

Artículo original

Efectos adversos asociados a la administración de la vacuna antimeningocócica BC

Dres. LILIANA T. DE CICCIO^{***}, FANNY KATAIFE^{*}, VILMA BERNARDEZ^{*},
HERNAN TALAMONI^{**}, DIANA ALTUNA^{**}, GABRIEL MUSANTE^{**}, ESTELA GRAD^{*},
JOSE MARCO DEL PONT^{**} y RODOLFO QUIROS^{***}

RESUMEN

Introducción. Desde la aprobación de la vacuna antimeningocócica B para la comercialización a fines de marzo de 1994, se han reportado en nuestro país diferentes reacciones adversas asociadas con su aplicación. El objetivo del presente estudio fue evaluar en una población ambulatoria la tasa global de reacciones adversas y comparar sus frecuencias entre primeras y segundas dosis.

Material y métodos. Durante un período de 8 meses, se registraron prospectivamente todos los niños atendidos en consultorios externos de dos centros asistenciales de Capital Federal que fueron vacunados con al menos una dosis de la vacuna antimeningocócica BC. A través de un sistema de vigilancia activa se registraron en forma prospectiva las reacciones adversas, locales o sistémicas, aparecidas dentro de los 21 días posvacunación.

Resultados. Se incluyeron 501 pacientes, con 986 dosis, detectándose al menos una reacción adversa local en 682 dosis (69,1%; IC 95% 66,25 a 72%) y al menos una sistémica en 138 (13,9%; IC 95% 11,8% a 16,1%). No se registró ningún tipo de reacción adversa en 102 de 501 primeras dosis (20,3%) y en 183 de 485 segundas dosis (37,7%). Sólo 62 pacientes que recibieron el esquema completo (12,8%; IC 95% 9,8% a 15,7%), no presentaron ningún tipo de reacción adversa. Mientras la manifestación local más frecuente fue el dolor (67,5%; IC 95% 64,6% a 70,4%), la fiebre fue la reacción sistémica más detectada (8,6%; IC 95% 6,8% a 10,2%). De las siete reacciones adversas, moderadas o graves, cuatro se presentaron luego de la primera dosis y contraindicaron la segunda. La tasa de reacciones adversas fue significativamente más elevada con la primera dosis que luego de la segunda, tanto para las manifestaciones locales (78,3% vs. 60,8%; OR=3,50 IC 95% 2,43 a 5,02, p<0,0001, respectivamente) como para las sistémicas (18,8% vs. 9,1%, OR= 3,14 IC 95% 1,97 a 4,99, p<0,0001, respectivamente).

Conclusiones. La elevada tasa de reacciones adversas registrada en este estudio puede deberse probablemente al tipo de vigilancia empleado. Si bien algunas de estas manifestaciones fueron moderadas y transitorias, contraindicaron la segunda dosis de vacuna en 8 de cada 1.000 vacunados (IC 95% 2,2 a 20,4 por cada 1.000 vacunados).

Palabras claves: vacunas, meningitis, reacciones adversas, púrpura, anafilaxia.

SUMMARY

Introduction. Since the commercial approval of the antimeningococcal type B vaccine in our country, by the end of March 1994, it has been reported different adverse reactions associated with its application. The objective of this study was to evaluate, in an ambulatory population, the global rate of side reactions and compare their frequencies between the first and second doses.

Material & methods. During an 8 months period all the children that received medical attention in two ambulatory centers, and that received at least one dose of antimeningococcal BC vaccine were prospectively surveyed. By an active surveillance system, it was prospectively registered the local and systemic side reactions, that appeared within the 21 days post-vaccination.

Results. 501 patients, were included, with 986 doses being administered, 682 (69.1%; CI 95% 66.25 to 72%) associated with local side reactions and 138 (13.9%; CI 95% 11.8% to 16.1%) with systemic reactions. No reactions were recorded in 102 of 501 first doses (20.3%), and in 183 of 485 second doses (37.7%). Among patients who received both doses, only 62 (12.8%; IC 95% 9.8% to 15.7%), did not develop any side reaction. While, pain was the most frequent local finding (67.5%; CI 95% 64.6% to 70.4%), fever was the more frequent systemic reaction (8.6%; CI 95% 6.8% to 10.2%). Of the seven moderate or severe reactions detected, four appeared soon after the first dose and contraindicated the second dose. The rate for side reactions was higher after the first dose for local reactions (78.3% vs. 60.8%; OR=3.50 CI 95% 2.43 to 5.02, p<0.0001, respectively) and systemic reactions (18.8% vs. 9.1%, OR= 3.14 CI 95% 1.97 to 4.99, p<0.0001, respectively).

Conclusions. The high rate for side reactions showed in this study could probably be related to the type of surveillance system used. Although some of the manifestations were moderate and transient, they contraindicated the second dose in 8 out of 1.000 that received the vaccine (CI 95% 2.2 to 20.4 out of 1.000 patients).

Key words: vaccines, meningitis, adverse reactions, purpura, anaphylaxis.

* O.S.P.S.A., Consultorios Externos Programados y de Demanda Espontánea de Pediatría.

** Sección Infectología y División Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

*** Sección Infectología de Adultos. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. J. Marcó del Pont, Potosí 4060 (1181), Buenos Aires.

INTRODUCCION

De los 9 serogrupos de meningococo identificados hasta el momento como agentes etiológicos de meningitis en el mundo, los grupos A, B y C son los responsables del 90% de los casos.¹ Hasta fines de la década del 70 los serogrupos A y C fueron los agentes causales de los brotes epidémicos.² A partir de 1980 y hasta la actualidad, se han registrado en distintos países del mundo brotes epidémicos que afectan principalmente a niños menores de 5 años, siendo su agente causal el meningococo del serogrupo B.³ Desde 1990, se comenzó a observar en nuestro país un aumento progresivo en el número de casos de meningitis producidas por este agente,⁴ sin llegar a ser una epidemia, ya que la tasa en la población general no superó los 10 casos por 100.000, o su equivalente por grupo etario representado en forma proporcional.

Hasta hace poco tiempo sólo existían vacunas efectivas contra los serogrupos A y C. Investigadores cubanos desarrollaron recientemente una vacuna activa contra el serogrupo B, utilizando a diferencia de las anteriores, las proteínas de la membrana externa de este serogrupo. Esta vacuna se conjuga además con el polisacárido del serogrupo C y se adsorbe en gel de hidróxido de aluminio como adyuvante.⁵

Un estudio al azar, doble ciego y controlado por placebo fue conducido en Cuba entre 1987 y 1989 para evaluar la eficacia y seguridad de esta vacuna. Se efectuó con 106.000 estudiantes de 10 a 14 años de edad, registrándose una eficacia del 83% y no se reportaron reacciones adversas severas en el período de observación posvacunal.⁶

A partir de este estudio la vacuna fue aplicada masivamente en ese país a la población entre los 3 meses y los 5 años de edad, con una efectividad reportada entre el 83 y el 94%. Esta se obtuvo comparando la tasa de ataque durante el programa de vacunación, contra un control histórico.⁷

En un intento por controlar la epidemia de meningitis por meningococo B, se testó la vacuna cubana en niños de 3 meses a 6 años de edad⁸ en el gran San Pablo, Brasil, entre 1989 y 1990. En esa oportunidad se realizó, bajo la supervisión del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de los EE.UU., un estudio con caso control evaluando la eficacia de la vacuna. Esta varió según la edad, siendo del 74% (IC 95%, 16% a 92%) para niños mayores de 48 meses, del 47% (IC 95%, -72% a 84%) para niños entre 24 y 47 meses y del -37 (IC 95%, -100% a 73%) para niños menores de 24

meses.⁵ En este estudio no se consignó la presencia de reacciones adversas a la vacuna.

En marzo de 1994, la tasa de incidencia reportada por el Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina para la enfermedad meningocócica en la Capital Federal era de 3,1 casos por 100.000 habitantes y, en la provincia de Buenos Aires, de 4,8 casos por 100.000 habitantes, no superando en ninguna provincia, salvo en La Pampa (17,7 por 100.000), los valores considerados epidémicos.⁹ Desde marzo hasta la semana 43 del año 1994, el número de casos en Capital Federal disminuyó, encontrándose en ese momento una tasa general de 2 casos cada 100.000 habitantes, siendo el grupo más afectado el de los menores de un año. Por disposición N° 175/94 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se aprobó a fines de marzo de 1994 la comercialización de la vacuna por venta bajo receta.

Ese mismo año, los representantes del Comité de Infectología de la SAP ante el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación publicaron en estos *Archivos* lineamientos para su aplicación, basándose en los estudios disponibles.¹⁰

Al iniciar la vacunación se detectaron efectos adversos, algunos de ellos considerados mayores (meningismo, síndrome purpúrico), que causaron preocupación en los médicos y en la población. Por este motivo se realizaron en nuestro país algunos estudios para evaluar los efectos adversos de la vacuna,¹¹⁻¹⁴ detectándose sólo una reacción adversa mayor (síndrome purpúrico) entre 14.573 dosis aplicadas.

Objetivo

Desde el momento en que no existen datos definitivos sobre la seguridad de esta vacuna, el objetivo principal de este estudio fue evaluar y discriminar en una población ambulatoria de niños las tasas globales de reacciones adversas. Además, se incluyó como objetivo secundario el análisis comparativo de la frecuencia de reacciones adversas de primeras vs. segundas dosis, teniendo en cuenta la falta de estudios que evalúen este dato en una misma población.

Población

Entre abril y noviembre de 1994, se registraron prospectivamente los datos de todos los niños que concurren a consultorios externos programados o de demanda espontánea de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina (O.S. P.S.A.) o del Hospital Italiano de Buenos

FICHA DE REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS A LA VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA BC N°

Apellido y nombre: _____ Historia clínica: _____
 Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____ Sexo: M () F ()
 Dirección: _____ Teléfono: _____
 Esquema de vacunación obligatoria completa: Sí () No ()
 Fecha de 1ª dosis: ____ / ____ / ____ Fecha de 2ª dosis: ____ / ____ / ____
 Centro de vacunación: _____ Centro de vacunación: _____

Reacciones adversas	1ª Dosis		2ª Dosis	
	Presencia (+/-)	Duración (días)	Presencia (+/-)	Duración (días)
Locales				
Dolor				
leve/moderado:	_____	_____	_____	_____
severo:	_____	_____	_____	_____
Nódulo:	_____	_____	_____	_____
Edema:	_____	_____	_____	_____
Eritema:	_____	_____	_____	_____
Otras:	_____	_____	_____	_____
Sistémicas				
Fiebre (>38°C):	_____	_____	_____	_____
Somnolencia:	_____	_____	_____	_____
Artralgias/mialgias:	_____	_____	_____	_____
Alergia:				
leve:	_____	_____	_____	_____
moderada:	_____	_____	_____	_____
grave:	_____	_____	_____	_____
Púrpura:	_____	_____	_____	_____
Cefalea (>3 años):	_____	_____	_____	_____
Meningismo:	_____	_____	_____	_____
Shock vasogénico:	_____	_____	_____	_____
Lipotimia:	_____	_____	_____	_____
Síndrome hipotónico:	_____	_____	_____	_____
Convulsiones:	_____	_____	_____	_____
Otras:	_____	_____	_____	_____
Comentarios:	_____			

GRÁFICO 1

Ficha utilizada para el registro de las reacciones adversas asociadas a la vacuna antimeningocócica BC

Aires, solicitando directamente la administración de la vacuna o bien información sobre la misma y que, luego de esto, fueron vacunados con al menos una dosis. Los pacientes incluidos en el estudio no presentaban, al momento de la administración de la vacuna, ninguna entidad que la contraindicara.¹⁰ Se incluyeron 501 pacientes (321 de O.S.P.S.A. y 180 del Hospital Italiano) con un total de 986 dosis aplicadas.

MATERIAL Y METODOS

Vacuna

Se evaluaron los efectos adversos de la vacuna antimeningocócica BC de origen cubano, aplicada por vía intramuscular profunda en la región deltoidea, en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de 6 a 8 semanas entre ellas.

Centros de vacunación

La vacuna fue administrada en diferentes centros, categorizados como: hospitales, farmacias, vacunatorios o escuelas, este último como parte de un programa de vacunación. La elección del centro estuvo a cargo de un adulto responsable.

Registro de datos

Se confeccionó una ficha para el registro de los datos demográficos de los pacientes, del esquema completo de vacunación obligatoria, como así también la fecha y el lugar de la vacunación antimeningocócica, la presencia de reacciones adversas, el momento de aparición y el tiempo de duración de las mismas (Gráfico 1).

Los datos fueron recogidos en forma prospectiva, a través de un sistema de vigilancia activa, por médicos pediatras o médicos residentes de la especialidad, de ambas instituciones. Los datos se obtuvieron en forma directa a través de una consulta médica en 548 pacientes (56%) o telefónicamente en 438 pacientes (44%) (Gráfico 2). En ambos casos el interrogatorio fue dirigido, contando con una ficha guía para tal fin. Con el propósito de registrar reacciones adversas tardías, en todos los casos los interrogatorios fueron realizados luego de los 21 días de administrada cada una de las dosis.

Categorización de las reacciones adversas

Se consideró reacción adversa a toda manifestación local o sistémica, relacionada temporalmente con la administración de la vacuna, desde el momento de su aplicación y hasta los 21 días posteriores. Las reacciones adversas fueron

clasificados como:

Locales: aquellas limitadas al sitio de aplicación de la vacuna y que persistieron por al menos 24 hs.

Dolor: leve/moderado: molestia persistente o dolor que requirió analgésicos; severo: dolor con inmovilidad.

Nódulo: tumefacción palpable, sobreelevada de límites definidos.

Edema: tumefacción local no limitada.

Eritema: enrojecimiento en la zona de aplicación.

Sistémicas: manifestaciones no limitadas al sitio de aplicación de la vacuna e independientes del tiempo de duración.

Fiebre: temperatura axilar mayor de 38°C.

Somnolencia: tendencia al sueño mayor de lo habitual.

Artralgias: dolorimiento articular sin componente inflamatorio asociado.

Manifestaciones alérgicas no purpúricas: leve: erupción máculo-papular o urticariforme auto-limitada; moderada: erupción generalizada que requirió tratamiento específico y grave: shock anafiláctico y/o edema angioneurótico con dificultad respiratoria.

Púrpura generalizada: exantema petequeal que abarca más del 20% de la superficie corporal total.

Cefalea: esta reacción fue considerada para los niños >3 años y sólo cuando persistió luego del descenso de la fiebre.

Meningismo: raquialgia, vómitos y fiebre, acompañada o no de cefalea occipital.

Shock vasogénico: caracterizado por hipotensión, pulso filiforme, palidez o cianosis y mala perfusión periférica.

Lipotimia: pérdida súbita de la conciencia acompañada de fenómenos vagotónicos (sudoración profusa, bradicardia), con recuperación rápida y espontánea.

Síndrome hipotónico-hiporreactivo: disminución del tono muscular, con trastornos de la conciencia, de aparición posterior a la hora de vacunación.

Convulsiones: Contracciones musculares involuntarias con cambios en el estado de conciencia.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como media $\pm$ DS o como número de casos, según la variable analizada. En el caso de las variables cuantitati-

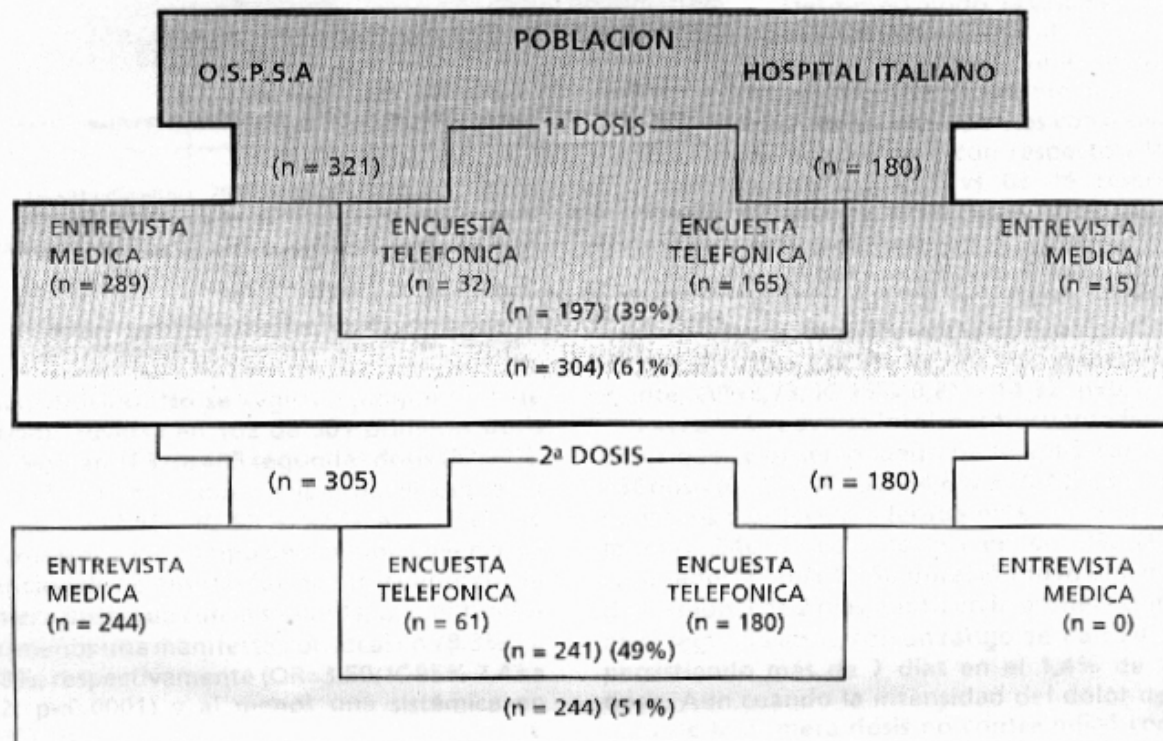


GRÁFICO 2

Diagrama del modo de recolección de datos

vas sin distribución normal, los datos fueron expresados como mediana y rango. Las comparaciones entre las mismas se realizaron con pruebas t de Student, de Mann-Whitney, chi cuadrado con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, según el caso. Se utilizó la prueba de McNemer para variables nominales apareadas cuando se realizaron comparaciones entre primeras y segundas dosis. Un valor de $p < 0,05$, para dos colas, fue considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con Primer on Biostatistics, V3.02 (Glantz SA, McGraw-Hill, Inc., 1992, N.Y.). Se determinaron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las tasas de incidencia de reacciones adversas. Se calcularon además los "odds ratio" (OR) y sus IC 95% para las comparaciones entre proporciones.

RESULTADOS

Fueron evaluados 501 pacientes, 254 (51%) mujeres y 247 (49%) varones, con una edad media de $7,9 \pm 3,4$ años y una mediana de 7 años

(rango 0,5 a 18 años). La proporción de niños menores de 4 años fue del 5,8%. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 485 (97%) recibieron además una segunda dosis, representando un total de 986 dosis administradas. De los 16 pacientes restantes, en 9 (1,7%) no se pudo registrar si recibieron o no la segunda dosis, en 3 (0,5%) no fue administrada por enfermedades intercurrentes y en 4 (0,8%) ésta fue contraindicada. De las 986 dosis, 441 (45%) fueron administradas en hospitales, 211 (21%) en farmacias, 205 (20,5%) en vacunatorios y 125 (13%) en escuelas. No se obtuvieron datos sobre el sitio de vacunación en 4 casos (0,5%).

Sólo un paciente de los incluidos en el estudio (0,2%), no presentaba el esquema de vacunación obligatoria actualizado.

Efectos adversos

Del total de dosis aplicadas, 682 (69,1%, IC 95% 66,25 a 72,0%) se asociaron a reacciones adversas locales y 138 (13,9%; IC 95% 11,8% a 16,1%) a manifestaciones sistémicas luego de su

TABLA 1
Reacciones adversas locales presentadas con la administración de la vacuna antimeningocócica BC

Reacciones adversas	1era. dosis (n=501)	(%)*	2da. dosis (n=485)	(%)*	Global (n=986)	(%)*
Dolor						
leve/moderado:	292	(58,3)	254	(52,4)	546	(55,4)
severo:	84	(16,8)	36	(7,4)	120	(12,2)
Eritema:	74	(14,8)	34	(7,0)	108	(10,9)
Nódulo:	48	(9,5)	23	(4,7)	71	(7,2)
Edema:	18	(3,5)	9	(1,9)	27	(2,7)

* Las tasas representan número de reacciones adversas por cada 100 dosis.

administración. No se registró ningún tipo de reacción adversa en 102 de 501 primeras dosis (20,3%) y en 183 de 485 segundas dosis (37,7%). Sólo 62 pacientes que recibieron el esquema completo (12,8%; IC 95% 9,8% a 15,7%), no presentaron ningún tipo de reacción adversa. La aparición de las mismas fue más frecuente con la primera dosis que con la segunda, presentándose al menos una manifestación local en 78,3% vs. 60,8%, respectivamente (OR=3,50; IC 95% 2,43 a 5,02, $p<0,0001$) y al menos una sistémica en 18,8% vs 9,1%, respectivamente (OR=3,14; IC 95% 1,97 a 4,99, $p<0,0001$). De los 16 pacientes vacunados sólo con la primera dosis, 7 presentaron al menos una reacción local (43,8%; IC 95% 19,8% a 70,1%) y 4 una reacción sistémica (25%; IC 95% 7,3% a 52,4%). Estas tasas no difieren significativamente de la observada con la prime-

ra dosis en los pacientes que recibieron el esquema completo.

Del mismo modo, la tasa de reacciones adversas se modificó con la edad. Las manifestaciones locales fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con 4 años de edad o más, con respecto a los menores (84,9% vs. 68,9%, respectivamente, OR=2,54; IC 95% 1,02 a 6,17, $p=0,033$).

Si bien se observó la misma tendencia para las reacciones sistémicas, esta diferencia no fue significativa (23,9% vs. 10,3%, respectivamente, OR=2,73; IC 95% 0,81 a 14,32, $p=0,1$).

La reacción adversa local más frecuente fue el dolor que se observó luego de la aplicación de 666 dosis (67,5%; IC 95% 64,6% a 70,4%), siendo de intensidad leve/moderada en el 82% de las mismas (546 dosis) y severo en el 18% (120 vacunados) (Tabla 1). Su duración tuvo una mediana global de 2 días, tanto en la primera como en la segunda dosis, con un rango de 1 a 15 días, persistiendo más de 7 días en el 1,4% de las dosis. Aun cuando la intensidad del dolor después de la primera dosis no contraindicó completar el esquema de vacunación en ningún caso, la tasa de dolor severo fue mayor con la primera que con la segunda dosis, 17,1% vs. 7,4%, respectivamente (OR=3,0; IC 95% 1,91 a 4,71, $p<0,0001$) (Tabla 1).

Otras reacciones adversas locales observadas se muestran en la Tabla 1. El efecto adverso sistémico más frecuente fue la fiebre, detectada luego del 8,6% de las dosis (IC 95% 6,8% a 10,2%), con una mediana de duración de 1 día (rango de 1 a 5 días) (Tabla 2). Del mismo modo que para las otras reacciones adversas, este hallazgo se observó con mayor frecuencia luego de la primera dosis con respecto de la segunda (11,5% vs. 6,6%, respectivamente, OR=2,2, IC 95% 1,28 a 3,76, $p=0,004$) (Tabla 2).

Las otras manifestaciones sistémicas detectadas se muestran en la Tabla 2. Se detectaron 3 manifestaciones alérgicas cutáneas moderadas (3 por cada 1.000 dosis; IC 95% de 0,6 a 8,7 por cada 1.000 dosis), acompañadas de edema labial y/o bipalpebral, que requirieron trata-

TABLA 2
Reacciones adversas sistémicas a la administración de la vacuna antimeningocócica BC

Reacciones adversas	1era. dosis (n=501)	(%)*	2da. dosis (n=485)	(%)*	Global (n=986)	(%)*
Fiebre (>38°C):	53	(10,6)	32	(6,6)	85	(8,6)
Somnolencia:	21	(4,2)	4	(0,8)	25	(2,5)
Artralgias/mialgias:	9	(1,8)	2	(0,4)	11	(1,1)
Alergia						
leve:	2	(0,4)	6	(1,2)	8	(0,8)
moderada:	2	(0,4)	1	(0,2)	3	(0,3)
Púrpura:	0		2	(0,4)	2	(0,2)
Cefalea (>3 años):	13	(2,7)	4	(1,3)	17	(2,2)
Meningismo:	1	(0,2)	0		1	(0,1)
Shock vasogénico:	1	(0,2)	0		1	(0,1)
Lipotimia:	0		1	(0,2)	1	(0,1)
Otras:	20	(4,0)	10	(2,1)	30	(3,0)

* Las tasas representan número de reacciones adversas por cada 100 dosis.

miento específico. Dos de ellas se presentaron luego de la primera dosis y fueron motivo de contraindicación para la segunda.

Si bien las únicas reacciones adversas halladas con más frecuencia luego de la segunda dosis fueron la erupción o la urticaria leves, presente en 1 situación (0,2%) luego de la primera dosis y en 6 (1,2%) luego de la segunda, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los dos casos observados de púrpura generalizada (2 por cada 1.000 dosis, IC 95% de 0,2 a 7,2 por cada 1.000 dosis), se presentaron a los 10 días posteriores a la segunda dosis, en niños de 5 y 6 años de edad que no tenían antecedentes de alergia previos. Ambos cuadros duraron 4 días, sin compromiso del estado general o de otros órganos.

El caso de meningismo detectado en nuestra serie (1 por cada 1.000 dosis; IC 95% de 0 a 5,6 por cada 1.000 dosis), correspondió a una niña de 7 años de edad, observándose dentro de las 12 hs de aplicada la primera dosis y permaneciendo internada durante 24 hs para control, con buena evolución clínica.

Un niño de 11 años de edad presentó con la primera dosis de vacuna (1 por cada 1.000 dosis; IC 95% de 0 a 5,6 por cada 1.000 dosis) un cuadro de shock vasogénico que apareció a los 10 minutos de la aplicación y duró 30 minutos, acompañándose de hipotensión, palidez corporal, cianosis peribucal, mala perfusión periférica y sudoración profusa. Permaneció durante 6 hs en observación, evolucionando favorablemente.

Otras manifestaciones referidas espontáneamente fueron: náuseas y/o vómitos en 8 pacientes, dolor abdominal en 2, diarrea en uno; mareos en 3 y decaimiento en 16.

En dos pacientes se observó supuración en el sitio de aplicación sin evidencia de celulitis.

En cuatro de los 501 pacientes (8 por cada 1.000 pacientes, IC 95% de 2,2 a 20,4 por cada 1.000 pacientes) se contraindicó la segunda dosis de la vacuna por el antecedente de una reacción adversa previa.

CONCLUSIONES

A- Del total de dosis aplicadas, 682 (69,1%; IC 95% 66,25

a 72,0%) se asociaron a reacciones adversas locales y 138 (13,9%; IC 95% 11,8% a 16,1%) a manifestaciones sistémicas luego de su administración.

B- Sólo 62 pacientes que recibieron esquema completo (12,8%; IC 95% 9,8% a 15,7%) no presentaron ninguna reacción adversa.

C- Tanto las tasas de reacciones adversas locales como sistémicas fueron mayores con la primera dosis que con la segunda (locales: 78,3% vs. 60,8%, respectivamente; OR=3,50; IC 95% 2,43 a 5,02, $p<0,0001$; sistémicas: 18,8% vs. 9,1%, respectivamente; OR=3,14; IC 95% 1,97 a 4,99, $p<0,0001$).

DISCUSION

Distintos estudios han evaluado la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la aplicación de la vacuna cubana antimeningocócica BC, tanto en nuestro país como en el extranjero.^{6,11-17}

En la Tabla 3 se muestran algunas de las experiencias conducidas en el exterior.^{6,15-17} Las diferencias observadas entre nuestro estudio y los realizados en otros países se deben, en parte, al tipo de vigilancia empleada para la detección de las reacciones adversas.

Mientras que en la mayoría de los estudios en los que se aplicó la vacuna a grandes grupos poblacionales se utilizó un sistema de vigilancia pasiva, en los estudios llevados a cabo en grupos controlados se empleó un sistema de detección activa de las reacciones adversas. En general, con los sistemas de vigilancia pasiva las manifes-

Tabla 3
Comparación de estudios extranjeros evaluando reacciones adversas asociadas con la administración de la vacuna antimeningocócica BC

Estudio	Edad m=meses/a=años	Dosis	Vigilancia	Reacciones/1000 dosis
Cuba ¹⁴ (1986)	6 m.-14 a.	240	activa	Eritema= 460,0 Dolor= 420,0 Nódulo= 390,0 Fiebre= 30,0
Cuba ⁶ (1989)	3 m.-3 a.	165.907	pasiva	Púrpura= 0,036 S. hipotónico= 0,012 Convulsiones= 0,012
Colombia ¹⁵ (1991)	3 m.-4 a.	19.539	pasiva	Tasa global= 0,9 púrpura= 0,05 S. hipotónico= 0,1
Brasil ¹⁶ (1989-1990)	3 m.-6 a.	-	pasiva	Púrpura= 0,01 S. hipotónico= 0,006 Convulsiones= 0,01 Urticaria= 0,004

TABLA 4
Comparación de estudios nacionales evaluando reacciones
adversas asociadas con la administración de la vacuna
antimeningocócica BC (1994)

Estudio	Edad m=meses/a=años	Dosis		Vigilancia	Reacciones/100 dosis	
		1ª	2ª			
Entre Ríos Rosso ¹²	4 a.-15 a.	3.434	-	activa (48 h)	Dolor=	30,0
					Nódulo=	20,0
					Fiebre=	2,0
					Cefaleas=	0,5
					Erupción=	0,1
C. Federal Gaivironsky ¹⁰	2 a.-16 a.	2.000	-	activa	Dolor=	62,0
					Nódulo=	2,5
					Fiebre=	3,4
					Cefaleas=	3,4
Buenos Aires Vida ¹³	3m.-19 a.	920	102	activa (12 h)	Dolor=	87,0
					Fiebre=	12,0
					Cefaleas=	2,0
					Erupción=	0,5
					Lipotimia=	0,1
C. Federal Debbag ¹¹		5.913	2.204	activa (>7d)	Dolor=	61,0
					Fiebre=	2,2
					Cefaleas=	1,1
					Vómitos=	0,5
					Somnolencia=	0,7
					Erupción=	0,04
					Púrpura=	0,01
C. Federal De Cicco	6 m.-18 a.	501	485	activa (21 d)	Dolor=	67,5
					Fiebre=	8,6
					Cefaleas=	2,2
					Somnolencia=	2,5
					Erupción=	0,8
					Púrpura=	0,2
					Meningismo=	0,1
					Lipotimia=	0,1
					Shock vasog.=	0,1

Shock vasog.= Shock vasogénico

taciones menores son subregistradas, mientras que las mayores pueden no ser reportadas si no se cuenta con una red adecuada para su notificación. Debido a que la tasa de reacciones adversas se incrementa con la edad, otra explicación para las diferencias observadas es la participación en los estudios de distintos grupos etarios. Mientras que en la mayoría de los trabajos se analizó una población menor de 4 años, en nuestra serie ésta representó sólo el 5,8%.

Durante 1994, luego de la autorización del uso de la vacuna, diferentes grupos de trabajo llevaron a cabo, en nuestro país, estudios con el propósito de evaluar la seguridad de la vacuna cubana¹¹⁻¹⁴ (Tabla 4).

Debido a que el ANMAT recomendó el uso de la vacuna en niños a partir de los 4 años de edad,

no existen diferencias significativas en este aspecto entre los diferentes grupos de trabajo.¹¹⁻¹⁴ Sólo dos de los estudios llevados a cabo en nuestro país evaluaron la tasa de reacciones adversas asociadas a primera y segunda dosis.^{12,14} Sin embargo, el porcentaje relativo de éstas con respecto al total de dosis administradas fue bajo (10% a 27%), en comparación con nuestro estudio (49%). Esto podría dar lugar a la posibilidad de subregistro de las reacciones adversas asociadas con la segunda dosis.

De los 16 pacientes evaluados sólo con una dosis, únicamente en 4 existió una contraindicación definitiva para recibir la segunda, pudiendo el resto no haber completado el esquema por una mayor tasa de reacciones adversas con la primera.

El análisis de los datos mostró que la tasa de reacciones adversas observadas en este grupo no difirió significativamente de la registrada en el resto de los pacientes, con la primera dosis.

Otro aspecto relevante es el período de seguimiento establecido para la detección de estas reacciones. Mientras en

nuestro estudio el mismo fue de al menos 21 días, períodos más cortos fueron empleados en otras series.^{13,14}

Desde el momento en que algunas de las manifestaciones adversas (específicamente las sistémicas) pueden presentarse tardíamente, es importante establecer períodos adecuados de seguimiento para su detección.

Del mismo modo, el empleo de un sistema de vigilancia activa, con una ficha de registro confeccionada a tal fin y llevado a cabo por personal entrenado, garantiza el registro de reacciones adversas menores que de otro modo no serían detectadas.

Por último, un sistema de registro, como el empleado por Gaivironsky y Polack, el cual se basó en una encuesta a los acompañantes de los

niños que concurren a recibir la segunda dosis, podría determinar un subregistro de las manifestaciones adversas moderadas o graves asociadas con la primera.¹² Desde el momento en que éstas pueden ser motivo de contraindicación de la segunda dosis, sólo serían encuestados aquellos pacientes sin este tipo de reacciones, a los que no se les contraindicó la vacuna.

Un dato importante a evaluar es la tasa de contraindicación de segunda dosis, secundaria a manifestaciones adversas moderadas o graves observadas con la primera. Mientras en ninguna parte se establece este dato con claridad, en nuestro trabajo esta tasa fue de 8 por cada 1.000 vacunados (IC 95% de 2,2 a 20,4 por cada 1.000 vacunados). Teniendo en cuenta que la frecuencia de seroconversión luego de la primera dosis es pobre, estos pacientes quedarían desprotegidos desde el punto de vista inmunológico.

Probablemente, la naturaleza proteica de esta vacuna explique el aumento en la tasa de reacciones alérgicas observadas con la segunda dosis, por lo que la necesidad de refuerzos posteriores podría aumentar la probabilidad de detectar reacciones alérgicas mayores, incrementando el número de pacientes con esquemas incompletos.

Al comparar la tasa de reacciones adversas observadas con la vacuna antimeningocócica

BC, con respecto a las reportadas históricamente para otras vacunas, como la DPT, hallamos un ligero predominio de manifestaciones locales y una menor tasa de reacciones adversas graves con la primera.¹³

En resumen, si bien esta vacuna presenta reacciones adversas locales y sistémicas reversibles, no habiéndose detectado hasta la fecha ningún caso con secuela o daño definitivo, existe la posibilidad de subregistro, debiéndose por ello continuar con la vigilancia de posibles reacciones adversas asociadas a su aplicación, las cuales deberían ser inmediatamente notificadas. Por otro lado, debido a que su eficacia en el grupo etario más afectado no ha sido definitivamente demostrada, este aspecto debería ser tenido en cuenta en el momento de considerar la indicación de esta vacuna.

Agradecimientos

Nuestro profundo reconocimiento para los Dres. A. Eyman, L. Rodríguez, A. La Rosa, T. Petrina, V. Mülli, M. Paz, M. Del Pino, por su colaboración en la recolección de los datos y para todos los padres de los niños vacunados que atentamente supieron responder a nuestras preguntas. Agradecemos la colaboración del Dr. José Tessler en la preparación y revisión de este manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Boslego, J.W.; Tramont, E.C.: *Neisseria meningitidis*. En: Gorbach, S.L.; Bertlett, J.G.; Blacklow, N.R.; eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992.
2. Counts, G.W.; Gregory, D.F.; Spearman, J.G.: *Group A meningococcal disease in the US Pacific Northwest: epidemiology, clinical features and effect of a vaccination control program*. Rev Infect Dis 1984; 6: 640-47.
3. Martínez Torres, E.; Leguén Castillo, F.: *La enfermedad meningocócica: un problema mundial que comienza a tener solución*. Rev Cubana Pediatr 1993; 65: 63-72.
4. Regueira, M.; Palmeiro, S.; Sierra, G. et al: *Estudios de cepas de Neisseria meningitidis circulantes en Argentina 1991-1993 y ensayos de sueros de vacunados con VA Mengoc-BC contra cepas de los diferentes serotipos y subtipos causantes de enfermedad*. Informe Instituto Nacional de Microbiología, 1993.
5. Sierra, G.V.G.; Campa, H.C.; García, I.L. et al: *Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-Mengoc-BC against disease caused by serogroup B Neisseria meningitidis*. En: Achtman, P.; Kohl, P.; Matchal, C.; Morelli, G.; Seiler, A.; Thiesen, B.; eds. *Proceedings of the Seventh International Pathogenic Neisseria Conference*. Berlin: Walter de Gruyter, 1991.
6. Sierra, G.V.G.; Campa, H.C.; Varcacel, N.M. et al: *Vaccine against group B Neisseria meningitidis: protection trial and mass vaccination results in Cuba*. NIPH Ann 1991; 14: 195-208.
7. Rico Cordeiro, O.; Bravo González, J.R.; Díaz González, M.: *Effectiveness after license of BC Antimeningococcal vaccine (VA-Mengoc-BC) in Cuban children from 0-5 years old*. Proceedings of the Eighth International Pathogenic Neisseria Conference, 1992.
8. Cassio de Moraes, J.; Perkins, B.A.; Camargo, M.C.C. et al: *Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brasil*. Lancet 1992; 340: 1074-8.
9. Eiman Grossi, M.: *Vigilancia epidemiológica: Meningoencefalitis. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica (SINA.V.E.)*. Infect & Microbiol Clin 1994; 6: 57-72.
10. Gentile, A.; Ruvinsky, R.: *Pregunte a los expertos: Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones para la aplicación de la vacuna anti-meningocócica B7*. Arch Arg Pediatr 1994; 92: 63-64.
11. Galvionsky, R.; Polack, N.: *Reacciones secundarias a la administración de la primera dosis de vacuna antimeningocócica BC. Resultados de una encuesta sobre 200 niños*. Rev Hosp de Niños 1994; 36: 255.

12. Debbag, R.; Rüttimann, R.; Stamboulia, D.: *Evaluación de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC. Informe preliminar sobre 8117 vacunados.* Rev Hosp de Niños 1994; 36: 249-254.
13. Rosso, A.; Strassera, H.: *Operativo de vacunación antimeningocócica.* Rev Hosp Niños, B. Aires 1994; 36: 247-248.
14. Vida, J.L.: *Informe adicional.* Rev Hosp Niños, B. Aires 1994; 35: 256.
15. Prueba clínica N° 5: *Estudio de la reactogenicidad e inmunogenicidad en niños de 6 meses a 14 años.* 1986. Datos de archivo.
16. Echeverry Uribe, M.I.; Galeano Marín, L.A.: *Experiencia con la vacuna antimeningococo tipo BC en Antioquia.* Bol Epidemiol Antioquia 1993; 89-95.
17. Amato, T.; Costa, W.: Secretaría de Estado de Salud, San Pablo, Brasil. Centro de Vigilancia Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, División Inmunizaciones. Fax 1065/94. 9 de mayo de 1994.
18. Mortimer, E.A.Jr.: *Pertussis Vaccine.* En: Plotkin, S.A. and Mortimer, E.A. Jr., eds. *Vaccines*, 2nd. Edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994.



Por un niño sano
en un mundo mejor

**SOCIEDAD
ARGENTINA
DE PEDIATRÍA**

CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA

21 al 23 de noviembre de 1996

Marriott Plaza Hotel • Buenos Aires • Argentina

Destinado a neumonólogos, pediatras y
miembros del Equipo de Salud.

Concurrirán invitados nacionales y del exterior

Presidente Patricia Murtagh
Secretaria general Hebe González Pena

Organización e informes:

Sociedad Argentina de Pediatría
Coronel Díaz 1971 • 1425 Buenos Aires • República Argentina
Tel.: (54 1) 821-8612/5033 • Tel/Fax: 821-2318
Postmaster @ sap. gutl sid. org. ar