

## ORIGINALES BREVES

# Comparación de la reactogenicidad de asociaciones vacunales con un volumen de inyección de 0,5 y de 1 ml en lactantes

A. de la Calle Valverde<sup>a</sup> y A. González de Aledo Linos<sup>b</sup>

Unidad de Vacunaciones. Dirección General de Salud Pública y Consumo de Cantabria.

**Objetivo.** Comparar la reactogenicidad local y sistémica de dos asociaciones vacunales en lactantes, para comprobar si un mayor volumen de inyección se asocia a una superior tasa de efectos adversos.

**Diseño.** Estudio de intervención, sin distribución aleatoria.

**Emplazamiento.** Una unidad de vacunaciones de acceso gratuito y dependencia pública.

**Participantes.** Un total de 228 lactantes (138 varones y 90 mujeres) de 2, 4 y 6 meses que acudían a cumplimentar su calendario vacunal oficial.

**Intervenciones.** A los de 2 y 6 meses (grupo 1, 108 niños) se les administró la asociación DTPw + hepatitis B + Hib (Tritanrix-HB + Hiberix<sup>®</sup>) con un volumen de inyección de 0,5 ml, y a los de 4 meses (grupo 2, 120 niños) la asociación DTPw + Hib (Anatoxal Diteper + Hibtiter<sup>®</sup>) con un volumen de 1 ml. La inyección se aplicó en el muslo y se indicó paracetamol en las 24 horas siguientes. Se registraron las reacciones adversas mediante entrevista telefónica y visita de enfermería de los que hubieran presentado alguna.

**Resultados.** No hubo diferencias significativas entre ambas asociaciones vacunales en los signos o síntomas analizados (dolor, inflamación, enquistamiento, fiebre, alteraciones de conducta, diarrea, encefalopatía, episodio hipotónico-hiporreactivo o llanto inconsolable). Con ambas asociaciones la tasa de reacciones locales (0% de inflamación objetivable o enquistamiento) y de fiebre (23 de los 228 participantes, 10%), fue muy inferior a la publicada.

**Conclusión.** La asociación vacunal con un volumen de inyección de 1 ml no produjo más efectos adversos que la asociación de 0,5 ml. Ambas originaron un número de reacciones locales y de fiebre mucho menor que lo previamente publicado, lo que se atribuye a la utilización profiláctica de paracetamol y otras medidas preventivas. Por lo tanto, la asociación vacunal elegida para la vacunación de los 4 meses (DTPw + Hib con un volumen de 1 ml) se considera útil y práctica para mejorar las coberturas vacunales y el bienestar de los lactantes, al evitarles una inyección y no provocar más reacciones adversas.

**Palabras clave:** Vacunación infantil. Asociaciones vacunales. Reacciones vacunales adversas. Cobertura vacunal.

## COMPARATION OF THE REACTOGENICITY OF VACCINE ASSOCIATIONS WITH AN INJECTION VOLUME OF 0,5 AND 1 ML IN INFANTS

**Objective.** To compare the local and systemic reactogenicity of two vaccine associations in infants, in order to ascertain if a greater volume of injection is associated with a greater adverse effects rate.

**Design.** Intervention study, without random distribution.

**Site.** A unit of vaccinations with free access and public dependency.

**Participants.** 228 infants (138 male, 90 female) aged 2, 4 and 6 months that were attending to compliment their vaccine schedule.

**Interventions.** To those aged 2 and 6 months (group 1: 108 children) it was administered the association DTPw + Hepatitis B + Hib (Tritanrix-HB + Hiberix<sup>®</sup>) with a volume of injection of 0,5 ml, and to those aged 4 months (group 2: 120 children) the association DTPw + Hib (Anatoxal Diteper + Hibtiter<sup>®</sup>) with a volume of 1 ml. The injection was applied in the thigh and paracetamol was indicated in the following 24 hours.

Adverse reactions were registered through telephonic interview, and nursing visit of those which might have presented some one.

**Results.** There were not meaningful differences between both associations in signs or symptoms analyzed (pain, inflammation, aseptic cyst, fever, behavior alterations, diarrhea, encephalopathy, hypotonic-hyporesponsive episode or inconsolable weeping). With both associations the local reactions rate (0% of inflammation or aseptic cyst) and fever (10%) were very inferior to the previous published data.

**Conclusion.** The vaccine association with a volume of injection of 1 ml did not produce more adverse effects than the association of 0,5 ml. Both produced a number of local reactions and fever much less than previously published, what is attributed to the prophylactic use of paracetamol and other preventive measures. Therefore, the association elected for the vaccination at 4 months (DTPw + Hib with a volume of 1 ml) is useful and practical to improve vaccine coverage and for the welfare of vaccinated infants, upon avoiding them an injection and without provoking more adverse reactions.

**Key words:** Childhood immunization. Vaccine associations. Vaccine adverse effects. Immunization coverage.

(Aten Primaria 2001; 28: 249-254)

Correspondencia: Ana de la Calle Valverde.  
Unidad de Vacunaciones. Dirección General de Salud Pública y Consumo.  
Marqués de la Hermida, 8. 39009 Santander.  
Correo electrónico: aaledo@cantabria.org

Manuscrito aceptado para su publicación el 14-V-2001.

## Introducción

El gran esfuerzo de investigación en los últimos años ha hecho que estén a disposición de nuestra profesión un número de vacunas impensable hasta ahora. Ello ha conducido, paralelamente, a un incremento en el número de inyecciones que es preciso administrar a los lactantes en cada visita de inmunización, llegando en algunos países como Estados Unidos (donde están comercializadas menos asociaciones vacunales que en Europa) a precisar hasta 4 inyecciones a la vez<sup>1,2</sup>. Entre los 0 y los 16 años de edad, un niño norteamericano ha pasado de recibir 8 inyecciones en 1988 a 18 en 1999, mientras que un niño español ha pasado de recibir (si no se utilizaran asociaciones) de 8 a 15, que aumentarían a 18 con la reciente introducción de la vacuna conjugada contra el meningococo C<sup>3</sup>. Aparte del riesgo de iatrogenia, el elevado número de inyecciones puede afectar negativamente al cumplimiento del calendario vacunal, por el dolor y el miedo que producen en el niño y en los padres<sup>4</sup>.

Para evitar el inconveniente de este elevado número de inyecciones, se están investigando nuevas vías de administración de vacunas, como a través de las mucosas, de la piel (sin aguja) o por vía oral incluidas en alimentos, con resultados prometedores<sup>2,5,6</sup>. Pero a corto plazo la solución más realista es el desarrollo de asocia-

ciones vacunales, incluyendo más cantidad de antígenos en la misma inyección. Las asociaciones de desarrollo más reciente contienen hasta 6 antígenos: difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b (Hib) y polio inactivada (si se consideran los 3 poliovirus por separado, en realidad serían 8 antígenos) y están a punto de ser comercializadas. En un futuro cercano se espera, incluso, contar con una vacuna heptavalente, que incluiría difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, hepatitis A, Hib y polio inactivada (considerando los 3 poliovirus, serían 9 antígenos)<sup>1,2</sup>. Para cada una de estas asociaciones vacunales es preciso demostrar su inmunogenicidad (capacidad de inducir la misma respuesta inmune que las mismas vacunas administradas por separado) y su reactogenicidad (ausencia de más efectos indeseables que las mismas vacunas administradas por separado). Sólo en este caso se permite su comercialización.

Las primeras asociaciones de vacuna DTP de células completas (DTPw) y Hib se autorizaron en Estados Unidos en 1993<sup>7</sup>. En España la autorización ha sido mucho más reciente, existiendo dos alternativas: una de ellas es la vacuna TetractHib<sup>®</sup> de Aventis/Pasteur y la otra la mezcla (antes de inyectar) de la vacuna Anatoxal Diteper<sup>®</sup> del Instituto Berna con la vacuna Hibtiter<sup>®</sup> de Cyanamid/Lederle, cuya mezcla se autorizó en marzo de 1999, aunque ambas vacunas estaban comercializadas para su uso individual desde unos años antes. La primera asociación supone una inyección de 0,5 ml (como la mayoría de las vacunas pediátricas) al reconstituirse mezclando un líquido con un liofilizado, y la segunda de 1 ml al reconstituirse mezclando 2 productos líquidos, cada uno de ellos de 0,5 ml. Esta diferencia en el volumen de inyección se ha utilizado como argumento para preferir la

primera de dichas asociaciones, suponiendo que un volumen mayor incrementaría las reacciones adversas de tipo local.

El presente trabajo se diseñó para comprobar si la asociación vacunal con un volumen de inyección de 1 ml se asociaba a una incidencia significativamente superior de reacciones adversas locales que las producidas por otras asociaciones comúnmente utilizadas hasta ahora, que se dispensan con un volumen de inyección de 0,5 ml.

### Material y métodos

Se ha hecho un estudio de intervención, sin distribución aleatoria, de reactogenicidad vacunal en lactantes no seleccionados que acudieron a la Unidad de Vacunaciones de la Dirección General de Salud Pública y Consumo de Cantabria, entre los meses de marzo y agosto de 2000. A efectos de comparación de los efectos adversos, se les consideró divididos en 2 grupos. Al grupo 1, constituido por lactantes con edades de 2-6 meses, se les administró, de acuerdo con el calendario vacunal de Cantabria, la vacuna DTPw + hepatitis B + Hib (Tritanrix-HB<sup>®</sup> reconstituída junto con Hibetrix<sup>®</sup>, ambas del laboratorio SB, resultando un volumen de inyección de 0,5 ml). Al grupo 2, constituido por lactantes de 4 meses de edad, se les administró la asociación vacunal DTPw + Hib (Anatoxal Diteper<sup>®</sup>, del Instituto Berna, mezclada en la misma jeringa con Hibtiter<sup>®</sup>, de Cyanamid/Lederle, resultando un volumen de inyección de 1 ml). La inyección se administró intramuscularmente en la cara anterolateral del muslo<sup>8</sup> por personal de enfermería experimentado (dedicado exclusivamente a este programa), y se prescribió paracetamol profiláctico, según la pauta estándar de 15 mg/kg/6 h durante las 24 horas siguientes a la vacunación<sup>9,10</sup>. El seguimiento de las reacciones adversas lo realizó una enfermera de la unidad. La reacción dolorosa inmediata se observó en el momento de la inyección, clasificándola en 3 niveles (D1-D3), tal y como figura en el pie de la tabla 1. A continuación se pedía a la familia que registrase y anotase en casa la temperatura rectal, clasificando la eventual reacción febril en 3 niveles (F1-F3), tal y como figura en el pie de dicha tabla. A las 48 horas de la vacunación se contac-

taba telefónicamente con los padres y se interrogaba sobre la existencia de reacción local. En caso positivo, se procedía a la visita domiciliaria o se citaba al niño a la propia unidad para objetivarla, clasificándose en 5 niveles (L1-L5), tal y como figura en la tabla 1. Esta visita tenía lugar a las 48-72 horas siguientes a la vacunación. Además se constataba la presencia de quiste sin inflamación («quiste aséptico»), en cuyo caso estaba previsto el control de seguimiento hasta su desaparición, si bien este enquistamiento no se produjo en ningún caso. Por otra parte, se recogió de los familiares el dato de la existencia de cualquier grado de inflamación local en el punto de la inyección o alteraciones en la conducta del bebé atribuibles a dolor (quejumbroso, llanto o dolor leve) en las horas más inmediatas a la vacuna, antes del contacto telefónico de las 48 horas y de que el niño fuera visitado por la enfermera. Estos datos son sin duda subjetivos y dependen de la interpretación de la familia, pero en ningún caso se trató de signos inflamatorios persistentes (si hubieran estado presentes en el control de enfermería, se habrían anotado como reacción local objetivable y clasificado en los apartados L1-L5), ni reunieron las características de «llanto persistente» que se detallarán a continuación.

En la misma entrevista telefónica se interrogaba acerca de las eventuales reacciones adversas graves de carácter general. A estos efectos se consideraron las siguientes definiciones, que son las estándar de los sistemas de farmacovigilancia: «Llanto persistente»: llanto continuo e inconsolable con duración de al menos 3 horas, acompañado de grito agudo, en las 48 horas que siguen a la vacunación. «Episodio hipotónico-hiporreactivo»: episodio transitorio, autolimitado, que ocurre dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación y se caracteriza por palidez súbita, hiporrespuesta o ausencia de respuesta a estímulos, menor tono muscular o ausencia del mismo. «Encefalitis/encefalopatía»: episodio agudo de enfermedad grave asociada temporalmente a la vacunación y caracterizado por cualquiera de las siguientes condiciones: convulsiones, alteraciones severas del nivel de conciencia de uno o más días de duración, cambios del comportamiento de un día o más de duración, acompañado o no de signos de inflamación cerebral y pleocitosis del LCR. Finalmente se recogió cualquier otro efecto adverso y se anotó.

TABLA 1. Comparación de efectos adversos entre DTPw + HB + Hib (0,5 ml) a los 2 y 6 meses y DTPw + Hib (1 ml) a los 4 meses

Edad	Grupo 1			Grupo 2			Significación estadística
	2 y 6 meses (n = 108)			4 meses (n = 120)			
Efecto adverso	N.º de casos	%	IC del 95%	N.º de casos	%	IC del 95%	
Dolor inmediato D1	21	19,44	12,70-28,41	19	15,83	10,03-23,87	NS
Dolor inmediato D2	71	65,74	55,91-74,43	79	65,83	56,54-74,08	NS
Dolor inmediato D3	16	14,81	8,96-23,24	21	17,50	11,39-25,73	NS
Inflamación local L1	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Inflamación local L2	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Inflamación local L3	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Inflamación local L4	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Inflamación local L5	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Cualquier inflamación	30	27,78	19,79-37,76	22	18,33	12,08-26,66	NS
Enquistamiento sin inflamación	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Fiebre F1	0	0,00	—	1	0,83	0,04-5,23	NS
Fiebre F2	11	10,19	5,44-17,87	12	10,00	5,50-17,16	NS
Fiebre F3	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Alteraciones de conducta	19	17,59	11,18-26,36	22	18,33	12,08-26,66	NS
Diarrea/deposiciones verdes	11	10,19	5,44-17,87	7	5,83	2,58-12,08	NS
Encefalopatía	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Episodio hipotónico-hiporreactivo	0	0,00	—	0	0,00	—	NS
Llanto inconsolable ≥ 3 horas en las primeras 48 h	0	0,00	—	0	0,00	—	NS

D1: no dolor (no llora); D2: dolor leve (deja de llorar antes de 5 minutos de cogerle en brazos); D3: dolor moderado (llora más de 5 minutos); L1: «inflamación» local ≤ 2 cm; L2: > 2 y ≤ 5 cm; L3: > 5 cm; L4: absceso local; L5: inflamación más allá de la articulación, o > 3 días, o que precisa hospitalización. «Cualquier inflamación»: cualquier grado de inflamación observado subjetivamente por la familia en las primeras horas, que no persistía en el control de enfermería de las 48-72 h. F1: fiebre < 38,5 ; F2: fiebre ≥ 38,5 y < 40,5 ; F3: fiebre ≥ 40,5 °C (rectal). «Alteraciones de conducta»: quejumbroso, llanto, signos de dolor leve, que no reunían las características de otros apartados y no persistían en la visita de enfermería. NS: no significativo.

Para el estudio estadístico de los resultados se utilizó el paquete informático Epi Info Versión 6<sup>11</sup>. Para las comparaciones de porcentajes de reacciones adversas se consideró una diferencia como estadísticamente significativa si  $p < 0,05$  en el test exacto de Fisher.

## Resultados

Se realizó el seguimiento programado de 228 lactantes (138 varones y 90 mujeres). De ellos 108 (68 niños y 40 niñas) con edades de 2 y 6 meses (grupo 1) y 120 (70 niños y 50 niñas) de 4 meses (grupo 2). Las reacciones adversas recogidas se exponen en la tabla 1. Ninguno de los lactantes presentó reacciones adversas graves como encefalopatía, episodio hipotónico-hiporreactivo o llanto persistente. Tampoco presentó ninguno de ellos una reacción local objetivable en la visita de enfermería

de las 48-72 horas. Algún tipo de reacción local constatada por la familia en las horas más inmediatas a la vacunación estuvo presente en 30 de 108 (27,78%) del grupo 1 y en 22 de 120 (18,33%) del grupo 2. Esta diferencia no alcanza significación estadística (test exacto de Fisher,  $p = 0,11$ ), pero si la alcanzara sería para demostrar una mayor reactividad de la asociación vacunal contenida en 0,5 ml de inyección. No hubo ningún caso de quiste residual sin inflamación. Por lo que respecta al dolor instantáneo tras la inyección, sólo 16 de 108 (14,81%) del grupo 1 y 21 de 120 (17,50%) del grupo 2 presentó dolor «moderado» (llanto persistente más de 5 minutos tras cogerle en brazos), sin diferencia estadísticamente significativa. Alteraciones sutiles de la conduc-

ta en las horas inmediatas tras la vacunación atribuibles al dolor local (estado quejumbroso, llanto intermitente, inquietud) se encontraron en 19 de 108 (17,59%) del grupo 1 y en 22 de 120 (18,33%) del grupo 2, sin diferencia estadísticamente significativa. Ninguno presentó fiebre ≥ 40,5 °C y los grados menores de fiebre tampoco difirieron significativamente entre los 2 grupos (tabla 1). En cuanto a los otros efectos adversos recogidos, sólo merece la pena destacar la presencia de deposiciones sueltas y/o verdosas en 11 de 108 (10,19%) del grupo 1 y en 7 de 120 (5,83%) del grupo 2, atribuibles a la vacuna de la polio oral que se administró simultáneamente a ambos grupos, y de nuevo sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

## Discusión

Las vacunas asociadas son las que contienen en un mismo producto antígenos que inmunizan contra distintas enfermedades o contra diferentes cepas o serogrupos del mismo agente infeccioso. Algunas de ellas son clásicas en los calendarios infantiles, como la asociación difteria/tétanos/tos ferina (vacuna DTP), sarampión/parotiditis/rubéola (vacuna triple viral) o la asociación de los 3 poliovirus en la antipolio oral o parenteral. El desarrollo de una nueva vacuna asociada se enfrenta a problemas técnicos y de fabricación (compatibilidad de antígenos y excipientes, consistencia de los lotes, volumen de inyección, etc.), problemas de desarrollo clínico (estudios pre y poscomercialización con elevado número de sujetos participantes), problemas epidemiológicos (idoneidad de los serotipos o serogrupos vacunales para poblaciones diferentes), problemas económicos (cada nueva vacuna requiere grandes inversiones y 8-9 años de investigación, pero sólo un 39% de las que se desarrollan llegan a comercializarse, lo que aboca a que el precio de la vacuna asociada pueda exceder al de la suma de las vacunas individuales) y problemas de regulación legal en cada país (lo que hace que algunas asociaciones puedan estarse utilizando en Europa y no en Estados Unidos)<sup>2,3</sup>.

Desde el punto de vista clínico, en las vacunas asociadas puede darse una interacción antigénica en el lugar de inyección, por liberación local de interferón o mecanismos similares, que haga a la asociación menos inmunógena y por lo tanto menos eficaz. Y por otra parte la mezcla de varios antígenos puede hacer a la vacuna asociada más reactógena (inducción de más efectos adversos). Es por ello que la autorización de una nueva vacuna asociada exige la demostración previa de que es

igual de inmunógena y que no origina más efectos adversos que cada una de las vacunas de la asociación administrada por separado<sup>1</sup>. Por el mismo motivo, no es correcto administrar asociadas (mezcladas en la misma jeringa) vacunas individuales que no hayan recibido la autorización de la autoridad sanitaria (en España, el Ministerio de Sanidad) para su administración conjunta<sup>2</sup>, hecho que sería considerado mala praxis.

La combinación de los antígenos puede hacerse en el proceso de fabricación o mezclándolos en la misma jeringa inmediatamente antes de su administración. Incluso se han desarrollado expresamente para la mezcla de 2 vacunas (y concretamente para las dos que nos ocupan: DTPw y Hib) jeringas especiales de 2 cámaras: la proximal conteniendo el liofilizado del Hib y la distal el líquido de la DTP, lo que permite su reconstitución en la misma jeringa sin ninguna manipulación<sup>12,13</sup>. Estas jeringas de doble cámara se han ensayado en algunos países como Bélgica, Chile o Turquía, pero todavía no están disponibles en España. En todos los casos suele buscarse, convencionalmente, un límite al volumen de inyección de 0,5 ml por dosis. No obstante, existen algunas vacunas pediátricas, como la polio inactivada, y muchos medicamentos parenterales con un volumen de inyección de 1 ml. La existencia de un límite de volumen por inyectable es uno de los problemas técnicos (y no de los menores) que se debe resolver cuando se fabrican vacunas asociadas, algunas de las cuales (como la antineumocócica conjugada 7-valente) requiere la conjugación de cada polisacárido con la proteína transportadora, su estabilización y finalmente la mezcla de los 7 componentes. En este contexto, a veces se argumenta con cierta lógica, pero sin una base experimental, que un mayor volumen de inyección pro-

duciría más efectos adversos de tipo local.

El presente trabajo se ha centrado en una asociación de DTPw con Hib, cuyo volumen de inyección es de 1 ml, comparándola con una asociación DTPw + hepatitis B + Hib cuyo volumen de inyección resulta ser de 0,5 ml. La primera (Anatoxal Diteper<sup>®</sup>, de Berna, + Hibtiter<sup>®</sup>, de Cyanamid/Lederle) es una asociación atípica, al haberse estudiado y aprobado la mezcla de 2 productos de laboratorios diferentes, cuando lo habitual es que cada laboratorio investigue la asociación exclusivamente de las vacunas que produce. No obstante, existe algún precedente, como la asociación de la DTPw del laboratorio Evans con la Hib del laboratorio SB, asociación que, por cierto, resultó igualmente satisfactoria en términos de inmunogenicidad y reactogenicidad<sup>14</sup>. La segunda de las asociaciones utilizada en nuestro estudio (Tritanrix-HB<sup>®</sup> reconstituida con Hiberix<sup>®</sup>, ambas del laboratorio SB) se obtiene mezclando en el momento de la inyección el líquido de la vacuna Tritanrix-HB con el liofilizado de la vacuna Hiberix, resultando un volumen de inyección de 0,5 ml.

Las dos asociaciones vacunales descritas difieren tanto en el volumen de inyección como en su composición (presencia o ausencia del antígeno de la hepatitis B). La comparación idónea hubiera sido la de 2 vacunas con los mismos antígenos pero distinto volumen de inyección o, alternatively, la asociación vacunal mezclada previamente a la inyección frente a la administración de los 2 componentes por separado<sup>15</sup>. En nuestro caso esta limitación del estudio vino impuesta por las vacunas disponibles, que son las adquiridas por concurso (como es habitual en la Administración) por la Consejería de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales de Cantabria. Por lo tanto, el objetivo no era tanto comparar si exis-

tían diferencias en la reactogenicidad derivadas exclusivamente del volumen de inyección, sino comprobar si la asociación usada a los 4 meses (DTPw + Hib), introducida por primera vez en Cantabria en el año 2000, provocaba más reacciones adversas que la asociación usada a los 2 y 6 meses (DTPw + hepatitis B + Hib), cuyo porcentaje de reacciones adversas está perfectamente admitido y asumido por la profesión, y que se utiliza en Cantabria desde hace años.

Con estas premisas, lo primero que llama la atención en nuestros resultados es la ausencia de diferencias significativas entre las dos asociaciones usadas, tanto en lo que respecta a la reacción dolorosa en el momento de la inyección como a la reacción inflamatoria local. La única diferencia que se aproxima a ser estadísticamente significativa es la del epígrafe «cualquier inflamación», que se trata del apartado más subjetivo e incluye cualquier reacción inflamatoria descrita por los padres en las horas inmediatas a la vacunación, sin que dicha inflamación persistiera en la visita de enfermería de las 48-72 horas. En este caso la diferencia sería a favor de la asociación vacunal de los 4 meses (la de 1 ml), con un 18,33%, frente a la asociación de los 2 y 6 meses (la de 0,5 ml), que se revelaría más reactógena, con un 27,78%. Por lo tanto, nuestros resultados confirman que la asociación DTPw + Hib, utilizada a los 4 meses, con un volumen de inyección de 1 ml, no provoca más dolor ni más reacciones locales que la otra asociación utilizada desde hace años, cuya idoneidad en lactantes nunca se ha discutido.

Lo segundo que llama la atención es el escaso porcentaje de reacciones adversas locales con relación a lo comúnmente admitido y publicado (ninguna objetivada por la enfermera, 18-27% si se incluye cualquier «inflamación» informada por la familia, frente a un 50-

60% según la bibliografía)<sup>16,17</sup>. Esto puede deberse a la experiencia del personal de enfermería (dedicado exclusivamente a este programa de vacunaciones desde hace años), a la elección del punto de inyección en la cara anterolateral del muslo (menos reactógena que la zona glútea), al uso habitual de la inyección «en zeta» (desplazamiento lateral de los planos de la piel sobre el tejido subyacente antes de insertar la aguja, para disminuir el reflujo del líquido inyectado a la grasa subcutánea), a la utilización profiláctica de paracetamol y a que la reacción local fue objetivada por el personal de enfermería. Este último punto disminuye las interpretaciones subjetivas de la familia sobre lo que debe considerarse «inflamación», pues en nuestra experiencia muchas veces la confunden con el propio volumen del producto inyectado antes de que sea absorbido por la masa muscular. Respecto al paracetamol, se ha demostrado que su utilización profiláctica disminuye los casos de tumefacción local mayor de 2 cm en un 27%, los casos de dolor moderado en un 34% y los de dolor severo en un 83%<sup>9,10</sup>. Esto se debe al efecto antiinflamatorio del fármaco, pues aunque no inhibe la síntesis de prostaglandinas tan eficazmente como el ácido acetilsalicílico, sí tiene una actividad antiinflamatoria considerable en condiciones no artríticas, a veces de forma más efectiva que éste<sup>18</sup>. Además, en Cantabria el calendario vacunal se inicia a los 2 meses en lugar de a los 3 como en otros países o comunidades, habiéndose demostrado que la reactogenicidad de la DTPw es inferior cuanto menor es la edad del niño<sup>19</sup>. Todas estas consideraciones deberán ser tenidas en cuenta cuando se interpreten las publicaciones de otros autores comparando, por ejemplo, la reactogenicidad de la DTPw con la DTP acelular, pues suelen atribuirse a la DTPw los efectos ad-

versos locales que se encuentran sin utilizar las técnicas profilácticas descritas, que se utilizan en Cantabria de rutina desde hace años.

Por lo que respecta a la reacción febril posvacunal, llama igualmente la atención, aparte de la falta de diferencias entre ambos grupos, la baja incidencia respecto a las cifras publicadas. Se ha descrito reacción febril > 38,3 °C en un 47% de los casos (> 39,4 °C en el 3%)<sup>17</sup>, frente a la escasa incidencia hallada por nosotros del 10%. Nuevamente esta diferencia la atribuimos a la utilización profiláctica de paracetamol, que por sí solo puede disminuir la incidencia de fiebre en un 40%<sup>9,10</sup>.

Finalmente, en lo que respecta a las otras reacciones generales tras la vacuna, el escaso número de pacientes en cada grupo no permite extraer conclusiones, como ya se esperaba al diseñar el estudio, no siendo éste uno de sus objetivos. No obstante, debido a que los efectos adversos generales dependen del tipo de antígenos inyectados (y éstos son los mismos y en la misma cantidad con independencia del volumen de inyección), no es previsible que ocurran diferencias en estos efectos adversos graves que dependan del volumen de la asociación vacunal elegida.

## Bibliografía

1. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: problems and promise. *J Pediatr* 2000; 137: 291-295.
2. Centers For Disease Control And Prevention. Combination vaccines for childhood immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Family Physicians. *MMWR* 1999; 48 (RR-05): 1-15.
3. Dal-Ré R. Las vacunas combinadas de administración parenteral en el calendario de vacunaciones sistemáticas. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 264-270.

4. Szilagyi PG, Rodewald LE, Humiston SG, Hager J, Roghmann KJ, Doane C et al. Immunization practices of pediatricians and family physicians in the United States. *Pediatrics* 1994; 94: 517-523.
5. Levine MM, Dougan G. Optimism over vaccines administered via mucosal surfaces. *Lancet* 1988; 351: 1375-1376.
6. Mason HS, Arntzen CJ. Vacunas comestibles: ¿el futuro de la administración de las vacunas pediátricas? *Vaccines, Children & Practice* 1998; 1: 13-16.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and combined diphtheria, tetanus, pertussis, and Haemophilus b vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1993; 42 (RR-13): 1-15.
8. Bergeson PS, Singer SA, Kaplan AM. Inyecciones intramusculares en niños. *Pediatrics* (ed. esp) 1982; 14: 451-456.
9. Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, Woo DB, Hamilton RC, Tarle JM et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child* 1988; 142: 62-65.
10. Ipp MM, Gold R, Greenberg S. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with DTP-polio. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 721-725.
11. Dean AC, Dean JA, Coulumbier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC et al. Epi Info Version 6: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
12. Kanra G, Yurdakok K, Ceyhan M, Ozmert E, Turkay P, Pehlivan T. Immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide tetanus conjugate vaccine (PRP-T) presented in a dual-chamber syringe with DTP. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 676-680.
13. Hoppenbrouwers K, Lagos R, Swennen B, Ethevenaux C, Knops J, Levine MM et al. Safety and immunogenicity of an Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) combination vaccine administered in a dual-chamber syringe to infants in Belgium and Chile. *Vaccine* 1998; 16: 921-927.
14. Jones IG, Tyrrell H, Hill A, Horobin JM, Taylor B. Randomised controlled trial of combined diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis vaccine administered in the same syringe and separately with Haemophilus influenzae type b vaccine at two, three and four months of age. *Vaccine* 1998; 16: 109-113.
15. Just M, Ebner R, Simon D, Lockhart S. Estudio randomizado de la co-administración de la vacuna conjugada HIB (Haemophilus influenzae tipo b) y la vacuna DTP en distintos sitios de inyección o en el mismo sitio de inyección previamente mezclada. Oviedo XXVII Congreso de la Asociación Española de Pediatría, 1997.
16. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en pediatría. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 1996.
17. Long SS, Deforest A, Girone JAC, Schiller RP, Rothstein EP, Hipp TJ et al. Estudio longitudinal de las reacciones adversas después de la vacunación DTP en la infancia. *Pediatrics* (ed. esp.) 1990; 29: 145-153.
18. Editorial. Aspirin or paracetamol? *Lancet* 1981; 8241: 287-289.
19. Miller E, Ashworth LAE, Redhead K, Tuornton C, Waight PA, Coleman T. Effect of shedule on reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell pertussis vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. *Vaccine* 1997; 1: 51-60.