger L.J., et al. (1994). "Exacerbation of chronic thrombocytopenic purpura following measles-mumps-rubella immunization". *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 148:326-7.

Duclos P., Ward B.J. (1998). "Measles vaccines: A review of adverse events". *Drug Safety*, 6:435-54.

Dyken P.R., Cunningham S.C., Ward L.C. (1989). "Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States". *Pediatric Neurology*, 6:339-41.

Ekbom A., Adami H.O., Helmick C.G., Jonzon A., Zack MM (1990). Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*: 132:1111-9.

Ekbom A., Daszak P., Kraaz W., Wakefield A.J. (1996). "Crohn's disease after in-utero measles exposure". *Lancet*, 348:515-7.

Ekbom A., Wakefield A.J., Zack M.M., Adami, H.O. (1994). "Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease". *Lancet*, 344:508-10.

Farrington C.P., Pugh S., Colville A., et al. (1995). "A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/ rubella vaccines". *Lancet*, 345:567-569.

Farrington P., Miller E. (1995). "Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [letter]". *Lancet*, 345:1362.

Fasano M.B., Wood R.A., Cooke S.K., Sampson H.A. (1992). "Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine". *Journal of Pediatrics*, 120:878–81.

Feeney M., Clegg A., Winwood P., Snook J. (1997). "A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease". *Lancet*, 350:764–6.

Fescharek R., Quast U., Maass G., et al. (1990). "Measles–mumps vaccination in the FGR: An empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects". *Vaccine*, 8:446–456.

Freestone D.S., Prydie J., Smith S.G., Laurence G. (1971). "Vaccination of adults with Wistar RA 27/3 rubella vaccine". *Journal of Hygiene*, 69:471–7.

Frenkel L.M., Nielsen K., Garakian A., Jin R., Wolinsky J.S., Cherry J.D. (1996). "A search for persistent rubella virus infection in persons with chronic symptoms after rubella and rubella immunization and in patients with juvenile rheumatoid arthritis". *Clinical Infectious Diseases*, 22:287–94.

Furesz J., Contreras G. (1990). "Vaccine-related mumps meningitis – Canada". *Canadian Disease Weekly Report*, 16 (50); 253–254. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

Galazka A.M., Robertson S.E., Kraigher A. (1999). "Mumps and mumps vaccine: a global review". *Bulletin of the World Health Organization*, 77:3–14.

Haga Y., Funakoshi O., Kuroe K., et al. (1996). "Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction". *Gut*, 38:211–5.

Howson C.P., Howe C.J., Fineberg H.V., eds. (1991). *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington, DC, National Academy Press, 1991:86–124.

Hughes R., Rees J., Smeeton N., Winer J. (1996). "Vaccines and Guillain-Barré Syndrome". *Lancet*, 312:1475–6.

Hussey G.D., Clements C.J. (1996). "Clinical problems in measles case management". *Annals of Tropical Diseases* 16: 307–317.

Iizuka M., Nakagomi O., Chiba M., Ueda S., Masamune O. (1995). "Absence of measles virus in Crohn's disease [carta]". *Lancet*, 345:199.

James J.M., Burks A.W., Roberson P.K., Sampson H.A. (1995). "Safe administration of measles vaccine to children allergic to eggs". *New England Journal of Medicine*, 332:1262–6.

Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. (1993). "Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin". *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 91:867–872.

Kemp A., Van Asperen P., Mukhi A. (1990). "Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein". *American Journal of Diseases of Children*, 144:33-5.

Kraigher A. (1990). "Monitoring side-effects and adverse events following immunization against measles and mumps in a national vaccination programme in Slovenia from 1982 to 1986". Tesis, Escuela de Medicina, Zagreb, Croacia.

Kuczyk M.A., Denil J., Thon W.F., et al. (1984). "Orchitis following mumps vaccination in an adult". *Urologia Internationalis*, 53:179-180.

Liu Y., van Kruiningen H.J., West A.B., Cartun R.W., Cortot A., Colombel J.F. (1995). "Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's diseases". *Gastroenterology*: 108:1396-404.

MacDonald T.T. (1995). "Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [carta]". *Lancet*, 345:1363-4.

McDonald J.C., Moore D.L., Quennec P. (1989). "Clinical and epidemiological features of mumps meningoencephalitis and possible vaccine-related disease". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 8:751-755.

WER (1992). "Meningitis associated with measles-mumps-rubella vaccines". *Weekly Epidemiological Record*, 67:301-2.

Miller D., Renton A. (1995). "Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [carta; comentario]". *Lancet*, 345:1363.

Miller D., Wadsworth J., Diamond J., Ross E. (1997). "Measles vaccination and neurological events [carta]". *Lancet*, 349:729-730.

Miller E., Goldacre M., Pugh S., et al. (1993). "Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children". *Lancet*, 341:979-95.

Nabe-Nielsen J., Walter B. (1988). "Unilateral total deafness as a complication of the measles-mumps-rubella vaccination". *Scandinavian Audiology Supl*, 30:69-70.

Nakayama T., Urano T., Osano M., et al. (1990). "Evaluation of live trivalent vaccine of measles AIK-C strain, mumps Hoshino strain and rubella Takahashi strain, by virus-specific interferon-gamma production and antibody response". *Microbiology and Immunology*, 34:497-508.

Nalin D. (1992). "Evaluating mumps vaccines [carta; comentario]". *Lancet*, 339:335.

Nieminen U., Peltola H., Syrjala M.T., Makiperna A., Kekomaki R. (1993). "Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients". *Acta Paediatrica*, 82:267-70.

Nussinovitch M., Harel L., Varsano I. (1995). "Arthritis after mumps and measles vaccination". *Archives of Disease in Childhood*, 72:348-349.

Patriarca P.A., Beeler J.A. (1995). "Measles vaccination and inflammatory bowel disease [comentario]". *Lancet*, 345:1062–63.

Peltola H., Heinonen O. (1986). "Frequency of true adverse reactions to measles–mumps–rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins". *Lancet*, 1:939–42.

Plotkin S.A., Cornfeld D., Ingalls T.H. (1965). "Studies of immunization with living rubella virus: Trials in children with a strain cultured from an aborted fetus". *American Journal of Diseases of Children*, 110:381–389.

Plotkin S.A., Farquhar J.D., Ogra P.L. (1973). "Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 225:585–590.

Plotkin S.A., Wharton M. "Mumps Vaccine (1999)". En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:267–292.

Plotkin S.A. (1996). "History of rubella and the recent history of cell culture". En: Plotkin S., Fantini B., eds. *Vaccinia, Vaccination, Vaccinology: Jenner, Pasteur, and their successors*. París, Elsevier, 1996:271–282.

Plotkin S.A. (1999). "Rubella Vaccine". En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:409–440.

Popow-Kraupp T., Kundi M., Ambrosch F., et al. (1986). "A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps–measles vaccines (Urabe Am 9-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten) in young children". *Journal of Medical Virology*, 18:69–79.

Ray P., Black S., Shrinefield H. (1997). "Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278:551–6.

Redd S.C., Markowitz L.E., Katz S.L. (1999). Measles Vaccine. in Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:222–266.

Rose C., Viget N., Copin M.C., et al. (1996). "Myosite aiguë sévère et transitoire après vaccination ourlienne (Imovax-Oreillons)". *Thérapie*, 51:87–89.

Rowlands D.F., Freestone D.S. (1971). "Vaccination against rubella of susceptible schoolgirls in Reading". *J Hygiene*, 69:579–86.

Sakaguchi M., Ogura H., Inouye S. (1995). "IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines". *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 96:563–65.

Silveira C.M., Salisbury D.M., de Quadros C.A. (1997). "Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome". *Lancet*, 349:14–6.

Slater P.E., Ben-Zvi T., Fogel A., Ehrenfield M., Ever-Hadani S. (1995). "Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in under-immune postpartum women". *Vaccine*, 13:1529–32.

Stewart B.J.A., Prabhu P.U. (1993). "Reports of sensorineural deafness after measles–mumps–rubella immunization". *Archives of Disease in Childhood*, 69:153–154.

Stratton K.R., Howe C.J., Johnston R.B., Jr., eds. (1994). *Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality*. Washington, DC, National Academy Press.

Sugiura A., Yamada A. (1991). "Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 10; 209–213.

Tesovic G., Begovic J., Bace A. (1993). "Aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine". *Lancet*, 341; 1541.

Thompson N.P., Montgomery S.M., Pounder R.E., Wakefield A.J. (1995). "Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease?" *Lancet*, 345:1071–4.

Tingle A.J., Mitchell L.A., Grace M. et al. (1997). "Randomized double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunization in seronegative women". *Lancet*, 349:1277–81.

Ueda K. et al. (1995). "Aseptic meningitis caused by measles–mumps–rubella vaccine in Japan". *Lancet*, 346; 701–702.

Usonis V., Bakasenas V., Kaufhold A., Chitour K. y Clemens R. (1999). "Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy childrens". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18(1):42–48.

Vlacha V., Forma E.N., Miron D., Peter G. (1996). "Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles–mumps–rubella vaccination". *Pediatrics*, 97:738–9.

Wakefield A.J., Ekbom A., Dhillon A.P., Pittilo R.M., Pounder R.E. (1995). "Crohn's Disease: pathogenesis and persistent measles virus infection". *Gastroenterology*, 108:911–16.

Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A., et al. (1998). "Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and regressive developmental disorder in children". *Lancet*, 351:637–41.

Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, et al. (1993). "Evidence of persistent measles infection in Crohn's Disease". *Journal of Medical Virology*, 39:345–53.

Weibel R.E., Caserta V., Benor D.E., Evans G. (1998). "Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further-attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program". *Pediatrics*, 101:383–7.

13. Incidentes adversos después de la aplicación de la vacuna antineumocócica

Preparados vacunales

La vacuna antineumocócica actual, disponible desde 1983, incluye 14 ó 23 antígenos de polisacáridos capsulares purificados de *Streptococcus pneumoniae*, serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Una dosis (0,5 ml) de la vacuna 23-valente contiene 25 µg de cada antígeno de polisacárido capsular, disuelto en solución salina isotónica con fenol (0,25%) o tiomersal (0,01%) agregado como agente conservador, sin coadyuvante.

Amplias pruebas clínicas están en curso, con una generación nueva de vacunas antineumocócicas. Estas combinaciones de proteína-polisacárido, conocidas como vacunas conjugadas, contienen de 7 a 11 polisacáridos ligados a un portador proteico, e inducen la memoria inmunitaria. Estas vacunas pueden proteger incluso a niños menores de dos años y pueden reducir la transmisión neumocócica por efecto de la inmunidad colectiva (WHO, 1999).

Incidentes adversos leves

La vacuna antineumocócica de polisacáridos se suele considerar segura, según la experiencia clínica adquirida desde 1977, cuando se autorizó la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Aproximadamente la mitad de personas que reciben vacuna antineumocócica presentan efectos locales colaterales leves (por ejemplo, dolor en el sitio de inyección, eritema y tumefacción). Estas reacciones persisten generalmente por menos de 48 horas. Son raras las reacciones generales moderadas (por ejemplo, fiebre y mialgias) y las reacciones más graves (por ejemplo, induración local). La administración intradérmica puede causar reacciones locales graves y es perjudicial. En un metanálisis de nueve ensayos aleatorizados controlados sobre la eficacia de la vacuna neumocócica, se observaron reacciones locales en aproximadamente la tercera parte de 7 531 pacientes que recibieron la vacuna (Fine, 1994).

Incidentes adversos graves

Rara vez se han notificado efectos adversos generales graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas) después de administración (CDC, 1989; Fedson, 1994). Fino *et al.* no informaron sobre reacciones graves febriles o anafilácticas en el metanálisis mencionado anteriormente (en 7 531 pacientes). Ningún trastorno neurológico (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré) se ha asociado con la administración de vacuna antineumocócica. Aunque ciertos datos preliminares han indicado que la vacuna antineumocócica puede causar un aumento transitorio de la réplica del VIH (Brichacek *et al.*, 1996), se desconoce la importancia de esta observación.

Incidentes adversos después de la revacunación

Los primeros estudios han indicado que las reacciones locales (es decir, reacciones tipo Arthus) en los adultos que reciben la segunda dosis de la vacuna 14-valente; dos años después de la primera dosis, son más graves que las que se presentan después de la primera vacuna (CDC, 1989; Borgono *et al.*, 1978). Sin embargo, estudios posteriores han señalado que la revacunación con intervalos de más de cuatro años no se asocia con una mayor incidencia de efectos colaterales adversos (CDC, 1989; Mufson, 1984; Rigau-Perez, 1983). Un estudio reveló una tasa más alta de reacciones locales de grandes dimensiones en personas que recibieron más de una dosis de la vacuna (Snow *et al.*, 1995). Una evaluación de 1 000 ancianos inscritos en Medicare que recibieron una segunda dosis de la vacuna antineumocócica indicó que no tuvieron significativamente más probabilidades de ser hospitalizado en el plazo de treinta días después de la vacunación que las 66 000 personas, aproximadamente, que recibieron la primera dosis de la vacuna (Snow *et al.*, 1995). Se cuenta con datos suficientes para estimar las tasas de reacción adversa en las personas que recibieron más de dos dosis de la vacuna antineumocócica.

Referencias

Borgono J.M., McLean A.A., Vella P.P., et al. (1978). "Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 157:148–54.

Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N., Pirruccello S., Stevenson M. (1996). "Increased plasma HIV-1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine". *Journal of Infectious Diseases*, 174:1191–9.

National consultative committee on immunization (1998). *Canadian Immunization Guide*, 5th edition, Directorate General for Health, Disease Control Laboratory, Health Canada.

CDC (1997). Centers for Disease Control and Prevention. "Prevention of Pneumococcal Disease". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(No.RR-8):1–24.

CDC (1989). Centers for Disease Control and Prevention. "Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: pneumococcal polysaccharide vaccine". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 38:64–8,73–6.

Fedson D.S., Musher D.M. (1994). "Pneumococcal vaccine". En: Plotkin S.A., Mortimer E.A. Jr. eds. *Vaccines*, 2nd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders, 1999:517–63.

Fedson D.S., Musher D.M., Eskola J. (1999). Pneumococcal Vaccine. En: Plotkin S.A., Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:553–608.

Fine M.F., Smith M.A., Carson C.A. et al. (1994). "Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Archives of Internal Medicine*, 154:2666–77.

Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G. (1984). "Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 177:220–5.

Rigau-Perez J.G., Overturf G.D., Chan L.S., Weiss J., Powars D. (1983). "Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2:199–202.

Rodriguez R. (1995). "Safety of pneumococcal revaccination". *Journal of General Internal Medicine*, 10:511–2.

Snow R., Babish J.D., McBean A.M. (1995). "Is there any connection between a second pneumonia shot and hospitalization among Medicare beneficiaries?" *Public Health Reports*, 110:720–5.

WHO (1999). "Pneumococcal vaccines WHO position paper". *Weekly Epidemiological Record*, 74:177–83.

14. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la poliomielitis

a) VACUNA DE POLIOVIRUS ORAL

Preparado vacunal

Aproximadamente 18 fabricantes en el mundo producen la VOP usando semillas de la vacuna de Sabin proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud. Casi todos los fabricantes producen los virus en cultivos que contienen células de riñón de mono y líneas celulares continuas (células Vero o diploides). La VOP contiene las tres cepas del poliovirus que se sabe que infectan a los seres humanos. Los títulos de la dosis humana son los siguientes:

- 10^6 TCID₅₀ para el tipo 1
- 10^5 TCID₅₀ para el tipo 2
- $10^{5.7}$ TCID₅₀ para el tipo 3

Cada dosis de VOP contiene un volumen residual (menos de 25 µg) de antibióticos: estreptomina y neomicina. Además, se agrega MgCl₂ como agente estabilizador. No se usan coadyuvantes ni agentes conservadores (Sutter *et al.*, 1999).

Incidentes adversos leves

En general, las personas que reciben la VOP toleran bien la vacuna. La VOP no se asocia con ningún efecto colateral común.

Incidentes adversos graves

Poliomielitis paralítica relacionada con la vacuna (PPRV)

El principal incidente adverso asociado con la VOP es la PPRV. La definición de casos de esta condición es “una parálisis flácida aguda entre los cuatro a los treinta días de la administración de la vacuna antipoliomielítica oral o entre los cuatro a setentecincos días del contacto con un receptor de la vacuna, con déficits neurológicos persistentes a los sesenta días de la aparición, o muerte”. La tasa precisa de PPRV varía con el estudio y la metodología con que se mida. La tasa de PPRV es más alta para la primera dosis de VOP que para las dosis posteriores, y varía de 1 caso por 1 400 000 a 1 caso por 3 400 000 primeras dosis administradas. En un estudio colaborativo de la OMS se llegó a la conclusión, en 1969, que la tasa de PPRV era de 1 en cada 5 900 000 de dosis administradas para los receptores de la vacuna y 1 en cada 6 700 000 de dosis administradas para los contactos.

No se ha encontrado en los estudios ninguna diferencia significativa entre las tasas de PPRV en países en desarrollo e industrializados. En países donde la transmisión por el poliovirus salvaje ha sido extensa hasta hace poco, la PPRV es más común en los niños y las personas vacunadas que en los adultos y contactos. Esto es consecuencia de que hay menos adultos susceptibles por la inmunidad natural recientemente adquirida, y a la vacunación simultánea de los niños durante las campañas masivas de erradicación. La PPRV es más frecuente en individuos inmunocomprometidos. Ningún estudio ha demostrado la transmisión de un caso de PPRV a otro.

Cuadro 6: Tasas de poliomielitis paralítica relacionada con la vacuna por 1 000 000 de dosis

Estudio (referencia)	Tasa para los receptores de la 1ª dosis* (número de casos de PPRV)	Tasa general para los receptores (número de casos de PPRV)	Tasa para los contactos (número de casos de PPRV)	Total
Canadá (Varughese, 1989)	–	1:9,5 (4)	1:3,2 (12)	–
Inglaterra y Gales (Joce, 1991)	1:0,7 (6)	1:2,0 (9)	1:4,5 (4)	1:1,4
RF Alemania (Maass, 1987)	–	1:4,4 (21)	1:15,5 (6)	1:3,4
Italia (Novello, 1987)	–	1:8,1 (1)	1:4,1 (2)	1:2,7
América Latina (Andrus, 1995)	1:1,2 (24) 1:1,1 (27)	1:3,6 (85) 1:2,7 (114)	1:5,6 (54) 1:3,3 (91)	1:2,2 1:1,5
EUA (CDC, 1996)	1:1,4 (40)	1:6,2 (72)	1:5,7 (53)	1:2,4
Estudio en colaboración de la OMS de 13 países (Esteves, 1988)	–	1:5,9	1:6,7	1:3,2

* Es probable que los datos sean más completos y equivalentes para las tasas para los receptores de la primera dosis que par las tasas de las otras dosis, que metodológicamente son más complejas.

Síndrome de Guillain-Barré

Los datos con que se cuenta no indican un riesgo más alto de SGB después de recibir la VOP (CDC, 1996). Las investigaciones realizadas en Finlandia en los años ochenta revelaron una incidencia más alta de SGB después de la vacunación masiva (Kinnunen *et al.*, 1989; CDC, 1997; Uhari *et al.*, 1989). Estos resultados llevaron al Instituto de Medicina de los EE.UU. a la conclusión de que había una asociación entre la VOP y GB (Stratton *et al.*, 1994). Desde el examen del IOM, Finlandia ha vuelto a analizar sus resultados y ha identificado otros factores que contribuyeron al aumento de la incidencia del SGB. Estos factores son una epidemia de influenza y la circulación generalizada del poliovirus salvaje tipo 3 (Kinnunen *et al.*, 1998). Durante este período, otro estudio de observación terminó en los Estados Unidos. Los resultados no apoyaron la relación causal entre la VOP y el SGB (Rantala *et al.*, 1994; CDC, 1996; Kinnunen *et al.*, 1998).

Meningitis aséptica y encefalitis

En raras ocasiones, en particular en lactantes inmunodeficientes, se han notificado la meningitis aséptica y la encefalitis después de la administración de la VOP (Andronikou *et al.*, 1998; Yeung *et al.*, 1997; Rantala *et al.*, 1989).

Mielitis transversa

Tras la administración de la VOP se han notificado siete casos de mielitis transversa, pero cinco aparecieron después de la administración de vacunas múltiples. No se observó MT en los ensayos clínicos previos a la concesión de la licencia para la vacuna antipoliomielítica y no se han realizado otros estudios controlados. Por consiguiente, los datos son inadecuados para determinar si existe una relación causal entre la VOP y la MT (Stratton *et al.*, 1994).

Administración simultánea

Se puede administrar la VOP con otras vacunas ya que no hay ninguna certeza de que aumenten las tasas de incidentes adversos ni se reduzca la inmunogenicidad. La VOP se suele administrar simultáneamente con la vacunas contra difteria-tétanos-tos ferina (DTP) y, por consiguiente, los efectos colaterales de la triple a menudo se pueden atribuir equivocadamente a la VOP.

Provocación de la poliomiелitis

En las personas que presentan infección por poliovirus salvaje en estado de incubación, las inyecciones intramusculares (por ejemplo, la DTP) pueden provocar parálisis en la extremidad inyectada (Sutter *et al.*, 1992; Strebel, 1995).

b) VACUNA DE POLIOVIRUS INACTIVADO

Preparado vacunal

Al igual que la VOP, la vacuna de poliovirus inactivado (VPI) contiene tres cepas del poliovirus. Los virus se cultivan o en células Vero o diploides humanas (MRC-5) y luego se concentran, purifican e inactivan con formaldehído. Cada dosis de vacuna contiene 40 unidades de antígeno D tipo 1, ocho unidades de antígeno D tipo 2 y 32 unidades de antígeno D tipo 3. Las vacunas también contienen volúmenes residuales de antibióticos, como la neomicina, estreptomycin y polimixina B. Algunos fabricantes usan 2-fenoxietanol como agente conservador (Plotkin, 1999). No se usa tiomersal.

Incidentes adversos leves

Las reacciones localizadas son comunes tras el uso de la VPI. A las 24 horas de la vacunación, los vacunados presentan a menudo dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias. En la mayoría de los casos, la recuperación es espontánea dentro de un plazo de dos a tres días, sin más atención médica. También pueden aparecer reacciones generales leves.

Incidentes adversos graves

La VPI contiene cantidades pequeñas de estreptomycin, polimixina B y neomicina, que teóricamente puede provocar reacciones en personas alérgicas a estos antibióticos, pero la vigilancia posterior a la comercialización no ha confirmado tales reacciones (Plotkin *et al.*, 1999; CDC, 1997). No se han publicado informes de anafilaxia, trombocitopenia ni mielitis transversa (Stratton *et al.*, 1994) tras la VPI.

Cuadro 7: Incidentes adversos relacionados con vacunas de poliovirus

Tipo de vacuna	Reacciones leves	Reacciones graves
Vacuna antipoliomielítica oral	Ninguna notificada	Meningitis aséptica/ poliomieltis paralítica relacionada con la vacuna No se ha comprobado la asociación con el síndrome de Guillain-Barré ni la mielitis transversa
Vacuna de poliovirus inactivado	<i>Localizadas</i> Dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección <i>Generales</i> Reacciones alérgicas a la estreptomycin, la polimixina B y la neomicina	No se ha comprobado la asociación con la trombocitopenia, la mielitis transversa o la anafilaxia

Fuente: CDC, 1996

Otras

Papovavirus símico SV40

Entre 1954 y 1962, las vacunas antipoliomielíticas vivas atenuadas e inactivadas se preparaban en cultivos primarios de células de riñones de monos rhesus, algunos de ellos con infección natural por el SV40. Éste es el papovavirus símico vivo 40 (SV40), que puede causar tumor neural en animales, y hay virus de la misma familia del papovavirus que puede causar tumores neurales en seres humanos. Se han realizado estudios para investigar las relaciones causales posibles entre la recepción de la vacuna antipoliomielítica y la aparición de tumores (Dittmann, 1992). Los estudios de seguimiento a largo plazo no apoyan tal asociación (Butel y Lednicky, 1999). El Instituto Nacional de Salud convocó a una reunión en 1997 en la que se llegó a la conclusión de que “no se ha registrado ningún aumento cuantificable de enfermedades neoplásicas en seres humanos expuestos a vacunas antipoliomielíticas contaminadas por SV40” (Plotkin *et al.*, 1999). Las vacunas antipoliomielíticas orales que se producen en la actualidad se someten a pruebas para detectar el SV40 y ninguna ha resultado positiva.

Administración simultánea

La VPI se administra con frecuencia simultáneamente con las vacunas contra difteria-tétanos-tos ferina (DTP). Los efectos colaterales de la vacuna combinada a menudo se atribuyen equivocadamente al componente de la VPI. La asociación de la VPI con otras vacunas, incluidas la DTP y Hib, no parece aumentar las reacciones adversas (Murdin *et al.*, 1996; Vidor *et al.*, 1994)

Referencias

Andronikou S., Siamopoulou-Mavridou A., Pontikake M., *et al.* (1998). "Poliovirus vaccination in an infant with hypogammaglobulinaemia". *Lancet*, 351(9103):674.

Andrus J.K., Strebel P.M., de Quadros C.A., *et al.* (1995). "Risk of vaccine-associated analytic poliomyelitis in Latin America, 1989-91". *Bulletin of the World Health Organization*, 73(1):33-40.

Begg N.T., Chamberlain R., Roebuck M. (1987). "Paralytic poliomyelitis in England and Wales 1970-84". *Epidemic Intelligence*, 99:97-106.

Butel J., Lednicky J.A. (1999). "Cell and molecular biology of Simian Virus 40: Implications for human infections and disease". *Journal of the National Cancer Institute*, 91:119-34.

CDC (1996). Centers for Diseases Control and Prevention. "Paralytic poliomyelitis 1980-94". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46:79-83.

CDC (1997). Centers for Diseases Control and Prevention. "Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(RR-3):1-25.

CDC (1996). Centers for Diseases Control and Prevention. "Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR-12):1-35.

Dittmann S. (1992). "Immunological preparations". M.N.G. Dukes, ed. *Meyer's side effect of drugs*, 12th ed. Elsevier Science Publishers, 1992:791-840.

Esteves K. (1988). "Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry". *Bulletin of the World Health Organization*, 66:739-46.

Galazka A.M., Lauer B.A., Henderson R.H., Keja J. (1984). "Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization". *Bulletin of the World Health Organization*, 62:357-66.

Joce R., Wood D., Brown D., Begg N.T. (1992). "Paralytic poliomyelitis in England and Wales, 1985-1991". *British Medical Journal*, 305:79-82.

Kinnunen E., Farkkila M., Hovi T., *et al.* (1989). "Incidence of Guillain-Barré syndrome during a nationwide oral poliovirus vaccine campaign". *Neurology*, 39:1036-6.

Kinnunen E., Junttila O., Haukka J., *et al.* (1998). "Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré syndrome". *American Journal of Epidemiology*, 147: 69-73.

Maass G., Ouast U. (1987). *Acute spinal paralysis after the administration of oral poliomyelitis vaccine in the Federal Republic of Germany (1963–1984)*. The International Association of Biological Standardization, 15:185–191.

Murdin A., Barreto A., Vidor E. (1996). “Inactivated Polio Vaccine: past and present experience”. *Vaccine*, 14:735–46.

Novello F., Lombardi F., Amato C., Santoro R., Fiore I., Grandolfo M.E., Pasquini P. (1987). “Paralytic poliomyelitis in Italy, 1981–1985”. *European Journal of Epidemiology* I, 3:54–60.

Plotkin S.A., Murdin A., Vidor E. (1999). “Inactivated Polio Vaccines”. En: Plotkin S., Orenstein W., eds. *Vaccines*. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999: 345–363.

Rantala H., Cherry J.D., Shields W.D., *et al.* (1994). “Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence”. *Journal of Pediatrics*, 124:220–3.

Rantala H., Uhari M., Tuokko H., *et al.* (1989). “Poliovaccine virus in the cerebrospinal fluid after oral polio vaccination”. *Journal of Infection*, 19:173–6.

Roure C., Rebiere I., Aymard M., Dubrou S. (1991). “Surveillance de la poliomyélite en France”. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 15: 59–61.

Stratton K.R., Howe C.J., Johnston R.B., Jr., eds. (1994). *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington, DC, National Academy Press.

Strebel P.M., Sutter R.W., Cochi S.L., *et al.* (1991). “Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease”. *Clinical Infectious Diseases*, 14:568–79.

Sutter R.W., Cochi S.L., Melnick J.L. (1999). “Live attenuated Poliovirus Vaccines”. En Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:364–408.

Sutter R.W., Patriaca P.A., Suleman A.J.M., Brogan S., Cochi S.L., El-Bualy M.S. (1992). “Attributable risk of DTP injection in provoking paralytic poliomyelitis during a large outbreak in Oman”. *Journal of Infectious Diseases*, 165, 444–449.

Strebel P.M., Ion-Nedelcu N., Baughman A.L., Sutter R.W., Cochi S.L. (1995). “Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine – a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis”. *New England Journal of Medicine*, 332: 500–6.

Uhari M., Rantala H., Niemelä M. (1989). “Cluster of childhood Guillain-Barré cases after an oral poliovaccine campaign”. *Lancet*, 2:440–1

Varughese P., Caner A., Acres S., Furesz J. (1989). "Eradication of indigenous poliomyelitis in Canada: impact of immunization strategy". *Canadian Public Health Journal*, 80:363–8.

Vidor E., Caudrelier P., Plotkin S. (1994). "The place of DPT/eIPV vaccine in routine paediatric vaccination". *Reviews in Medical Virology*, 4:261–277.

Yeung W.L. *et al.* (1997). "An infant with encephalitis". *Lancet*, 350:1594.

15. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antirrábica

La vacuna

Hay tres tipos principales de vacunas antirrábicas:

Vacunas que contienen tejidos cerebrales animales

- Vacunas antirrábica inactivadas con fenol, que usan como sustrato cerebros de ovejas, cabras o conejos. Contienen tejido nervioso y se usan en Asia y África.
- Vacunas antirrábica inactivadas, que usan como sustrato cerebros de ratones lactantes, con un contenido reducido de mielina. Se usan en América del Sur.

Vacunas de aves

Se usa como sustrato embriones de pato, se inactivan con b-propiolactona y se purifican por ultracentrifugación. Estas vacunas se usan en Europa.

Vacunas obtenidas en cultivos celulares

- La vacuna obtenida en cultivo de células diploides humanas (HDCV) se cultiva en fibroblastos humanos inactivados con b-propiolactona, y se usa en Europa y EUA.
- La vacuna antirrábica de células primarias de riñones de hámsters se cultiva en dichas células inactivadas con formalina.
- La vacuna purificada obtenida en cultivo de células de embriones de pollo (PCEC) se inactiva con b-propiolactona, se purifica por ultracentrifugación, y está autorizada en los Estados Unidos desde octubre de 1997.
- La vacuna antirrábica purificada obtenida de células Vero (PVRV) se cultiva en células de Vero, se inactiva con b-propiolactona y se purifica por ultracentrifugación.
- La vacuna antirrábica adsorbida (VAA) se produce con una cepa Kissling del virus de la rabia adaptado a una célula diploide de fibroblastos de pulmón de feto de mono rhesus, se inactiva con b-propiolactona, y contiene fosfato de alumbre (Plotkin *et al.*, 1999; CDC, 1998).

Incidentes adversos leves

(i) Vacunas que contienen tejidos cerebrales animales (Wiktor, 1980)

Reacciones generales

Los diversos trastornos menores que se pueden presentar durante un curso de tratamiento antirrábico, y después, son: fiebre, cefalea, insomnio, palpitaciones y diarrea. La sensibilización a las proteínas que contienen las vacunas más viejas puede causar un colapso súbito similar al choque, generalmente hacia el final del tratamiento.

Reacciones locales

Pueden aparecer placas eritematosas aproximadamente entre los siete a diez días del inicio del tratamiento antirrábico. Las lesiones aparecen en la piel a unas pocas horas de la administración y desaparecen a las seis u ocho horas, reapareciendo después de la siguiente dosis.

(ii) Vacunas obtenidas en cultivos celulares

Las vacunas obtenidas en cultivos celulares tienen una amplia aceptación como vacunas antirrábicas bien toleradas, a pesar de que las tasas notificadas de reacciones a la vacunación primaria han variado según el sistema de vigilancia. En una prueba a gran escala de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de células diploides humanas, realizada en más de 1 770 voluntarios estudiantes de medicina veterinaria en los Estados Unidos, se observaron las tasas de reacciones adversas que se muestran en el cuadro 8.

Cuadro 8: Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de vacuna antirrábica obtenida en cultivos celulares

Incidente adverso	Porcentaje
Dolor de brazo intenso	15-25%
Cefalea	5-8%
Malestar general, náusea, o ambos	2-5%
Edema alérgico	0,1%

Fuente: Plotkin 1980

En otro estudio de vacunación posterior a la exposición, 21% de los sujetos presentaron reacciones locales; el 3,6%, fiebre; el 7%, cefalea; y el 5%, náuseas. Las reacciones locales más comunes son eritema, dolor e induración (Anderson *et al.*, 1980). Un estudio comparativo de las vacunas HDCV y PVRV en 144 voluntarios no reveló incidentes adversos graves con ninguna de las vacunas, aunque algunos vacunados sufrieron enrojecimiento, induración o dolor local y, en ocasiones excepcionales, fiebre (Ajjan y Pilet, 1989).

Las reacciones alérgicas se han notificado principalmente después de la dosis de refuerzo (CDC, 1984; Dreesen *et al.*, 1986). La incidencia general, de 11 por 10 000 vacunados (0,11%), subió al 6% después del refuerzo (Fishbein *et al.*, 1993). Estas reacciones se han atribuido a la antigenicidad que le confiere al agente estabilizador – albúmina humana – lab-propiolactona que se usa para inactivar el virus. La b-propiolactona aumenta la capacidad de la albúmina de formar complejos inmunes (CDC, 1984; Anderson *et al.*, 1987; Swanson *et al.*, 1987). Los síntomas respiratorios son leves; no ha habido muertes. Se han usado la epinefrina, los antihistamínicos y, en ocasiones, esteroides para el tratamiento eficaz de estas reacciones, que han cedido a los dos o tres días.

Incidentes adversos graves

(i) Vacunas que contienen tejidos cerebrales animales

Reacciones graves y mortales

Un paciente puede sufrir una enfermedad grave y a menudo mortal después de recibir la vacuna de tejido nervioso. Estos accidentes son de dos tipos: 1) *rage de laboratoire*, una enfermedad que ya no se presenta, provocada por el “virus fijo” vivo presente en la antigua vacuna de Pasteur, y 2) accidentes neuoparalíticos, que representa el peligro más grande de la vacunación antirrábica. Los tipos de vacunas que contienen tejido nervioso de mamíferos adultos tienen una capacidad similar de inducción de reacciones neuoparalíticas. Las reacciones neuoparalíticas se suelen presentar de trece a quince días después del tratamiento y pueden ser de tres tipos:

1. Landry. En este tipo de accidente el paciente se torna piréxico rápidamente y padece dolor de espalda. La parálisis flácida empieza en las piernas y, en un día, los brazos se paralizan. Posteriormente, la parálisis se disemina a la cara, la lengua y otros músculos. La tasa de letalidad es de cerca del 30%; en el 70% restante, la recuperación suele ser rápida.
2. Dorsolumbar. Menos grave que el Landry, este es el tipo más común del accidente neuoparalítico. Sus características clínicas se explican por la presencia de la mielitis dorsolumbar. El paciente puede tener fiebre y sentirse débil, con parálisis de las extremidades inferiores, sensación disminuida y trastornos de esfínteres. La tasa de letalidad no excede el 5%.
3. Neuritis. En este tipo de accidente, el paciente quizá puede estar piréxico y suele padecer parálisis temporal de los nervios facial, motor ocular común, glossofaríngeo o vago.

La causa de los accidentes neuoparalíticos es la “encefalomielitis” alérgica, que se atribuye a la sensibilización al antígeno del tejido nervioso adulto (proteína de la mielina). La incidencia de estas reacciones varía mucho, del 0,0017% al 0,44%, y es definitivamente más baja en las personas que reciben la DEV y en las que reciben la vacuna debidamente elaborada de cerebro de roedores recién nacidos.

(ii) Vacunas obtenidas en cultivos celulares

Reacciones neurológicas

Se han notificado cinco casos de trastornos del sistema nervioso central, incluida la enfermedad neuroparalítica transitoria tipo Guillain-Barré, en millones de personas a las que se les ha administrado la vacuna de células diploides humanas (Bernard *et al.*, 1982; Boe y Nyland, 1980; Knittel *et al.*, 1989; Tornatore y Richert, 1990; Moulignier *et al.*, 1991). Sin embargo, esta tasa es demasiado baja para guardar una relación positiva con la vacunación, puesto que la incidencia basal de tales enfermedades es de cerca del 1 por 100 000 por año. Esta incidencia baja, consecutiva a la administración de la vacuna de células diploides humanas, se compara bien con la tasa de complicaciones neurológicas de 1: 1 600 personas que han recibido la vacuna de tejido nervioso, 1: 8 000 para la de cerebros de ratones lactantes, y 1: 32 000 para la de embriones de patos.

Referencias

- Ajjan N., Pilet C. (1989). "Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells". *Vaccine*, 7:125-8.
- Anderson L.J., Sikes R.K., Langkop C.E., *et al.* (1980). "Post-exposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine". *Journal of Infectious Diseases*, 14:133-8.
- Anderson M.C., Baer H., Frazier D.J., Quinnan J.V. (1987). "The role of specific IgE and b-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine". *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 80:861-8.
- Bernard K.W., Smith P.W., Kader F.J., Moran M.J. (1982). "Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248:3136-8.
- Boe E., Nyland H. (1980). "Guillain-Barré syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine". *Scandinavian Journal of Infection*, 12:231-2.
- CDC (1984). Centers for Disease Control and Prevention. "Advisory Committee on Immunization Practices. Rabies Prevention - United States". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 33:393-407.
- CDC (1984). Centers for Disease Control and Prevention. "Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 33:185-8.
- CDC (1991). Centers for Disease Control and Prevention - "United States, 1991". Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(No.RR-3).
- Centers for Disease Control and Prevention (1998). "Availability of new rabies vaccine for human use". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47:12-3.

Dreesen D.W., Bernard K.W., Parker R.A., *et al.* (1986). "Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine". *Vaccine*, 4:45-9.

Fishbein D.B., Yenne K.M., Dreesen D.W., *et al.* (1993). "Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: A nationwide prospective study". *Vaccine*, 14:1390-4.

Knittel T., Ramadori G., Mayet W.T. *et al.* (1989). "Guillain-Barré syndrome and human diploid cell rabies vaccine". *Lancet*, 1:1334-5.

Moulinier A., Richer A., Fritzell C. *et al.* (1991). "Méningo-radiculite secondaire à une vaccination antirabique". *Presse Medicale*, 20:1121-3.

Plotkin S.A. (1980). "Rabies vaccine prepared in human cell cultures: Progress and Perspectives". *Reviews of Infectious Diseases*, 2:433-47.

Plotkin S.A., Ruppert C.E., Koprowski H. (1999). "Rabies Vaccine". En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:743-766.

Swanson M.C., Rosanoff E., Furwith M. *et al.* (1987). "IgE and IgG antibodies to b-propiolactone and human serum albumin associated with urticarial reactions to rabies vaccine". *Journal of Infectious Diseases*, 155: 909-13.

Tornatore C., Richert A. (1990). "CNS demyelination associated with diploid cell rabies Vaccine". *Lancet*, 335:1346-7.

Wiktor T.H. (1980). "Virus vaccines and therapeutic approaches". En: Bishop H.D., ed. *Rhabdomyoviruses*, vol 3. Boca Raton, FL, CRC Press, 1980:99-112.

16. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antirrotavírica

Las vacunas

Actualmente se dispone de dos vacunas antirrotavíricas:

- Vacuna tetravalente contra rotavirus de Rhesus (RRV-TV), que contiene 10^5 unidades formadoras de placas (UFP) de los reorganizantes RRV de cada serotipo, G1, G2, y G4 y la cepa RRV-G3 en presentación líquida. Esta vacuna se autorizó en 1998, pero en julio de 1999 los fabricantes la retiraron del mercado como consecuencia de la notificación de invaginación intestinal tras la administración de la vacuna (véase más abajo).
- Vacuna contra rotavirus de cepa bovina WC3x de reorganizante humano, que contiene 10^7 UFP de reorganizantes WC3 de G2, G2, G3 y especificidad P1a. Esta vacuna todavía no se autoriza y se está evaluando en países industrializados.
- La vacuna pediátrica oral de cepa monovalente de serotipo G1 humano todavía no se autoriza.

Incidentes adversos leves

Ninguna reacción adversa importante se ha asociado con la administración de la RRV-TV a más de 17 000 niños vacunados, pero se ha observado un aumento significativo de fiebre leve entre los tres y cinco días después de la vacunación. La fiebre baja de menos de 38° C ha sido la más común (hasta 15%) y en un grupo pequeño los niños han tenido temperaturas de más de 39° C.

En un estudio doble ciego aleatorizado, algunos lactantes de 6 a 24 meses recibieron la RRV-TV, la RRV-S1 o placebo (Santosham *et al.*, 1997). La proporción de niños que padecieron diarrea o vómito en el plazo de cinco días, siguientes a la administración de cada dosis de vacuna o placebo, varió del 3% al 7%, y la variación entre grupos no fue significativa. La única diferencia estadísticamente significativa se registró después de la segunda dosis, cuando el 18% de los niños que recibieron la RRV-TV tuvieron una temperatura de más de 38° C, en comparación con el 12% de los que recibieron placebo ($p=0,02$). En un ensayo doble ciego aleatorizado controlado con placebo, en Venezuela, 2 207 lactantes recibieron tres dosis de la RRV-TV oral o placebo. La vacuna fue inocua, aunque el 15% de los lactantes vacunados tuvieron episodios febriles ($>38,1^{\circ}$ C) durante los seis días posteriores a la primera dosis, en comparación con el 7% de los controles ($p<0,001$) (Perez-Schael *et al.*, 1997).

Sólo en un grupo pequeño la temperatura de los niños (1–2%) subió en más de 39° C (Bernstein *et al.*, 1995; Rennels *et al.*, 1996; Santosham *et al.*, 1997).

En un estudio multicéntrico se ha evaluado la seguridad de la cepa bovina WC3. Se observó un pequeño exceso (8%) de diarrea leve en el grupo vacunado sólo después de la primera dosis (Clark *et al.*, 1995).

Incidentes adversos graves

Se ha notificado la invaginación intestinal en personas que han recibido la vacuna tetravalente contra rotavirus de rhesus (CDC, 1999). Todavía se está estimando el riesgo atribuible exacto. También se está evaluando la importancia de este resultado (WHO, 2000), pero los fabricantes estaban tan preocupados que retiraron la vacuna del mercado. Es posible que otras vacunas antirrotavíricas no planteen el mismo riesgo.

Referencias

Bernstein D.I., Glass R.I., Dennehy P.H., *et al.* (1995). “Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children”. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 273:1191–5.

Centers for Disease Control and Prevention – United States (1999). “Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998–1999”. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48:577–81.

Centers for Disease Control and Prevention – United States (1999). “Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices”. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48:(no. RR–2).

Clark H.F., Borian F.E., Plotkin S. (1990). “Immune protection of infants against rotavirus gastroenteritis with a serotype 1 reassortant bovine rotavirus WC-3”. *Journal of Infectious Diseases*, 161:1099–1104.

Clark H.F., White C.J., Offit P.A., *et al.* and OHBRV study group (1995). “Preliminary evaluation of safety and efficacy of quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine”. *Pediatric Research*, 37:172A.

Clark H.F., Glass R.I., Offit P.A. (1999). “Rotavirus vaccines”. En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, P.A., W.B. Saunders Company, 1999:987–1005.

Lanata C.F., Midthun K., Black R.E., *et al.* (1996). “Safety, immunogenicity and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Peru”. *Journal of Infectious Diseases*, 174:268–75.

Linhares A.C., Gabbay Y.B., Mascarenhas J.D., *et al.* (1996). “Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belem, Brazil”. *Bulletin of the World Health Organization*, 74: 491–500.

Perez-Schael I., Guntiñas M.J., Perez M., *et al.* (1997). “Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela”. *New England Journal of Medicine*, 337:1181–7.

Rennels M.B., Glass R.I., Dennehy P.H., *et al.* (1996). “Safety and efficacy of high dose rhesus-reassortant rotavirus vaccines”. *Pediatrics*, 97:7–13.

Santosham M., Moulton L.H., Reid R., *et al.* (1997). “Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in native American populations”. *Journal of Pediatrics*, 131: 632–8.

Vesikari T. (1996). “Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease”. *Lancet*, 350: 1538–41.

World Health Organization (2000). *Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries*. Geneva, 9–11 February 2000. WHO/V&B/00.23.

17. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la encefalitis vírica transmitida por garrapatas

Las vacunas

Las vacunas que se usan en Europa se inactivan generalmente con formalina, preparada de un virus de encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) (subtipo Europa central) cultivado en células de embriones de pollo y purificado. Cada dosis contiene 0,35 mg de antígeno vírico, 1 mg de hidróxido de aluminio como coadyuvante, tiomersal como agente conservador y 0,5 mg de albúmina humana como agente estabilizador.

Incidentes adversos leves

Tal como sucede con cualquier vacuna administrada por vía intramuscular, se pueden presentar reacciones locales ocasionales, como enrojecimiento y tumefacción alrededor del sitio de inyección; inflamación de los ganglios linfáticos regionales, o reacciones generales como fatiga, dolor en la extremidad, náusea y cefalea. En raras ocasiones, es posible que se registren temperaturas de más de 38° C por poco tiempo, vómito o erupción cutánea temporal. En los niños, la reducción de la dosis disminuye las reacciones locales (al 19%, en comparación con el 30% correspondiente a las temperaturas de más de 38° C (Girgsdies, 1996). Sin embargo, se recibió un cúmulo de notificaciones de reacciones alérgicas en niños que llevaron a que se retirara ese producto del mercado. Las reacciones parecen ser provocadas por las respuestas IgE al estabilizador de gelatina. Recientemente, después de eliminar el tiomersal y la albúmina humana del producto, se registró un aumento evidente en el número de niños menores de 3 años que presentaron fiebre después de la primera dosis. Las razones no se conocen aún a ciencia cierta.

Incidentes adversos graves

En casos muy raros, puede aparecer una neuritis de gravedad variable, aunque la relación etiológica con la vacunación es incierta (Kunz, 1992). Se sospecha que la vacunación en algunos pacientes empeore las enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple o la iridociclitis.

Referencias

Barrett P.N., Dorner F., Plotkin S.A. (1999). "Tick-Borne Encephalitis Vaccine". En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 767–780.

Bohus M., Glocker F.X., Jost S., Deuschl G., Lucking C.H. (1993). "Myelitis after immunisation against tick-borne encephalitis". *Lancet*, 342:239–40.

Girgsdies O.E., Rosenkrantz G. (1996). "Tick-borne encephalitis: Development of a pediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study". *Vaccine*, 15:1421–8.

Kunz C. (1992). "Tick-borne encephalitis in Europe". *Acta Leidensia*, 60:1–14.

18. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la tifoidea

Las vacunas

Se cuenta actualmente con varias vacunas contra la tifoidea:

- Una vacuna viva atenuada oral, en líquido o cápsulas de cubierta entérica, que contiene Ty21a liofilizada, una cepa mutante de *Salmonella typhi*;
- Una vacuna de polisacárido capsular recién autorizada (ViCPS) para administración por vía parenteral, que es una solución inyectable de Vi, antígeno (virulencia) preparada del polisacárido (ViCPS) de la cepa de *S. typhi* TY2. Cada dosis contiene 25 µg de polisacárido;
- Una vacuna de células enteras inactivada por calor y fenol para administrarse por vía parenteral, que se ha usado ampliamente por muchos años;
- Una vacuna inactivada con acetona administrada por vía parenteral.

Incidentes adversos leves

Vacuna Ty 21a

La Ty 21a produce menos reacciones adversas que la ViCPS o la vacuna inactivada parenteral. Durante los estudios en voluntarios y sobre el terreno de la Ty 21a oral viva atenuada, los efectos colaterales fueron raros: malestar abdominal, náusea, vómito, fiebre, cefalea y erupción cutánea o urticaria (Gilman *et al.*, 1977; Simanjuntak *et al.*, 1991; Cryz, 1993).

En el cuadro 5 figuran los resultados de tres estudios doble ciego controlados con placebo, en los que se utilizaron métodos de vigilancia activa para evaluar la reactogenicidad de la Ty21a en adultos y niños. Las tasas de reacciones adversas en las personas vacunadas no fueron significativamente más altas que en las del grupo placebo en cuanto a cualquier síntoma o signo.

Cuadro 9: Ensayos de vacuna contra la tifoidea

Ensayos clínicos doble ciego aleatorizados, controlados con placebo de tres dosis de Ty21a, en cápsulas de cubierta entérica y en leche con NaHCO₂, o en suspensión amortiguada, a fin de evaluar la reactogenicidad de la vacuna en adultos, escolares y preescolares (Levine, 1999)

% de reacciones adversas	Adultos, Chile		Niños de 6 y 7 años		Cualquier edad, Indonesia			
	Vacuna de capa entérica (385)*	Placebo (367)	Vacuna de capa entérica (172)	Placebo (172)	Vacuna de capa entérica (311)	Placebo (291)	Vacuna de capa entérica (333)	Placebo (255)
Diarrea	1,8	1,1	1,2	9,9	3,9	3,1	3,8	5,5
Vómito	0,5	0,3	2,3	11,0	1,0	1,7	1,5	0,8
Fiebre 0,3	0,5	0,6	0,6	4,8	1,7	4,8	3,5	
Erupción 0,5	0,5	ND	ND	1,0	0,3	1,2	0,4	

* número total de sujetos
ND = no determinado

Tomado de Levine et al., 1986; Black et al., 1983; Simanjuntak et al., 1991)

En ensayos sobre el terreno a gran escala con la Ty 21a, administrada a 555 000 escolares en Chile (Black *et al.*, 1990) y 32 000 en Egipto (Wahdan *et al.*, 1980), y a 20 000 personas, desde niños de tres años hasta adultos, en Indonesia (Simanjuntak *et al.*, 1991), la vigilancia pasiva no detectó reacciones adversas relacionadas con la vacuna.

ViCPS

En varias pruebas, la ViCPS produjo fiebre (0–1% de los vacunados), cefalea (1,5–3%) y eritema o induración mayor a 1 cm (7%) (Klugman *et al.*, 1987; Cumberland *et al.*, 1993; Keitel *et al.*, 1994). En el estudio realizado en Nepal, la vacuna ViCPS produjo menos reacciones locales y generales que la antineumocócica 23-valente en el grupo testigo (Acharya *et al.*, 1987). En escolares de Sudáfrica, la ViCPS produjo menos eritema e induración que la vacuna meningocócica bivalente en los testigos (Klugman *et al.*, 1987). En una comparación directa, la ViCPS produjo reacciones con una frecuencia de menos de la mitad de la de la vacuna inactivada parenteral, probablemente porque la ViCPS contiene cantidades insignificantes de lipopolisacárido bacteriano (Cumberland *et al.*, 1993).

Vacunas inactivadas parenterales

Las vacunas inactivadas parenterales provocan reacciones adversas generales y locales: fiebre (6,7–29% de los vacunados), cefalea (9–10%) y dolor o tumefacción local grave (3–35%). Entre el 21 y el 23% de las personas vacunadas se ausentaron del trabajo o la escuela por las reacciones adversas (WHO, 1964; Aschcroft *et al.*, 1964; Hejfec *et al.*, 1966; Levine, 1999). En el cuadro 10 figura una sinopsis de las reacciones adversas comunes a las vacunas contra la fiebre tifoidea actuales.

Cuadro 10: Reacciones adversas comunes de las vacunas contra la tifoidea

Vacuna	Reacciones		
	Fiebre	Cefalea	Reacciones locales
Ty21a	0-5%	0-5%	No corresponde
ViCPS	0-1%	1.5-3%	Eritema o induración >1 cm: 7%
Inactivada parenteral	6.7-24%	9-10%	Dolor o tumefacción local grave: 3-3,5%

Fuente: CDC, 1994

Incidentes adversos graves

Se han notificado esporádicamente hipotensión, dolor del tórax y choque tras la administración de las vacunas contra la tifoidea inactivada parenteral (CDC, 1994). Rara vez se han atribuido reacciones más intensas a esta vacuna, a saber: púrpura trombopénica, nefropatía aguda, dermatomiositis, apendicitis, eritema nudoso, esclerosis múltiple y síndrome de fiebre alta, malestar general y toxemia grave. También se ha notificado muerte súbita inesperada tras la administración de la vacuna contra la tifoidea-cólera (Pounder, 1984). Nunca se ha notificado un incidente adverso grave relacionado con la Ty21a ni la Vi CPS.

Referencias

Acharya V.I., Lowe C.U., Thapa R., *et al.* (1987). "Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*: a preliminary report". *New England Journal of Medicine*; 317:1101-4.

Ashcroft M.T., Morrison-Richtie J., Nicholson C.C. (1964). "Controlled field trial in British Guyana school-children of heat-killed-phenolised and acetone-killed lyophilised typhoid vaccines". *American Journal of Hygiene*, 79:196-206.

Black R.E., Levine M.M., Young C., *et al.* (1983). "Immunogenicity of Ty21a attenuated *Salmonella typhi* given with bicarbonate or in enteric-coated capsules". *Developments in Biological Standardization*, 53: 9-14. Basel, S.Karger.

Black R.E., Levine M.M., Ferreccio C., *et al.* (1990). "Efficacy of one or two doses of Ty21 a *Salmonella typhi* vaccine in enteric coated capsules in a controlled field trial". Chilean Typhoid Committee. *Vaccine*, 8:81-4.

Centers for Diseases Control and Prevention (1994). "Typhoid Immunization". Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 43(RR-14);1-7.

Cryz S.J., Jr. (1993). Post-marketing experience with live oral Ty21a vaccine (letter). *Lancet*, 341:49-50.

-
- Cumberland N.S., Roberts J.S., Arnold W.S.G., Patel R.K., Bowker C.H. (1992). "Typhoid Vi: a less reactogenic vaccine". *Journal of International Medical Research*, 20:247-53.
- Gilman R.H., Hornick R.B., Woodward W.E., *et al.* (1977). "Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine". *Journal of Infectious Diseases*, 136:717-23.
- Hejfec L.B., Salmin L.V., Lejman M.Z., *et al.* (1966). "A controlled field trial and laboratory study of five typhoid vaccines in the USSR". *Bulletin of the World Health Organization*, 34:321-39.
- Keitel W.A., Bond N.L., Zahradnik J.M., Cramton T.A., Robbins J.B. (1994). "Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* capsular polysaccharide vaccines". *Vaccine*, 12:195-9.
- Klugman K.P., Gilbertson I.T., Koornhoff H.J., *et al.* (1987). "Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever". *Lancet*, 330:1165-9.
- Levine M.M., Black R.E., Ferreccio C., *et al.* (1986). "The efficacy of attenuated *Salmonella typhi* oral vaccine strain Ty 21a evaluated in controlled field trials". En: Holmgren J., Lindberg A., Molly K. (eds.) *Development of vaccines and drugs against diarrhea*. Lund, Sweden, Studentlitteratur, 1986: 90-101.
- Levine M.M. (1999). "Typhoid fever vaccines". En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company, 1999:781-814.
- Pounder D.J. (1984). "Sudden, unexpected death following typhoid-cholera vaccination". *Forensic Science International*, 24:95-8.
- Simanjuntak C., Paleologo F., Punjabi N., *et al.* (1991). "Oral Immunization against typhoid fever in Indonesia with Ty 21a vaccine". *Lancet*, 338:1055-9.
- Wahdan M.H., Serie C., Cerisier Y., *et al.* (1980). "A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty 21a". *Bulletin of the World Health Organization*, 58:469-74.
- Yugoslav Typhoid Commission (1964). "A controlled field trial of the effectiveness of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia". *Bulletin of the World Health Organization*, 30:623-30.

19. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna contra la varicela

La vacuna

La vacuna contra la varicela está compuesta de la cepa Oka viva atenuada del virus de la varicela zóster (VVZ). La cepa oka fue aislada en Japón de un niño sano con varicela natural y se atenuó mediante propagación secuencial en cultivos de células pulmonares de embriones humanos, células de embriones de conejillos de India y células del diploide humano (WI-38). El virus se sometió a otros pasajes de cultivos humanos de célula diploide (MCR-5) para una vacuna disponible. La vacuna contra el virus de la varicela se liofiliza y, cuando se reconstituye, contiene más de 1 350 unidades formadoras de placas (UFP) de VVZ Oka en 0,5 ml. Cada dosis de 0,5 ml también contiene 12,5 mg de gelatina hidrolizada, rastros de neomicina y suero bovino fetal, 25 mg de sacarosa y rastros de componentes residuales de células MRC-5 (incluidos el ADN y la proteína). La vacuna no contiene agentes conservadores (CDC, 1996).

Incidentes adversos leves

La vacuna contra la varicela fue bien tolerada por 11 000 niños, adolescentes y adultos sanos vacunados durante ensayos clínicos. La vacunación inadvertida de personas inmunes a la varicela no ha aumentado los incidentes adversos. En un estudio doble ciego controlado con placebo con 914 niños y adolescentes sanos susceptibles (Kuter *et al.*, 1991), los únicos incidentes adversos que aparecieron con una frecuencia significativamente más alta ($p < 0.05$) en las personas vacunadas que en los testigos que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección.

De los 8 900 niños sanos de doce meses a doce años que recibieron una dosis de vacuna y luego fueron vigilados hasta por 42 días en ensayos clínicos no controlados, el 14,7% presentó fiebre (temperatura oral $\geq 39^\circ \text{C}$), generalmente asociada con una enfermedad simultánea. Un total del 19,3% de personas vacunadas se quejaron de reacciones en el sitio de la inyección (por ejemplo, dolor, tumefacción, eritema, prurito por exantema, hematoma, induración y rigidez). Además, el 3,4% presentó en el sitio de la inyección una erupción cutánea leve similar a la varicela, caracterizada por una mediana de dos lesiones con la máxima aparición entre los 5 a los 26 días posteriores a la vacunación. Las convulsiones febriles después de la vacunación se presentaron en menos del 0,1% de los niños; no se ha establecido una relación causal.

Se investigaron los incidentes adversos en personas ³ de trece años, en estudios no controlados en los que se administró a unas 1 600 personas una dosis de la vacuna contra la varicela, y a 955, dos dosis de la misma vacuna, que se vigilaron durante 42 días. Después de la primera y la segunda dosis, el 10,2% y el 9,5% de las personas vacunadas, respectivamente, presentaron fiebre (por ejemplo, temperatura oral mayor de 37,7° C), generalmente asociada con una enfermedad simultánea. Después de un par de dosis, el 24,4% y el 32,5% de los niños vacunados, respectivamente, se quejaron de reacciones en el sitio de la inyección, (por ejemplo, dolor, tumefacción, eritema, erupción cutánea, prurito, hematoma, pirexia, induración y adormecimiento). Una erupción cutánea en el sitio de inyección similar a la varicela, caracterizada por una mediana de dos lesiones con la máxima aparición entre los seis a veinte días, y entre los cero a seis días posteriores a la vacunación apareció en el 3% y el 1% de los vacunados, respectivamente. Una erupción cutánea no localizada se presentó en el 5,5% y el 0,9% de los vacunados, caracterizada por una mediana de cinco lesiones, con la máxima aparición entre los siete a veintiún días y entre los cero a veintitrés días, respectivamente (CDC, 1996).

Los datos sobre incidentes adversos posibles se obtienen del sistema de notificación de incidentes adversos a las vacunas (VAERS). De marzo de 1995 a julio de 1998, se distribuyeron en los Estados Unidos 9 700 000 de dosis de vacuna contra la varicela. Durante esta época (CDC, 1999), el VAERS recibió 6 580 notificaciones de incidentes adversos, el 4% de ellos, graves. Aproximadamente dos terceras partes de las notificaciones fueron de niños de menores de diez años. El incidente adverso notificado con más frecuencia fue el exantema (tasa: 37/100 000 dosis de vacuna distribuidas). El análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) confirmó que casi todos los incidentes de exantema que aparecían a las dos semanas de la vacunación eran causados por el virus de tipo salvaje.

Incidentes adversos graves

El sistema de notificación de incidentes adversos a las vacunas después de la concesión de la licencia en los Estados Unidos y los informes de los fabricantes de las vacunas sobre incidentes adversos graves, al margen de su causa, han incluido encefalitis, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, neumonía, trombocitopenia, crisis convulsivas, neuropatías y herpes zóster. Con respecto a los incidentes adversos graves para los cuales se conoce la incidencia basal, las tasas de notificación del VAERS son más bajas que las tasas previstas después de la infección natural por el virus de la varicela o las tasas basales de la infección en la comunidad. Sin embargo, los datos del VAERS están limitados por la subnotificación y la sensibilidad desconocida del sistema de notificación, lo cual dificulta la comparación de las tasas de incidentes adversos consecutivos a la vacunación notificadas al VAERS con las de las complicaciones consecutivas a la infección natural. No obstante la magnitud de estas diferencias, es probable que se presenten incidentes adversos graves consecutivos a la vacunación, a una tasa sustancialmente más baja que la que se registra después de la infección natural. En casos esporádicos se ha confirmado una relación causal entre la vacuna contra la varicela y un incidente adverso grave (por ejemplo, neumonía en un niño inmunocomprometido o herpes zóster). En algunos casos se ha detectado el VVZ de tipo salvaje u otros organismos causales. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, los datos son insuficientes para confirmar una asociación causal.

De las catorce defunciones notificadas al VAERS, ocho tenían otra explicación convincente de la causa de muerte, tres tenían otra explicación verosímil, y en las otras tres, la información era insuficiente para determinar la causa. Se registró una muerte por varicela natural en un niño de nueve años que murió de complicaciones del VVZ de tipo salvaje veinte meses después de vacunación.

Asociación con otras vacunas

La introducción de la vacuna contra la varicela para fines de salud pública, en niños pequeños, se facilitaría si se pudieran asociar la vacuna contra la varicela viva atenuada y la vacuna contra el sarampión–parotiditis–rubéola (MMR). Se ha estudiado la seguridad de los dos niveles de dosis (5 300 y 200 PFU) de la vacuna contra la varicela combinada con la vacuna estándar MMR o no. Se llegó a la conclusión de que la vacuna contra la varicela a ambos niveles de titulación era inocua, aunque el 10% de los niños presentaban reacciones cutáneas menores, posiblemente atribuibles a la vacuna. Las reacciones que normalmente se relacionan con la vacuna MMR no aumentaron significativamente después de la administración de la vacuna contra la varicela combinada con la MMR (Vesikari *et al.*, 1991). La misma seguridad se observó asociando las vacunas contra la varicela y la MMR y las vacunas contra el Hib (Reuman *et al.*, 1997), e incluso asociando la vacuna contra la Hib, la DPT, la MMR y la vacuna contra la varicela (Shinefield *et al.*, 1998).

Vacunación de personas VIH-positivas

Actualmente no está indicada la vacuna contra la varicela para las personas infectadas por el VIH (Gershon *et al.*, 1999), pero hay estudios en curso para determinar la seguridad e indicaciones posibles (AAP, 1997).

Referencias

American Academy of Pediatrics (1997). "HIV infection". En: Peter G., ed. *1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997:294.

Centers for Disease Control and Prevention (1999). "Prevention of Varicella". Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48(No.RR-6):1-5.

Centers for Disease Control and Prevention (1996). "Prevention of Varicella". Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996, 45(No.RR-11): 1-36.

Gershon A.A., Takahashi M., Jo White C. (1999). "Varicella Vaccine". En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:475-507.

Reuman P.D., Sawyer M.H., Kuter B.J., Matthews H. and the MMRV study group (1997). "Safety and Immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella vaccine and PedvaxHIB® vaccines in healthy children twelve to eighteen months old". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 16:662-7.

Shinefield H.R., Black S.B., Staehle B.O. *et al.* (1998). "Safety, tolerability and immunogenicity of concomitant injections in separate locations of M-M-R®II , Varivax® and Tetramune® in healthy children vs; concomitant injections of M-M-R®II, and Tetramune® followed six weeks later by Varivax®". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17:980-5.

Vesikari T., Ohrling A., Baer M., Delem A., Bogaerts H., Andre F.E. (1991). "Evaluation of live Attenuated varicella vaccine (Oka-RIT Strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17-month-old children". *Acta Paediatrica Scandinavica*, 80:1051-7.

20. Incidentes adversos después de la administración de suplementos de vitamina A

La vitamina

Se recomienda la administración de suplementos de vitamina A en países donde la carencia de vitamina A (CVA) y la xeroftalmía son un problema de salud pública. En tales situaciones, combinar la administración de la vitamina A con los servicios de inmunización es una estrategia segura y eficaz. En condiciones ideales, cualquier programa que vincule la administración de suplementos de vitamina A con los servicios de inmunización debe formar parte de un plan nacional general para la lucha contra la CVA, que puede incluir la fortificación de alimentos y métodos de alimentación.

Las preparaciones de vitamina A se pueden suministrar como palmitato de retinol, acetato de retinol o retinol, aunque el palmitato de retinol es la forma más fácil de conseguir de los proveedores comerciales¹. Con tal de que se administre la dosis recomendada, la forma química no es importante. Típicamente², estas preparaciones se diluyen con aceite vegetal de alta calidad, generalmente aceite de maní, con vitamina E como antioxidante, a fin de promover la absorción y retención de la vitamina A por el organismo.

Cuando se administra con la vacuna para fines profilácticos, la vitamina A en dosis alta³ se presenta generalmente en una solución a base de aceite (o en cápsulas de gelatina blanda o líquida) en una dosis y frecuencia relacionada con la edad⁴:

- Niños entre meses seis y once meses: 100 000 UI por vía oral cada cuatro a seis meses;
- Niños de doce meses o mayores: 200 000 UI por vía oral cada cuatro a seis meses;
- Mujeres seis a ocho semanas después del parto: 200 000 UI por vía oral *una vez* durante el período infértil seguro.

¹ Aunque la unidad internacional (UI) para la vitamina A (que expresa la actividad biológica y no la cantidad química) se discontinuó oficialmente en 1954, las preparaciones de la vitamina A todavía se denominan UI, por conveniencia, con su equivalencia en mg o µg de retinol o sus ésteres. Una dosis de 200 000 es equivalente a 110 mg de palmitato de retinol, 69 mg de acetato de retinol o 60 mg de retinol.

² También existen comprimidos de polvo, pero se usan más rara vez.

³ Con respecto a la administración de suplementos de vitamina A, dosis alta se refiere a cantidades de más de 25 000 UI por dosis.

⁴ Los niños menores de seis meses de edad, amamantados o no, cuyas madres no hayan recibido suplementos de vitamina A a las seis a ocho semanas después del parto, 50 000 UI por vía oral.

Para la administración con los servicios de inmunización, las normas anteriores indican las dosis según la edad que se recomiendan actualmente. En los niños, una dosis alta de suplemento es suficiente para aumentar plenamente sus reservas de vitamina A durante un período de cuatro a seis meses. Teóricamente, los niños en riesgo de CVA deben recibir suplementos al menos dos veces al año (es decir, cada cuatro a seis meses). No es necesario suministrar vitamina A más a menudo; sin embargo, es seguro e inocua *si se observa un intervalo mínimo de un mes entre dosis*.

El intervalo y la frecuencia de la dosificación cambian cuando los suplementos de vitamina A se administran a mujeres embarazadas o se usan para el tratamiento del sarampión o la xeroftalmía/carencia de vitamina A clínica, o el manejo integrado de las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI) (Grupo de Estudio de la OMS/UNICEF/IVACG, 1997).

La administración de cantidades excesivas de vitamina A puede provocar toxicidad, conocida como hipervitaminosis A. La cantidad que se precisa para causar toxicidad variará de un individuo a otro. Las manifestaciones de toxicidad dependerán de la edad y la función hepática del individuo, la dosis y la duración de la administración (Bauernfeind, 1980).

A escala mundial, la incidencia de exceso de vitamina A (hipervitaminosis A) es un problema mucho menor comparado con la incidencia y los efectos de la carencia de vitamina A. Unos 200 casos de hipervitaminosis A se presentan anualmente, unos 3 000 000 de individuos presentan carencia de vitamina A clínica cada año, de 250 000 a 500 000 niños se quedan ciegos y en muchos más el riesgo de mortalidad y morbilidad aumenta (Bauernfeind, 1980; Beaton *et al.*, 1994; Glasziou y Mackerras, 1993; WHO, 1995).

Incidentes adversos leves

Los efectos colaterales o incidentes adversos son raros cuando se administra la dosis correcta de vitamina A para la edad con la vacuna. En ocasiones, algunos niños padecen soltura de heces, cefalea, irritabilidad, fiebre, náusea y vómito. La tasa excesiva de aparición de estos síntomas leves de intolerancia ha variado del 1,5 al 7%, en función de la edad y la dosis administrada (Florentino *et al.*, 1990; West *et al.*, 1992; Agoestina *et al.*, 1994). Estos efectos colaterales transitorios desaparecen prácticamente en todos los niños entre las 24 a 48 horas (Florentino *et al.*, 1990; West *et al.*, 1992; Agoestina *et al.*, 1994). Las reacciones beneficiosas después de la administración de la vitamina A también han sido notificadas por las madres y documentadas. Estas reacciones positivas son: mejor apetito, sueño más profundo y cambios en el comportamiento (los niños se vuelven más activos y vivaces) (Florentino *et al.*, 1990).

En los recién nacidos y los lactantes menores de seis meses, la administración de suplementos de vitamina A se ha asociado con una incidencia más alta de abultamiento transitorio de la fontanela. Estas reacciones desaparecen entre las 24 a 72 horas (Florentino *et al.*, 1990; West *et al.*, 1992; Agoestina *et al.*, 1994; Rahman *et al.*, 1995; Baqui *et al.*, 1995). La tasa excesiva de estos incidentes ha variado del 0,5 al 10%, en función de la edad y la dosis administrada (West *et al.*, 1992; Agoestina *et al.*, 1994; de Francisco *et al.*, 1993; WHO/CHD, 1998). En los dos estudios que han investigado los efectos a largo plazo en el desarrollo,

no se ha hallado ninguna anormalidad en el desarrollo a largo plazo como resultado de las reacciones (Agoestina *et al.*, 1994; van Dillen y de Francisco, 1996). Aunque no se puede afirmar contundentemente, se ha postulado que, aunque el volumen intracraneal puede aumentar un poco con la administración de suplementos de vitamina A, la elasticidad del cráneo del neonato es suficiente para prevenir el aumento de la presión (Agoestina *et al.*, 1994).

Toxicidad clínica como resultado de sobredosificación

Hipervitaminosis

La hipervitaminosis no es resultado de los programas de intervención de salud pública. Más bien, la toxicidad se ha asociado con el abuso de suplementos de vitamina A y con regímenes alimentarios con un contenido sumamente alto de vitamina A preformada (es decir, de alimentos de origen de animal). Se sabe que las reacciones tóxicas provocadas por las dosis grandes de vitamina A se presentan después de consumir hígado rico en vitamina A (por ejemplo, de oso polar, halibut o ballena) o mediante la administración excesiva de preparaciones de vitamina A (Molinero y Hayes, 1982). Es útil diferenciar entre la intoxicación aguda a causa de la ingestión excesiva a corto plazo de vitamina A y la hipervitaminosis crónica que es resultado de la ingestión a largo plazo de dosis más moderadas de vitamina A:

(i) Toxicidad aguda de la vitamina A (*única ingestión de 25 000 UI por kg o más*)

Los signos y síntomas, que se pueden retrasar de ocho a veinticuatro horas, son: irritabilidad, somnolencia, mareo, letargia, náusea y vómito, diarrea, eritema, prurito, descamación, cefalea y presión intracraneal más alta (que produce el abultamiento de la fontanelas en los lactantes), diplopía, y papiledema. Se puede observar descamación de la piel alrededor de boca uno o varios días después de la ingestión, que puede difundirse al resto del cuerpo (Molinero y Hayes, 1982; Bendich y Langseth, 1989; Hathcock *et al.*, 1990; CPS, 1999; Parfitt, 1999).

(ii) Toxicidad crónica de la vitamina A (*ingestión excesiva de 4 000 UI/kg diarios por 6 a 15 meses*)

Esta dosis puede producir síntomas de fatiga, irritabilidad, anorexia y pérdida de peso, vómito y otros trastornos gastrointestinales, fiebre baja, hepatoesplenomegalia, cambios de la piel (color amarillento, sequedad, sensibilidad a la luz solar), alopecia, labios partidos y sangrantes, uñas quebradizas, pérdida del cabello, anemia, cefalea, hipercalcemia, edema subcutáneo, nicturia y dolores en los huesos y articulaciones. Otros síntomas de toxicidad crónica también pueden ser presión intracraneal y papiledema levantado que imita tumores cerebrales, tinnitus, trastornos visuales que pueden ser ceguera grave e inflamación dolorosa de los huesos largos. Aumentan las concentraciones de vitamina A en plasma, pero no se correlacionan forzosamente con la toxicidad (Molinero y Hayes, 1982; Bendich y Langseth, 1989; Hathcock *et al.*, 1990; CPS, 1999; Parfitt, 1999).

Efectos perjudiciales durante el embarazo

Hay que evitar las dosis excesivas o altas de vitamina A durante el embarazo, por los posibles efectos teratogénicos al feto (anormalidades de nacimiento o defectos congénitos). En las zonas de carencia de vitamina A endémica, las recomendaciones actuales estipulan que la administración segura de suplementos de vitamina A en embarazadas no exceda de 10 000 UI por día, o 25 000 UI por semana (WHO, 1998). Durante el período seguro infértil, entre las seis a ocho semanas posparto, dependiendo del estado de la lactancia natural, resulta seguro dar a las madres un suplemento de dosis alta de vitamina A. Esto eleva el contenido de vitamina A de la leche materna y beneficia al lactante menor de seis meses alimentado a pecho.

Prevención

Evite sobredosis siguiendo el plan de dosificación recomendado para la edad, según convenga para la prevención o el tratamiento.

Tratamiento

En caso de sobredosis aguda, lave el estómago y administre después carbón activado y un catártico. Dé tratamiento sintomático. En caso de ingestión crónica, suspenda la vitamina A. La toxicidad es lentamente reversible, pero puede persistir por varias semanas.

Referencias

- Agoestina T., Humphrey J.H., Taylor G.A., *et al.* (1994). "Safety of one 52 μ mol (50 000 IU) oral dose of vitamin A administered to neonates". *Bulletin of the World Health Organization*, 72:859-68.
- Baqui A.H., de Francisco A., Arifeen S.E., Siddique A.K., Sack R.B. (1995). "Bulging fontanelle after supplementation with 25 000 IU of vitamin A in infancy using immunization contacts". *Acta Paediatrica*, 84:863-6.
- Bauernfeind J.C. (1980). *The safe use of vitamin A: a report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG)*. Washington DC, The Nutrition Foundation.
- Beaton G.H. *et al.* (1994). "Vitamin A supplementation and child morbidity and mortality in developing countries". *Food and Nutrition Bulletin*, 15(4): 282-9.
- Bendich A., Langseth L. (1989). "Safety of vitamin A". *American Journal of Clinical Nutrition*, 49:358-71.
- Compendium of Pharmaceuticals and Specialities (CPS)* (1999), 34th ed. Toronto, Canadian Pharmacists Association.
- Florentino R.F., Tanchoco C.C., Ramos A.C. *et al.* (1990). "Tolerance of preschoolers to two dosage strengths of vitamin A preparation". *American Journal of Clinical Nutrition*, 52:694-700.

de Francisco A., Chakhaborty J., Chowdhury H.R., *et al.* (1993). "Acute toxicity of vitamin A given with vaccines in infancy". *Lancet*, 342:526–7.

Glasziou P.P. Mackenas D.E.M. (1993). "Vitamin supplementation in infectious disease: a meta-analysis". *British Medical Journal*, 306:366–70.

Hathcock J.N. *et al.* (1990). "Evaluation of vitamin A toxicity". *American Journal of Clinical Nutrition*, 52:183–202.

Miller D.R., Hayes K.C. 1982. "Vitamin excess and toxicity". En: Hathcock J.N., ed. *Nutritional Toxicology*. Vol. 1. New York, Academic Press, 1982:81–133.

Parfitt K., ed. (1999). *Martindale: the complete drug reference*. Londres, Pharmaceutical Press.

Rahman M.M. *et al.* (1995). "Administration of 25 000 IU vitamin A doses at routine immunization in young infants". *American Journal of Clinical Nutrition*, 49:439–45.

Van Dillen J., de Francisco A. (1996). "Long-term effect of vitamin A with vaccines". *Lancet*, 347:1705.

West K.P., Khattry S.K., LeClerq S.C., *et al.* (1992) "Tolerance of young infants to a single, large dose of vitamin A: a randomized community trial in Nepal". *Bulletin of the World Health Organization*, 70:733–9.

WHO (1995). *Global prevalence of vitamin A deficiency: MDIS Working Paper N° 2*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

WHO/CHD (1998). "WHO/CHD immunization-linked vitamin A supplementation study group. Randomized trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunization in early infancy". *Lancet*, 352:1257–63.

WHO/UNICEF/IVACG Task Force (1997). *Vitamin A supplements: A guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*, 2nd ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

21. Incidentes adversos consecutivos a la aplicación de la vacuna antiamarílica

La vacuna

La única vacuna antiamarílica disponible en el mundo es la de la cepa viva del virus 17D atenuada. Se recomienda administrar la vacuna a los seis meses de edad. Cada dosis contiene al menos 1 000 DL 50 (dosis letal para el ratón, o su equivalente en UFP, o unidades formadoras de placas).

Incidentes adversos leves

Se ha vacunado a más de 300 000 000 de personas, con un registro notable de tolerancia y seguridad. Se vigiló la reactogenicidad de la vacuna 17D en 10 ensayos clínicos realizados entre 1953 y 1994 (Kouwenaar, 1953; Tauraso *et al.*, 1972; Tauraso *et al.*, 1972; Freestone *et al.*, 1977; Moss-Blundell *et al.*, 1981; Roche *et al.*, 1986; Lhuillier *et al.*, 1989; Mouchon *et al.*, 1990; Soula *et al.*, 1991; Ambrosh *et al.*, 1994). Se presentaron reacciones locales leves que desaparecieron por sí solas (cefalea, cefalea y fiebre, y fiebre sin síntomas) en una minoría de los sujetos a los cinco a siete días después de la vacunación. La falta de controles tratados con placebo, en los informes publicados, pone en tela de juicio la interpretación de los datos sobre incidentes adversos, aunque la incidencia más baja de incidentes adversos en sujetos vacunados anteriormente en otro estudio sugiere que estos incidentes son reales. La reactogenicidad en lactantes no es más alta y puede ser incluso más baja que en adultos. Esta fue la misma conclusión a la que se llegó en los primeros estudios en Brasil, en 1937 a 1938. En los sujetos vigilados a diario, se detectó una frecuencia más alta de incidentes adversos; cefalea en el 10% y reacciones de cualquier tipo en el 30%. En 370 viajeros seguidos mediante encuesta telefónica, el 25% de los vacunados informaron sobre una o más reacciones, generalmente leves, caracterizadas por síntomas generales similares a la gripe (22%) o una reacción local (5%, típicamente, dolor) (Pivetaud *et al.*, 1986).

Incidentes adversos graves

Encefalitis posvacunación

La vacuna 17D retiene cierto grado de neurovirulencia, como lo demuestra la inoculación intracerebral de ratones y monos y la aparición de casos raros de encefalitis posvacunación en seres humanos. Estos casos han aparecido sobre todo, pero no exclusivamente, en lactantes muy pequeños. De 1952 a 1960, se registraron 15 casos cuando no había ninguna restricción de edades en el uso de la vacuna en lactantes.

De los quince casos, trece (87%) correspondieron a menores de cuatro meses y ninguno era mayor de siete meses. La incidencia de la encefalitis posvacunación en lactantes muy pequeños puede estimarse entre 0,5 a 4 por 1 000, basados en los dos informes que proporcionan datos del denominador. En cambio, el riesgo de que las personas mayores de nueve meses contraigan encefalitis (la edad mínima actual recomendada para la vacunación ordinaria) es sumamente bajo. Sólo tres casos se han notificado entre viajeros. La vigilancia de incidentes adversos ha sido pasiva e insensible. Se necesitan otros estudios en campañas a gran escala para aclarar el riesgo de encefalitis tras la administración de la vacuna 17D.

Se notificaron recientemente dos defunciones en Brasil después de la administración de la vacuna antiamarilica, cuya importancia no es evidente. No había habido ninguna mutación genética a la virulencia (Silva 2000).

Reacciones inmediatas por alergia a proteínas del huevo

Las vacunas antiamarilicas actuales contienen proteínas de huevos y en ocasiones raras pueden inducir reacciones alérgicas inmediatas, incluida la anafilaxia. La vacuna 17D se administró a 242 personas con antecedentes de alergia, por vía intradérmica, a una dosis de 0,1 ml. Si no tenían ninguna reacción en un plazo de 45 minutos, recibían los 0,4 ml restantes por vía subcutánea. Nueve (3,7%) de los sujetos experimentaron reacciones alérgicas. Se exacerbó la alergia comprobada, pero latente – eccema, asma, rinitis – en cuatro pacientes, urticaria en tres pacientes y “enfermedad del suero similar a la enfermedad” en tres pacientes. En un grupo testigo de 465 personas sin antecedentes de alergia, sólo tres presentaron una reacción tardía a la vacuna antiamarilica (Kouvenaar, 1953).

Los datos más recientes y definitivos sobre la incidencia de reacciones alérgicas son escasos, principalmente porque los antecedentes de intolerancia o alergia al huevo o a vacunas obtenidas en huevos se considera una contraindicación de la vacuna 17D. Según la evaluación preliminar de los datos recogidos entre 1990 y 1995 (CDC, 1990), la incidencia estimada de reacciones alérgicas es de cinco a veinte por 1 000 000 de dosis. Otros componentes también pueden desempeñar una función en la hipersensibilidad a la vacuna, por ejemplo, a la gelatina hidrolizada que incorporan algunos fabricantes como agente estabilizador (Monath, 1999). Se recomienda la prueba cutánea con vacuna antiamarilica, antes de la administración a personas con antecedentes de síntomas anafilácticos generales (urticaria generalizada, hipotensión, o manifestaciones de obstrucción de las vías respiratorias superiores o inferiores) después de consumir huevo.

Vacunación de personas VIH-positivas

La infección asintomática por el VIH no se considera una contraindicación en los Estados Unidos, pero sí en el Reino Unido. Estudios preliminares indican que la infección asintomática por el VIH puede reducir la respuesta inmunitaria a la vacuna 17D (Monath, 1999). La decisión de vacunar a pacientes inmunocomprometidos se basa en la evaluación del riesgo de la exposición para el paciente y su estado clínico (AAP, 1997). La OMS no recomienda la vacunación de individuos con infección sintomática por el VIH.

Vacunación de embarazadas

El embarazo es una contraindicación para la administración de cualquier vacuna de virus vivo, excepto cuando la sensibilidad y exposición son sumamente probables y la enfermedad que se pretende prevenir plantea una amenaza más grave para la mujer o el feto que la vacuna. La vacuna antiamarílica se puede administrar a embarazadas en riesgo sustancial de exposición inminente a la infección.

Administración simultánea

La vacuna antiamarílica se puede administrar simultáneamente con la vacuna contra la poliomielitis (oral o inactivada). También se puede administrar al mismo tiempo (pero no con la misma jeringa) que las vacunas inyectadas, como la antisarampionosa, la BCG (Gateff *et al.*, 1973), la DTP, las vacunas contra la hepatitis A y contra la hepatitis B (Yvonnet B. *et al.*, 1986) sin que se altere la inmunogenicidad de estas vacunas ni se produzcan más reacciones a cada componente. Varios estudios han revelado que una combinación de vacunas antisarampionosa y antiamarílicas administradas simultáneamente con la misma jeringa provocó los mismos títulos de anticuerpo que cuando las vacunas se administraron por separado, sin incidentes adversos imprevistos (Lhuillier *et al.*, 1989; Mouchon *et al.*, 1990; Soula *et al.*, 1991). Sin embargo, la OMS no recomienda reconstituir las dos vacunas juntas, sino que cada vacuna se reconstituya con el diluyente proporcionado. De lo contrario, se corre el riesgo de dañar la vacuna.

Referencias

Ambrosh F., Fritzell B., Gregor J., *et al.* (1994). Combined vaccination against yellow fever and typhoid vaccine: A comparative trial. *Vaccine*, 12:625.

American Academy of Pediatrics (1997). "Arboviruses". En: Peter G, ed., *1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997:140.

Centers for Disease Control and Prevention (1990). "Vaccine Adverse Events Reporting System, United States". *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 39:730.

Freestone D.S., Ferris R.D., Weinberg A., *et al.* (1977). "Stabilized 17-D strain yellow fever: Dose response studies, clinical reactions and effects on hepatic function". *Journal of Biological Standardization*, 5:181-6.

Gateff C., *et al.* (1973). "Etude d'une nouvelle association vaccinale quintuple". *Annales de Microbiologie (Paris)*, 124B:387-409.

Kouwenaar W. (1953). "The reaction to yellow fever vaccine (17D) particularly in allergic individuals". *Tropical and Geographical Medicine*, 5:75.

Lhuillier M., Mazzariol M.J., Zadi S., *et al.* (1989). "Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months". *Journal of Biological Standardization*, 17:9-15.

Monath T.P. (1999). "Yellow Fever". En: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines*, 3rd ed. Filadelfia, PA, W.B. Saunders Company, 1999:815–879.

Moss-Blundell A.J., Bernstein S., Wilma M., *et al.* (1981). *A clinical study of stabilized 17D strain live attenuated yellow fever vaccine*, 9:445.

Mouchon D., Pignon D., Vicens R., *et al.* (1990). "Étude de la vaccination combinée rougeole-fièvre jaune chez l'enfant africain âgé de 6 à 10 mois". *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 83:537–551.

Pivetaud J.P., Raccurt C.P., M'Bailara L. *et al.* (1986). "Clinique, Réactions post-vaccinales à la vaccination anti-amarile". *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 79:772.

Roche J.C., Jouan A., Brisou B., *et al.* (1986). "Comparative clinical study of a new 17D thermostable yellow fever vaccine". *Vaccine*, 4:163.

Silva J., Cerqueira R., Sousa Ma. L., Luna E. (2000). *Vaccine safety: yellow fever vaccine. Report of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Disease*. PAHO, Washington.

Soula G., Sylla A., Pichard E. (1991). "Étude d'un nouveau vaccin combiné contre la fièvre jaune et la rougeole chez des enfants âgés de 6 à 24 mois au Mali". *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 84:885–897.

Tauraso N.M., Coultrip R.L., Legters L.J., *et al.* (1972). "Yellow fever vaccine IV. Reactogenicity and antibody response in volunteers inoculated with a vaccine free from contaminating avian leukosis viruses". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 139.

Tauraso N.M., Myers M.G., Nau E.V., *et al.* (1972). Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow fever vaccines on antigenicity in man. *Journal of Infectious Diseases*, 126:362.

Yvonnet B. *et al.* (1986). "Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever Vaccines". *Journal of Medical Virology*, 19:307–11.