

## **Evaluación de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC. Informe preliminar sobre 8.117 vacunados**

**Roberto Debbag, Ricardo Rüttimann y Daniel Stamboulian**

### **Summary**

*The initial evaluation of adverse reactions associated to the antimeningococcal BC vaccine in 8,117 vaccinees, showed that most of these reactions were local. The most important was local pain (60,9%) which was less frequent with the 2nd. dose and had a mean duration of 3,3 days. This reaction was associated, in 14,4% of the cases, with other local reactions such as tumefaction, redness or node. Fever was present in an average of 2,2% of the vaccinees. Only 0,4% had between 39,1 and 40,4° C, and 1/1,000 over 40,5° C. Duration of fever was 1 day in most cases. Three children had rash and 5 diarrhea, approximately 6/10,000 vaccinees.*

*Regarding other systemic adverse reactions, there was only one case of purpura. There were no cases of anaphylaxia, seizures or other neurologic manifestations. The hypotonic-hyporesponsive syndrome was not observed either, although 6 children had a vagal hypotensive reaction immediately after vaccination.*

*According to our observations and international experiences, this vaccine has shown to be safe and most reactions were local.*

### **Resumen**

*A través de la evaluación inicial de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC en 8.117 vacunados, observamos que la mayoría de las reacciones fueron locales. Entre ellas se destacó el dolor (60,9%) que fue menos frecuente con la 2ª dosis y tuvo una duración media de 3,3 días. Esta manifestación se acompañó, en el 14,4% de los casos, con otras reacciones locales como tumefacción, enrojecimiento o nódulo. La fiebre se presentó, como promedio, en el 2,2 de los vacunados. Tuvo entre 39,1 y 40,4° C sólo el 0,4% y uno, de cada 1.000, superó 40,5° C. La duración fue de 1 día en la mayoría de los casos. Hubo 3 niños con rash y 5 casos de diarrea, lo que da un porcentaje aproximado de 6/10.000 vacunados.*

*En relación con otros efectos adversos sistémicos, sólo hubo un caso de púrpura y no tuvimos ningún paciente con anafilaxia, convulsiones u otras manifestaciones neurológicas. Tampoco se observó el síndrome de hipotonía-hiporeactividad, aunque hubo 6 niños que presentaron una reacción vagal con hipotensión de aparición inmediata postvaccinal.*

*De acuerdo con lo observado en nuestro grupo de trabajo y las amplias experiencias internacionales con esta vacuna, es evidente que ésta es segura y la mayoría de las reacciones son locales.*

## Introducción

Las infecciones por meningococo, principalmente las causadas por el meningococo del grupo B, han aumentado su incidencia en los últimos 2 años en varias regiones de la República Argentina (1). Para su prevención, contamos en nuestro país desde abril de 1994, con una vacuna antimeningocócica BC de origen cubano que, según diversos estudios, ha demostrado ser eficaz y segura (2-3).

El esquema de vacunación comprende dos dosis, aplicadas con una diferencia de 6 a 8 semanas, en general en niños mayores de 4 años.

Tras la administración de la vacuna, suelen aparecer algunas reacciones adversas que, según los estudios de campo, no fueron severas y estuvieron, en su mayoría, relacionadas con el sitio de aplicación (3-4). Sin embargo, en nuestro medio se han referido algunos casos de efectos mayores.

Es nuestro objetivo, a través de este estudio, evaluar las reacciones adversas producidas por esta vacuna en niños inmunizados en el Centro de Estudios Infectológicos (CEI) de Buenos Aires, y presentar en esta publicación, los primeros datos obtenidos sobre 8.117 vacunados.

## Material y métodos

El estudio fue prospectivo y se realizó sobre una población de 15.000 niños (30.000 dosis), inmunizados con la vacuna antimeningocócica B-C (VAC-Mengoc B-C) de origen cubano, que se aplicó por vía intramuscular profunda en la región deltoide. La conservación de las mismas, desde su

distribución hasta su aplicación, se realizó según normas internacionales de cadena de frío, a una temperatura entre 2-8°C.

El registro de las reacciones adversas, aparecidas luego de la aplicación de la 1a. ó 2a. dosis, se realizó a través de una encuesta personal o telefónica (Figura 1). La información fue obtenida por personal de la salud entrenado sobre las características de la vacuna, técnicas de aplicación y posibles reacciones adversas.

Los datos demográficos, así como las reacciones adversas locales y/o sistémicas, se volcaron en un protocolo confeccionado al respecto (Figura 2).

Las reacciones adversas mayores (púrpura, anafilaxia, etc.) fueron evaluadas personalmente por médicos del grupo de trabajo.

Se definieron las reacciones adversas en:

### Locales

- 1) **Dolor:** se registró a todo aquel que requirió analgésico, produjo dificultad para la movilización del brazo o fue descrito como importante.
- 2) **Tumefacción:** edema con aumento de temperatura en el sitio de aplicación.
- 3) **Enrojecimiento:** rubor en relación al sitio de aplicación.
- 4) **Nódulo:** inflamación dura e indolora.

### Sistémicas

- 1) **Fiebre:** se tomó en cuenta la temperatura cuando fue mayor de 38° C.
- 2) **Somnolencia:** tendencia no habitual al sueño y dificultad para despertarse.
- 3) **Irritabilidad/lanto persistente:** cambios de conducta o cambios en la calidad del llanto inconsolable por 3 horas o más.
- 4) **Rash:** erupción generalizada con o sin prurito, edema o calor
- 5) **Púrpura:** enfermedad representada por la aparición de pequeños puntos rojizos que dan a la piel coloración purpúrica (petequias, equimosis, etc.).
- 6) **Anafilaxia:** reacción inmediata con shock y edema angioneurótico, dificultad respiratoria que requiere tratamiento específico.

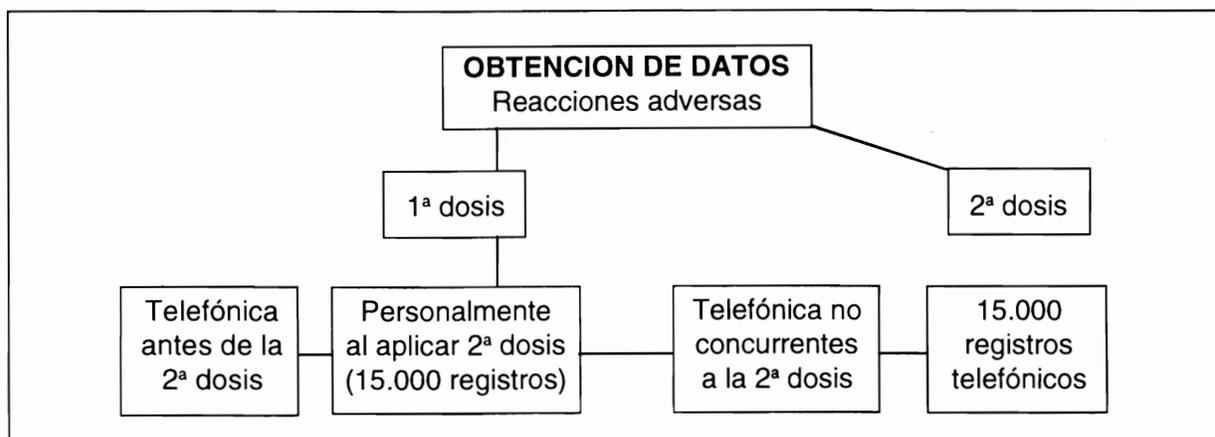


Figura 1

Evaluación de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC.  
 Informe preliminar sobre 8.117 vacunados  
 Debbag, Rüttimann y Stambouljan

**PROTOCOLO FUNCEI 039**  
**REACCIONES ADVERSAS LUEGO DE LA VACUNA ANTIMENINGOCOCCICA BC**

Dosis 1ª  2ª

Fecha de vacunación: / /

Nombre y apellido: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: / / Teléfono: \_\_\_\_\_

**Reacciones Locales**

Dolor

Tumefacción

Enrojecimiento

Nódulo

Otras: \_\_\_\_\_

Aparición (días)						Duración (días)									
1	2	3	4	5	+	1	2	3	4	5	6	7	8	9	+

**Reacciones Sistémicas**

Fiebre No  Sí

38 - 38.9°C	39 - 40.4°C	>40.5°C

Somnolencia

Irritabilidad / Llanto persistente

Cefalea

Náuseas

Vómitos

Diarrea

Escalofríos

Exantema máculo papular (urticaria - Rash)

Púrpura

Anafilaxia

S. hipotónico hiporeactivo

Convulsiones

Encefalopatía

Otras: \_\_\_\_\_

Aparición					Duración				
<12	1	2	3	+	1	2	3	4	+
hs.	Días				Días				

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Figura 2

- 7) **Síndrome hipotónico/hiporeactivo:** disminución del tono muscular, con trastornos de la conciencia de aparición posterior a la hora de la vacunación.
- 8) **Convulsiones:** contracciones musculares involuntarias con cambios en el estado de conciencia.
- 9) **Encefalopatía:** trastorno neurológico focal o difuso con signos de hipertensión endocraneana, acompañados o no de convulsiones.

Para la evaluación estadística de los resultados se aplicó una técnica de estadística descriptiva donde se determinaron la incidencia de las reacciones adversas en relación a la primera/segunda dosis, globales, locales y sistémicas, duración de las mismas y edad. Se evaluaron los riesgos relativos con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de los efectos adversos según subgrupos etareos de la población vacunada.

### Resultados

Para este informe preliminar se evaluaron 8.117 registros de los cuales 5.913 (72,85%) correspondieron a la 1a. dosis y 2.204 (27,15%) a la segunda dosis.

Efectos adversos locales: (Figura 3) el más frecuente fue el dolor: 60,9% de los vacunados.

El síntoma fue menos frecuente con la segunda dosis (1a. dosis 62,2% vs. 57,3% en la 2a. dosis).

En promedio, el dolor apareció durante el primer día posterior a la vacunación y duró 3,3 días. En 5 de cada 1.000 vacunados, el dolor persistió por más de 7 días.

Esta manifestación se acompañó, en el 14,4% de los casos, con otras reacciones locales como tumefacción, enrojecimiento o nódulo. La tumefacción acompañó al dolor en el 5% de los vacunados.

### Efectos adversos sistémicos (Figura 4).

**Fiebre:** se presentó en el 2,2% de los vacunados. La fiebre entre 38 y 39°C ocurrió en el 1,7% y entre 39,1 y 40,4°C en el 0,4%. En 8 casos (1 por cada 1.000 vacunados) la fiebre superó los 40,5°C. En este grupo, la duración fue superior a 3 días en 6 de los 8 niños.

La fiebre duró sólo 1 día en la mayoría de los casos (62,7%) y persistió por más de 3 días en el 18,1%.

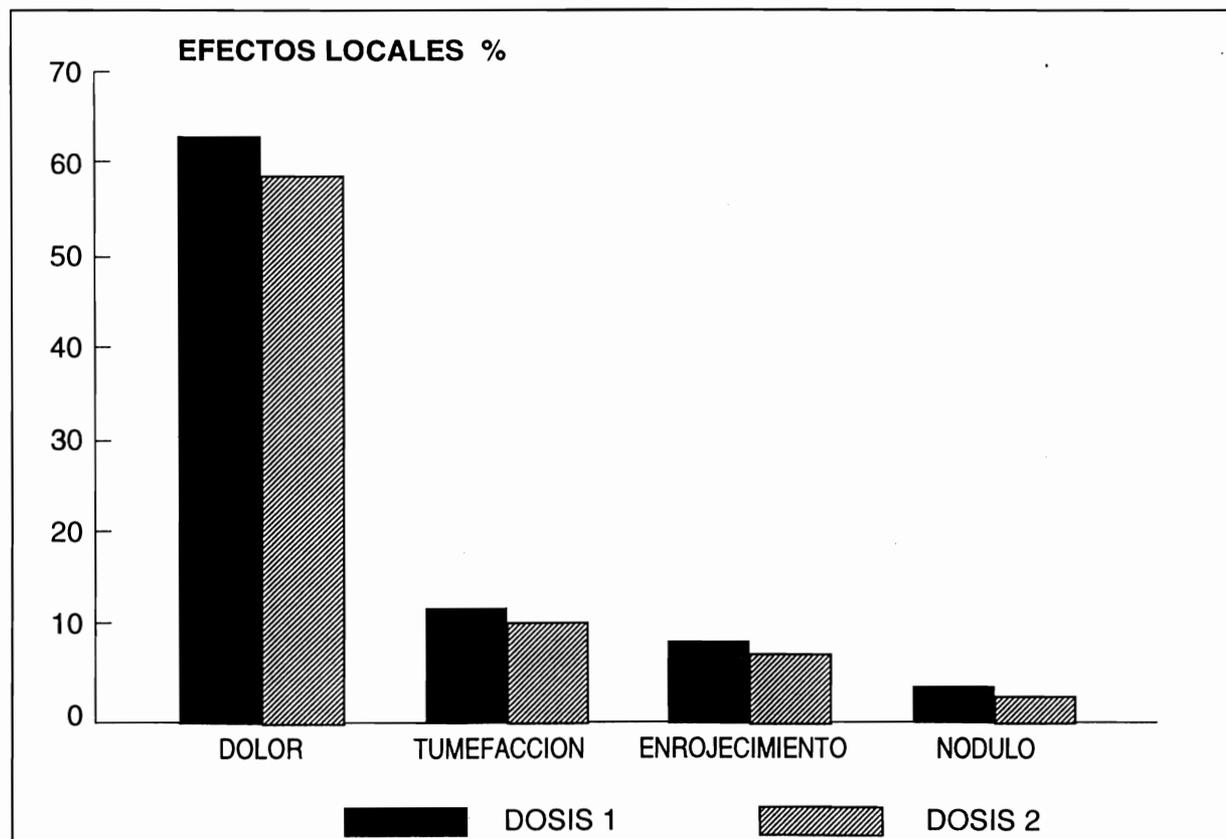


Figura 3 - Vacuna antimeningocócica B-C. Efectos adversos (Nº 8.117 dosis)

**Púrpura:** sólo hubo 1 caso en relación con la 1a. dosis, en un vacunado de 20 años.

**Rash:** se observó en 3 niños. En 2 niños con edades entre 7 y 11 años en relación con la 1a. dosis, y 1 caso, con la 2a.

**Diarrea:** hubo 5 casos que dan un porcentaje aproximado de 6 cada 10.000 vacunados.

**Anafilaxia, convulsiones, encefalopatía:** no se registraron en este grupo.

**Síndrome hipotónico/hiporeactivo:** no se registró en ninguno de los 8.117 vacunados. Sin embargo, hubo 6 niños que presentaron un cuadro descrito como reacción vagal con hipotensión de aparición inmediata postvaccinal. Es importante destacar que el síndrome hipotónico/hiporeactivo corresponde cuando este tipo de reacciones aparece luego de la hora de vacunados e inclusive puede aparecer dentro de la semana <sup>(6)</sup>.

Finalmente, los efectos adversos sistémicos no registraron diferencias significativas en la frecuencia entre la 1a. y la 2a. dosis. En relación

con la edad, las reacciones fueron menos frecuentes en los menores de 2 años. Sin embargo, el escaso número de vacunados en este grupo relativiza esta observación.

### Comentario

Cuando se analizan los efectos adversos de ésta u otras vacunas, es importante categorizarlos en locales y sistémicos.

Entre los primeros se destacan el dolor, la tumefacción, el enrojecimiento y entre los sistémicos, la fiebre, las manifestaciones neurológicas, la púrpura, el síndrome de hipotonía-hiporespuesta y la anafilaxia.

En nuestro trabajo, de las reacciones adversas asociadas a la vacuna antimeningocócica BC, la más frecuente fue el dolor en el sitio de la aplicación (60,9%). Fue algo menor con la segunda dosis y la duración fue, en general, de 3 días. En algunos casos se acompañó de tumefacción o enrojecimiento y fueron bien toleradas y autolimitadas.

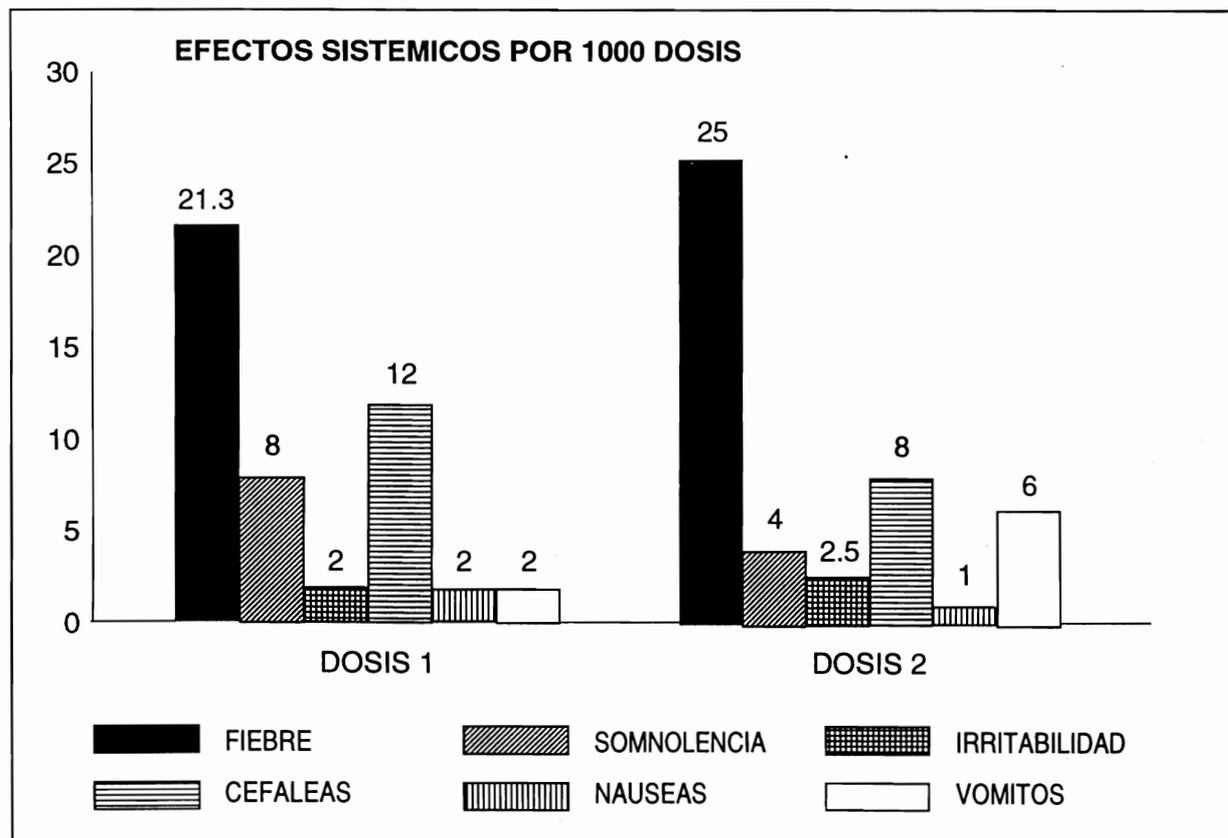


Figura 4 - Vacuna antimeningocócica B-C. Efectos adversos (Nº 8.117 dosis)

Las reacciones locales posteriores a la vacuna antimeningocócica fueron ligeramente mayores que las descritas con la vacuna triple DPT (50,9%) (5).

La fiebre se presentó en el 2,2% de los vacunados; en el 0,4% osciló entre 39,1-40,4°C. En 1 de cada 1.000 vacunados superó los 40,5°C. En la mayoría (62,7%) duró solamente 1 día.

Hubo algunos exantemas (4/1.000) y cuadros leves de diarreas/vómitos (6/10.000 vacunados). No se registraron reacciones mayores como anafilaxia, convulsiones y sólo tuvimos un paciente con púrpura que correspondió a un vacunado de 20 años. En Brasil, esta manifestación se presentó en 1 de cada 67.000 vacunados, aproximadamente (4).

En relación al síndrome de hipotonía-hiporeactividad descrito, en niños vacunados con la DPT (6-7), no lo observamos en los 8.117 casos registrados. Este síndrome se caracteriza por presentarse con shock o colapso, hipotonía, e hiporespuesta a estímulos externos. Generalmente, evolucionan sin secuelas.

Algunas veces se confunde este síndrome con las reacciones vagas observadas inmediatamente después de la vacunación y caracterizada por pérdida transitoria del conocimiento, bradicardia y algunas digestivas. Nosotros lo observamos en 6 niños de los 8.117 vacunados, que se recuperaron rápidamente.

Debemos recordar que el síndrome de hipotonía-hiporespuesta, a diferencia de este cuadro, se presenta entre horas a días de la aplicación de la vacuna.

Si comparamos las reacciones de esta vacuna con las otras antimeningocócicas como las A, C o cuádruple, vemos que los efectos adversos locales, como el dolor, son mayores (60,9 vs. 26%), mientras que la fiebre se presenta en cifras similares (2,2 vs. 1,8%) (8). Las reacciones sistémicas significativas para todas estas vacunas, son extremadamente excepcionales. Hubo por ejemplo, 1 caso de anafilaxia en 500.000 vacunados con la antimeningocócica A-C (8-9).

Es interesante destacar que en Nueva Zelanda, por ejemplo, en un brote de meningitis A, se vacunó a 130.000 niños y hubo 40 denuncias de cuadros neurológicos asociados a la misma. En la mitad, se encontró que estas manifestaciones neurológicas se debieron a otras causas y, el resto, correspondieron a parestesias, mialgias o hipotonías que se autolimitaron (10).

En resumen, por lo observado en nuestro grupo de trabajo y las amplias experiencias internacionales con la vacuna antimeningocócica B-C, como así también con las otras antimeningocócicas, es evidente que estas vacunas son seguras y la mayoría de las reacciones son locales. Un pequeño porcentaje de los vacunados puede tener fiebre, mientras que las otras manifestaciones sistémicas mayores son excepcionales.

## Bibliografía

1. **Eiman Grossi M:** Vigilancia epidemiológica: Meningoencefalitis. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SI.NA.VE.) Infect. & Microbiol. Clin. (6) 2: 67, 1994.
2. **De Moraes JC, Perkins BA, et al:** Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo. Lancet 340: 1074, 1992.
3. **Gustavo González Sierra:** Informe Instituto Finlay. La Habana, Cuba. 1993.
4. Sistema Regional de Vacunas (SIREVA). Plan Maestro: Desarrollo de una vacuna perfeccionada anti-meningocócica, con énfasis en el serogrupo B. OPS, 1993.
5. **Mortimer EA Jr:** Pertussis Vaccine. In: Plotkin SA and Mortimer EA Jr. (Eds.). Vaccines, 2nd. Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 91, 1994.
6. **Cody CL, Baraff LJ, et al:** Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. Pediatrics, 68: 650, 1981.
7. **Blumberg DA, Lewis K, Mink ChM, et al:** Severe Reactions Associated with Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: Detailed Study of Children with Seizures, Hypotonic-Hyporesponsive Episodes, High Fevers, and Persistent Crying. Pediatrics (91) 6: 1158, 1993.
8. **Lepow ML:** Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA and Mortimer EA Jr. (Eds.) Vaccines, 2nd. Edition. WB Saunders Company, Philadelphia. pp. 503, 1994.
9. **Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, et al:** Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and C Neisseria meningitidis. J Infect Dis 136: 531, 1977.
10. **Hood DA, Edwards IR:** Meningococcal vaccine -Do some children experience side effects. N Z Med J 102: 65, 1989.