

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Reacciones adversas a vacuna DPT del Programa Nacional de Inmunizaciones

Katia Abarca V¹, Jaime Cerda L², Catterina Ferreccio R².

Adverse reactions to diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in the Chilean Immunization Program

Background: During 2005, the surveillance system of the Chilean Immunization Program detected an increased number of adverse reaction notifications associated to diphtheria, pertussis and tetanus whole-cell vaccine (DPT), coincidentally with a change in the vaccine manufacturer. **Aim:** To compare the reactogenicity of two DPT formulations (vaccines 1 and 2) in 18-month-old infants and 4-year-old children. **Material and methods:** Severe adverse reactions to DPT were studied at the emergency room of two hospitals of Santiago in a case-control study (110 cases and 171 controls, who consulted for other causes). Simultaneously, the incidence of total adverse reactions (mild and severe) for vaccine 1 and 2 was estimated in a cohort of 1,017 children vaccinated in an ambulatory health center of the same area. The formulation of DPT received by all participants was verified, as well as the temporal relation with consultation or symptoms referred by their caregivers. **Results:** There was a greater probability of consulting at the emergency rooms for severe adverse reactions among children who received vaccine 1 (odds ratio (OR) =7.1; $p < 0.001$), being greater among 4-year-old children (OR =18.9; $p < 0.001$). Coincidentally, in the cohort of vaccinated children, those who received vaccine 1 had a higher risk of presenting adverse reactions (RR =2.9; $p < 0.001$), being high fever the commonest. **Conclusions:** We confirmed that vaccine 1 was associated to a higher risk of adverse reactions, especially among 4-year-old children. These results allowed the sanitary authority to adopt an informed decision. The usefulness of observational studies in vaccine adverse reactions is confirmed (Rev Méd Chile 2009; 137: 10-7).

(Key words: Adverse drug reaction reporting system; Bacterial vaccines; Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine)

Recibido el 8 de enero, 2008. Aceptado el 22 de septiembre, 2008.

El presente estudio contó con el financiamiento del Ministerio de Salud. La metodología, recolección de datos, análisis e interpretación de resultados y preparación del manuscrito fueron realizados exclusivamente por los autores, sin la participación del ente financiador. Departamentos de Pediatría¹ y de Salud Pública², Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia a: Catterina Ferreccio R. Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 434, Santiago, Chile. Tel.: (56-2) 354 3038. Fax: (56-2) 633 1840. E mail: cferrec@med.puc.cl

El Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) suministra los refuerzos de vacuna difteria-tétanos-pertussis de células enteras (DPT) a lactantes de 18 meses y preescolares de 4 años¹. Durante el segundo semestre de 2005, el sistema de vigilancia del PNI detectó un aumento en el número de notificaciones de reacciones adversas asociadas a la vacunación DPT, preferentemente en preescolares de 4 años, coincidente con un cambio en el laboratorio fabricante de la vacuna. Con el objetivo de caracterizar y estimar la magnitud de esta situación, el MINSAL solicitó a una institución universitaria un estudio de campo, cuya información sirviera de sustento técnico para la toma de decisiones. Durante el año 2005 se usaron como refuerzos DPT para los niños de 18 meses y 4 años dos formulaciones de vacuna, permitiendo realizar una comparación directa entre ambos productos y determinar si efectivamente hubo un aumento significativo de reacciones adversas. Para ello, se realizaron paralelamente dos estudios

epidemiológicos observacionales, cuya metodología y resultados se presentan a continuación. Con el fin de proteger la identidad de los laboratorios fabricantes, se denominó vacuna 1 y vacuna 2 a las formulaciones usadas como refuerzo DPT durante el año 2005.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de casos y controles de reacciones adversas a vacuna en niños consultantes entre enero y diciembre de 2005 en dos servicios de urgencia y un estudio de cohorte retrospectiva de incidencia de reacciones adversas en niños que recibieron la vacuna DPT durante 2005 (Figura 1). Ambos estudios se realizaron en establecimientos pertenecientes al Servicio de Salud Metropolitano Suroriente (SSMSO) y contaron con la aprobación de los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del MINSAL.

Estudio de casos y controles	Estudio de cohorte
Permiten estudiar efectos esperados, especialmente aquellos severos y de baja frecuencia	Permiten estudiar todos los efectos, conocidos y desconocidos, en particular aquellos más frecuentes
Requiere de pocos sujetos para encontrar un riesgo significativo atribuible a la exposición	Necesita un gran número de sujetos a visitar para encontrar algunos casos
Muestra: casos de la enfermedad y controles sin la enfermedad o problema de salud	Muestra: un grupo completo de la población, definido por alguna característica en común (cohorte).
Rol en este estudio: identificar problemas graves e infrecuentes	Rol en este estudio: identificar todos los problemas asociados a las vacunas que ocurren con frecuencias mayores a 1 por 1.000 casos vacunados
Lugar y tiempo: Servicios de Urgencia, 2005. Casos: Consultantes por reacciones adversas a vacuna Grupo de comparación: Consultantes por otros problemas de salud, de igual edad	Lugar y tiempo: Área de cobertura del consultorio, 2005 Casos: Niños en que se constató alguna reacción post-vacuna 1 ó 2 Grupo de comparación: Diferente formulación de vacuna (1 vs 2)
Exposición: tipo y lote de vacuna DPT recibida	Exposición: tipo y lote de vacuna DPT recibida
Medida de riesgo calculada: <i>Odds ratio</i>	Medida de riesgo calculada: Riesgo relativo

Figura 1. Características principales de los dos diseños de investigación observacionales utilizados en el presente estudio.

Estudio de casos y controles. Se realizó en los servicios de urgencia infantil de los hospitales Sótero del Río y Padre Hurtado (SSMSO) en base al análisis de las consultas efectuadas entre enero y diciembre de 2005. Tanto los casos potenciales como los controles fueron identificados a partir de los registros electrónicos de las consultas de urgencia.

- Definición de caso: Niños entre 18-20 meses y 4-5 años de edad que consultaron en los 7 días post-vacunación presentando uno o más de los siguientes signos clínicos: convulsiones, encefalopatía, episodio de hipotonía-hiporrespuesta, celulitis o inflamación del brazo, convulsión febril, llanto persistente y anafilaxia. También se incluyeron aquellos consultantes en quienes el médico no especificó los signos clínicos, pero registró el diagnóstico de "reacción post-vacuna". Los signos clínicos detallados han sido descritos en la literatura como reacción adversa a vacuna DPT²⁻⁶.
- Definición y selección de controles: Por cada caso se seleccionó 1-2 controles pareados por edad entre aquellos niños que consultaron en el mismo día y centro asistencial por cuadros clínicos claramente no asociables a reacciones adversas a vacunación DPT (diagnósticos traumatológicos, quirúrgicos o médicos específicos no sindrómicos). Se excluyeron niños con cuadros febriles o dermatológicos inespecíficos.
- Asignación de la vacuna: En forma ciega (i.e. sin conocer su calidad de caso o control) se consignó la formulación de vacuna recibida por cada niño a partir de los datos disponibles en sus consultorios de origen, registrándose la fecha de vacunación y el lote de la vacuna. Sólo se incluyeron en el análisis los niños que contaban con información de su vacuna, cuya proporción fue similar en casos y controles (50,2% y 55,2%, respectivamente).

Se calculó el tiempo transcurrido entre la fecha de vacunación y la fecha de consulta, siendo considerado como período atribuible a la vacunación una ventana de tiempo vacunación-consulta inferior a siete días. Finalmente, se identificó cada lote según el laboratorio fabricante de la vacuna y se cruzó la condición de caso y control con el lote de vacuna recibida, calculando el *odds ratio* (OR) según vacuna. El análisis se realizó

para el total de niños y diferenciado por grupos de edad.

Estudio de cohorte retrospectiva

- Definición de la cohorte: Se identificó la cohorte de todos los niños que recibieron la vacuna DPT a los 18 meses y 4 años durante el año 2005 en el vacunatorio del Centro de Salud Familiar Bernardo Leighton (SSMSO).
- Asignación de la vacuna: De los registros de vacunación del consultorio se obtuvo para cada niño la fecha de nacimiento, domicilio, teléfono, fecha de vacunación y lote de vacuna recibida.
- Detección de reacciones adversas en la cohorte: Los datos de los integrantes de la cohorte fueron analizados retrospectivamente para determinar si habían presentado una reacción adversa a vacuna con posterioridad a la aplicación de la vacuna DPT. Al igual que en el estudio de caso-control, se consideró reacción post-vacuna a la ocurrencia post-vacunación de fiebre alta, convulsiones, encefalopatía, episodio de hipotonía-hiporrespuesta, celulitis o inflamación del brazo, convulsión febril, llanto persistente (más de 3 horas) y anafilaxia, registrándose además si estos síntomas motivaron una consulta médica u hospitalización²⁻⁶. La información referente a "fiebre alta" fue recolectada en términos cualitativos, dada la naturaleza del diseño de investigación, basado en el recuerdo de las madres o cuidadores.

Enfermeras capacitadas contactaron telefónicamente o mediante visita domiciliaria a las madres o cuidadores de cada niño, aplicándoles una encuesta estandarizada sobre la ocurrencia de síntomas y signos relacionados a la vacunación DPT. Se interrogó sobre el tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio de los síntomas y signos, su duración y si motivaron consulta médica, junto a su correspondiente diagnóstico. Se determinó la tasa de incidencia y el riesgo relativo (RR) de presentar reacciones adversas a vacunación DPT según la edad del niño y la formulación de vacuna recibida. El estudio fue conducido en forma ciega tanto por quienes realizaron las entrevistas como por quienes participaron en el análisis de los datos. Sólo una vez completado el análisis se asignó la identidad del laboratorio de origen de cada lote de vacuna.

RESULTADOS

Estudio de casos y controles. Se identificaron 219 niños que consultaron por un cuadro compatible con reacción adversa post-vacuna y 310 controles. Se pudo comprobar el antecedente de vacunación (vacuna y lote) en 110 casos (50,2%) y en 171 controles (55,2%). El 25,3% de los niños estudiados recibió la vacuna 1, el resto recibió la vacuna 2. Los casos recibieron la vacuna 1 con mayor frecuencia que los controles (33,6% y 19,9%, respectivamente), siendo el riesgo de presentar un cuadro compatible con reacción adversa a DPT dos veces mayor entre los niños que recibieron la vacuna 1 en comparación con los que recibieron la vacuna 2 (OR =2,0; IC 95% 1,1-3,7; p <0,01) (Tabla 1). El OR de la vacuna 1 respecto de la vacuna 2 aumenta a 7,1 al considerar sólo las reacciones adversas temporalmente asociadas a la vacunación DPT (i.e.: cuadro clínico compatible más vacunación en los 7 días previos) (p <0,001). Según edad, el OR fue 3,1 a los 18 meses (p =0,08) y 18,9 a los 4 años (p <0,001) (Tabla 1). El riesgo atribuible a la vacuna 1 fue 86% en el total de niños y 95% en los niños de 4 años. La mayoría de los motivos de consulta o

diagnósticos de quienes recibieron la vacuna 1 fueron problemas locales, siendo menos frecuentes los síntomas generales (64% y 36%, respectivamente). Entre los niños que recibieron la vacuna 2 hubo menos reacciones adversas, presentado igual frecuencia las reacciones generales (50%) y locales (50%) (Tabla 2).

Estudio de cohorte retrospectiva. Durante 2005 se vacunaron 1.260 niños con refuerzo de DPT en el consultorio seleccionado, logrando entrevistarse a 1.017 (80,7%), 478 niños de 18 meses y 539 niños de 4 años. En 702 casos (69,0%) la entrevista fue contestada por la madre del niño; 441 (43,4%) entrevistas fueron realizadas telefónicamente y 576 (56,6%) mediante visitas domiciliarias.

Un total de 141 niños (13,9%) presentaron reacciones adversas post-vacunación, 89 (16,5%) correspondientes a niños de 4 años y 52 (10,9%) a niños de 18 meses, siendo el RR =1,5 para los niños de 4 años respecto a los niños de 18 meses (IC 95% 1,1-2,1; p <0,01). La Tabla 3 resume los tipos de reacciones adversas más frecuentemente encontrados según grupo de edad, siendo la más

Tabla 1. Vacuna recibida por consultantes de 18 meses y 4 años por reacciones adversas a vacuna. Servicios de Urgencia SSMSO (2005)

Niños consultantes entre enero y diciembre 2005					
	Casos	Controles	OR	IC 95%	valor p
Vacuna 1	37	34	2,0	1,1-3,7	<0,01
Vacuna 2	73	137	0,5	0,3-0,9	<0,01
Niños consultantes en los primeros 7 días post-vacunación					
	Casos	Controles	OR	IC 95%	valor p
Total					
Vacuna 1	14	34	7,1	2,5-20,2	<0,001
Vacuna 2	8	137	0,1	0,05-0,4	<0,001
18 meses					
Vacuna 1	6	23	3,1	0,7-13,2	0,08 (ns)
Vacuna 2	5	59	0,3	0,1-1,4	0,08 (ns)
4 años					
Vacuna 1	8	11	18,9	3,7-108,6	<0,001
Vacuna 2	3	78	0,05	0,01-0,3	<0,001

Fuente: Hospital Padre Hurtado y Sótero del Río (SSMSO, 2005).

Tabla 2. Motivo de consulta o diagnóstico de los casos asociados a DTP entre los consultantes de dos servicios de urgencia. SSMSO (2005)

Edad	Diagnóstico	Vacuna	Días post vacunación
18 meses	Inflamación del brazo	1	1
4 años	Inflamación del brazo y dolor	1	2
4 años	Inflamación del brazo	1	2
4 años	Inflamación del brazo	1	1
4 años	Inflamación del brazo y vómitos	1	3
18 meses	Dolor del brazo y fiebre	1	2
4 años	Dolor del brazo, impotencia funcional y fiebre	1	1
18 meses	Celulitis del brazo y fiebre	1	1
4 años	Celulitis del brazo y codo	1	1
4 años	Fiebre y molestias post vacunación	1	2
18 meses	Fiebre y llanto persistente	1	2
18 meses	Fiebre y molestias post vacunación	1	2
18 meses	Fiebre y lipotimia	1	1
4 años	Reacción post vacuna	1	2
18 meses	Inflamación y dolor del brazo	2	1
4 años	Celulitis del brazo	2	2
4 años	Celulitis del brazo	2	2
4 años	Dolor del brazo	2	2
18 meses	Fiebre y cianosis post vacunación	2	1
18 meses	Convulsión febril	2	1
18 meses	Convulsión febril	2	4
18 meses	Convulsión febril	2	7

Fuente: Hospital Padre Hurtado y Sótero del Río (SSMSO, 2005).

Tabla 3. Frecuencia y tasa de reacciones adversas reportadas en la cohorte de niños vacunados durante 2005. Centro de Salud Familiar Bernardo Leighton (SSMSO)

RA(*)	Total	18 meses	4 años
	n (%) n=1.017	n (%) n=478	n (%) n=539
Fiebre alta	95 (9,3)	33 (6,9)	62 (11,5)
Inflamación importante del brazo	71 (7,0)	24 (5,0)	47 (8,7)
Llanto persistente	18 (1,8)	6 (1,3)	12 (2,2)
Convulsiones	5 (0,5)	0 (0,0)	5 (0,9)
Hipotonía-hiporrespuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anafilaxia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	189 (18,6)	63 (13,2)	126 (23,4)

*Se reporta el número de reacciones adversas (RA), no el número de niños que las presentaron.

común en ambos grupos etarios la fiebre elevada. Las reacciones adversas se iniciaron mayoritariamente en las primeras 24 horas post-vacunación (70%) y su duración fue inferior a una semana en 87% de los afectados. En 48 niños (24,4%) los síntomas motivaron una consulta médica.

Un total de 337 (33,1%) niños recibieron la vacuna 1 y 680 (66,9%) la vacuna 2. El riesgo de presentar reacciones adversas fue 2,9 veces mayor entre los niños que recibieron la vacuna 1, en comparación a los que recibieron la vacuna 2 ($p < 0,001$). Según grupos de edad, el RR =2,6 en los niños de 18 meses y RR =3,0 en los niños de 4 años (Tabla 4). Entre las reacciones adversas destaca el riesgo de presentar llanto persistente con la vacuna 1 en niños de 18 meses (RR 11,3; IC 95% 1,3-95,5) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio confirma que la vacuna DPT de células enteras produce una elevada tasa de reacciones adversas y que éstas pueden variar en cuanto a magnitud y tipo entre productos de diferentes laboratorios fabricantes, en concordancia a lo descrito internacionalmente⁷. La vacuna DPT acelular produce una menor tasa de reacciones adversas⁸⁻⁹, sin embargo, su elevado costo la ha mantenido fuera de los programas de inmunización en la mayoría de los países en vías de desarrollo¹⁰. El grado de "tolerancia" frente a reacciones adversas a vacunas por parte de la población y sus autoridades sanitarias puede variar entre países y en un mismo país a través del tiempo, según cambien sus opciones y expectati-

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas reportadas en la primera semana post-vacuna DPT en la cohorte de niños vacunados durante 2005. Centro de Salud Familiar Bernardo Leighton (SSMSO)

Edad	Vac. 1 (n =337)	Vac. 2 (n =680)	RR	IC 95%
Total	83	58	2,9	2,1-3,9
18 meses	28	24	2,6	1,6-4,4
4 años	55	34	3,0	2,0-4,4
18 meses				
RA	Vac. 1 (n =147)	Vac. 2 (n =331)	RR	IC 95%
Fiebre alta	17	16	2,4	1,2-4,6
Inflamación [†]	17	7	5,5	2,3-12,9
Llanto ^{††}	5	1	11,3	1,3-95,5
Convulsiones	0	0	-	-
Consulta [‡]	9	10	2,0	0,8-4,9
4 años				
RA	Vac. 1 (n =190)	Vac. 2 (n =349)	RR	IC 95%
Fiebre alta	37	25	2,7	1,7-4,4
Inflamación [†]	35	12	5,4	2,9-10,1
Llanto ^{††}	8	4	3,7	1,1-12,0
Convulsiones	1	4	0,5	0,1-4,1
Consulta [‡]	18	11	3,0	1,5-6,2

[†] = inflamación importante del brazo; ^{††} = llanto persistente; [‡] = consulta médica por RA.
RA = reacción adversa; Vac. = vacuna

vas. En este sentido, la presente investigación aportó información relevante para la toma de decisiones respecto a la continuación del uso de una determinada formulación de vacuna.

Las dos metodologías empleadas mostraron en forma independiente que una de las formulaciones de vacuna se asoció a un mayor riesgo de presentar reacciones adversas, específicamente fiebre, signos inflamatorios locales, llanto persistente y necesidad de consultas médicas. No se pudo demostrar diferencias en eventos de rara ocurrencia, tales como episodios de hipotonía-hiporrespuesta, encefalopatía y anafilaxia, debido a que no se detectaron en la muestra estudiada. Las reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia en niños de 4 años, hecho concordante con lo reportado por diversos estudios de vacuna DPT, los cuales muestran un aumento de la reactogenicidad con la edad³⁻⁵. Usando diferentes metodologías y sujetos de análisis, es destacable la consistencia de los hallazgos en cuanto al tipo de reacciones adversas, el grupo de edad más afectado y la significancia estadística de los resultados, los cuales ratificaron lo que el sistema de vigilancia del MINSAL había detectado. La Figura 1 resume las principales diferencias entre los dos diseños observacionales utilizados en el presente estudio.

Por no contar con registros de la temperatura de los niños ingresados al estudio, no fue posible determinar si se superó la tasa esperada de fiebre mayor a 40,5°C reportada por el CDC (0,3%)¹¹. De igual forma, al no contar con medición del tamaño de las lesiones, tampoco fue posible determinar si se superó la tasa esperada de eritema o edema mayor a 10 cm reportada por un estudio canadiense (6%)¹². En los registros del *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) estadounidense existe una entidad clínica que se ha denominado "*entire limb swelling*" (edema de la extremidad completa), que corresponde a una inflamación de la extremidad de origen no infeccioso, secundaria a la administración de diversas vacunas, especialmente aquellas que contienen el componente pertussis. El cuadro se presenta con mayor frecuencia luego de numerosas dosis de vacuna DPT¹³. Este diagnóstico no fue registrado como tal en nuestra serie, sin embargo, podría estar incluido en los casos de "inflamación importante del brazo", el cual presentó en el estudio de

cohorte una mayor incidencia en niños de 4 años en comparación a los de 18 meses¹³. La tasa de llanto persistente de la vacuna 1 fue superior a la tasa esperada por el CDC (1%)¹¹. Ambas vacunas superaron las tasas para convulsiones reportadas por el CDC y OPS (0,06%), mientras que reacciones adversas más severas tales como episodios de hipotonía-hiporrespuesta, anafilaxia y encefalitis (cuyas tasas reportadas internacionalmente son de 6 por 10.000, 2 por 100.000 y 1 por 1.000.000, respectivamente)⁶ no fueron observadas en la cohorte, hecho esperable para un grupo constituido por poco más de 1.000 niños.

Los resultados obtenidos presentan limitaciones propias de estudios observacionales. En el estudio de casos y controles, una primera limitante correspondió a la fuente de los casos, la cual no representa el universo de niños que consultan por reacciones adversas a vacunación DPT, ya que un número indeterminado de ellos lo hace en otros centros de salud, tanto públicos como privados. A pesar de ello, los niños que presentan reacciones adversas más severas inevitablemente consultan en los servicios de urgencia en forma directa o bien son derivados allí desde otros centros. Una segunda limitante fue el alto índice de falta de información en las fichas de atención de urgencia (cercano a 50%) debido a problemas inherentes a los sistemas con registro caligráfico. Sin embargo, al ser esta limitante aleatoria, tanto casos como controles se ven afectados, así como los niños que recibieron una u otra formulación de vacuna DPT, no constituyendo un sesgo que invalide los resultados. Por su parte, el estudio de cohorte retrospectiva presentó la limitante de haber incluido un sólo consultorio, el cual puede no ser representativo de la variabilidad de las reacciones adversas a vacunación DPT de la población chilena. De todos modos, no es esperable una gran diferencia en las respuestas a vacuna en niños sanos a menos que las reacciones adversas se deban a variaciones importantes en la aplicación de las vacunas, tales como fallas puntuales de administración o en la cadena de frío. Esto no sería concordante con la información recopilada por el sistema de vigilancia del PNI, dado que éste detectó un aumento de los reportes de reacciones adversas en distintos servicios de salud a lo largo del país. Una segunda limitante del estudio de cohorte retrospectiva radica en que los datos

recopilados se basaron fundamentalmente en la memoria de la madre o del cuidador del niño; no obstante, es razonable pensar que en general las madres o cuidadores no olvidan hechos significativos como síntomas llamativos post-vacunación. Finalmente, el hecho de haberse administrado la vacuna 1 entre los meses de agosto y diciembre de 2005 y la vacuna 2 entre los meses de enero y julio del mismo año mejoraría el recuerdo de la vacuna 1, de más reciente aplicación, eventualidad que podría haber sobreestimado los efectos adversos relacionados a la vacuna 1.

En conclusión, ambos estudios encontraron una significativa mayor tasa de reacciones adversas con la vacuna 1, sustentando la alerta detectada por el sistema de vigilancia del MINSAL. La formulación de vacuna introducida más tardíamente (vacuna 1) produjo más reacciones adversas, en especial inflamaciones severas del brazo,

mayoritariamente en los niños de 4 años. La implementación de estudios prospectivos que evalúen en forma más rigurosa las reacciones adversas a vacunas así como el perfeccionamiento de los sistemas de vigilancia¹⁴ permitirá avanzar en el objetivo final, cual es el utilizar esta valiosa herramienta preventiva con la mayor seguridad posible.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. María Inés Gómez (Subdirectora Médica del Hospital Padre Hurtado), a la Dra. Mildred Rojas (Directora del Centro de Salud Familiar Bernardo Leighton) y al personal de ambas instituciones por su colaboración en la organización y entrega de la información solicitada, así como a la Srta. Alessandra Gederlini (Magíster en Estadística) por su ayuda en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. VALENZUELA MT, O'RYAN M. Logros y desafíos del Programa Ampliado de Inmunizaciones en la Región de las Américas. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 911-22.
2. BLUMBERG DA, LEWIS K, MINK CM, CHRISTENSON PD, CHATFIELD P, CHERRY JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91: 1158-65.
3. LONG SS, DE FOREST A, PENNRIDGE PEDIATRIC ASSOCIATES, SMITH DG, LAZARO C, WASSILAK SGF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990; 85: 294-302.
4. BARAFF LJ, CODY CL, CHERRY JD. DPT-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions and dose. *Pediatrics* 1984; 73: 31-6.
5. CODY CL, BARAFF LJ, CHERRY JD, MARCY SM, MANCLARK CR. The nature and rate of adverse reactions associated with DPT and DT immunization in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650-60.
6. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization? Disponible en: <http://www.who.int> [Consultado el 13 de agosto de 2007].
7. STEINHOFF M, REED G, DECKER M, EDWARDS K, ENGLUND J, PICHICHERO M ET AL. A randomized comparison of reactogenicity and immunogenicity of two whole-cell pertussis vaccines. *Pediatrics* 1995; 96: 567-70.
8. PICHICHERO M, DELORIA M, RENNELS M, ANDERSON E, EDWARDS K, DECKER M ET AL. 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* 1997; 100: 772-88.
9. HALPERIN S, SCHEIFELE D, BARRETO L, PIM C, GUASPARINI R, MEDD L ET AL. Comparison of a fifth dose of a five component acellular or a whole cell pertussis vaccine in children four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 772-9.
10. EKWUEME DU, STREBEL PM, HADLER SC, MELTZER MI, ALLEN JW, LIVENGOOD JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 797-803.
11. CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). Diphtheria, Tetanus and Pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; 40 (RR10): 1-28.
12. SCHEIFELE DW, MEEKISON W, GRACE M, BARRETO L, CARTER AO, MITCHELL L ET AL. Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in Canadian children. *CMAJ* 1991; 145: 641-7.
13. WOO E, BURWEN D, GATUMU S, BALL R AND THE VACCINE ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM (VAERS) WORKING GROUP. Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 351-8.
14. ABARCA K. Vigilancia de eventos adversos a vacunas: adverse events surveillance. *Rev Chil Infectol* 2007; 24: 53-6.