

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"
CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE, EPIDEMIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA DE CAMAGÜEY

Reactogenicidad asociada a la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada con un inyector sin aguja

Alina Tejeda Fuentes,^I Jorge de Armas López,^{II} Manuel Silva Sosa,^{III} Nilda Alemañy Bueno,^{IV} Annia Carmenate García,^V Gloria García González,^{VI} Manuel Díaz González,^{VII} Sonia Resik Aguirre^{VIII}

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: en la medida en que la meta de la erradicación de la poliomielitis llega a su concreción, la necesidad de contar con una vacuna de polio inactivada asequible y apropiada para el uso en países en vías de desarrollo se ha convertido en una meta para la Organización Mundial de la Salud. **OBJETIVO:** la evaluación de la reactogenicidad de la vacuna de polio inactivada. **MÉTODOS:** se realizó un estudio multicéntrico con diseño experimental, correspondiente a Fase I-II de un ensayo clínico controlado, aleatorio y a simple ciegas, en 471 lactantes sanos de ambos sexos nacidos entre los meses de julio y agosto de 2006 en Camagüey, cuyos padres brindaron su consentimiento por escrito y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Los niños recibieron a las 6, 10 y 14 semanas del nacimiento, tres dosis de vacuna de polio inactivada del Instituto de Sueros de Dinamarca, autorizada para su uso en esta investigación por las autoridades regulatorias nacionales. Al grupo de estudio A, se le administró por la vía intradérmica la dosis reducida de 0,1 mL de vacuna de polio inactivada en la cara anterolateral del muslo izquierdo utilizando el inyector sin aguja Biojector® 2000. El grupo control B recibió la dosis usual de 0,5 mL por la vía intramuscular profunda, administrada en el mismo sitio descrito antes con una jeringuilla prellenada. Se observaron los eventos adversos durante la primera hora, 24, 48, y 72 h subsiguientes, así como a los 7 y 30 d de administrada la vacuna. La reactogenicidad se evaluó inicialmente por el pediatra del área y luego por el médico de familia mediante la observación de los eventos adversos. **RESULTADOS:** 79,6 % del total de niños asignados al grupo A y 75 % del grupo B finalizaron el protocolo de investigación. No se detectaron eventos adversos moderados o serios. Predominaron las reacciones adversas locales menores, sobre todo induración, dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección. **CONCLUSIÓN:** el ensayo demostró la seguridad de la vacuna de polio inactivada para su uso por vía intramuscular y reconoció la seguridad del uso de la vía intradérmica y del inyector sin agujas.

Palabras clave: vacuna inactivada de polio, reactogenicidad, inyección intradérmica.

INTRODUCCIÓN

En 1988, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la estrategia de erradicar la

poliomielitis para el año 2000.¹ Aunque esta meta no ha sido conseguida, grandes progresos se han realizado en esta dirección, lo que hace posible vislumbrar que tan ansiado objetivo sea finalmente

^I Especialista de I Grado en Epidemiología. Máster en Ciencias. Aspirante a Investigador. Instructor. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM). Camagüey, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Epidemiología. Máster en Ciencias. Aspirante a Investigador. Unidad Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología (UMHEM). Camagüey, Cuba.

^{III} Especialista I Grado en Pediatría, Policlínico Comunitario Docente Este. Camagüey, Cuba.

^{IV} Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Ciencias. Aspirante a Investigador. UMHEM. Camagüey, Cuba.

^V Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Ciencias. Aspirante a Investigador. CPHEM Camagüey, Cuba.

^{VI} Médico Veterinario. Máster en Ciencias. Investigador Agregado. Asistente. CPHEM. Camagüey, Cuba.

^{VII} Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigador Agregado. Instructor. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK). La Habana, Cuba.

^{VIII} Especialista de II Grado en Microbiología. Doctor en Ciencias. Investigador Titular. Profesor Auxiliar. IPK. La Habana, Cuba.

alcanzado. En 1988, la poliomielitis paralítica era endémica en más de 125 países de 5 continentes, notificándose más de 350 000 casos cada año. El último caso autóctono en las Américas ocurrió en 1991; en la región del Pacífico oeste en 1997 y en la región de Europa en 1998.² Para 2009 el número de países que reportaron poliomielitis endémica se redujo a 4.

En la medida en que la meta de la erradicación de esta enfermedad llega a su concreción, se torna cada vez más importante hacer planes para la transición a un mundo sin poliomielitis. La decisión más trascendente —descontinuar el uso rutinario de vacuna de polio oral (VPO), que contiene virus vivo de polio atenuado— se sugirió por primera vez en 1997 y fue apoyada formalmente en 2004 por el Comité Asesor para la erradicación de la poliomielitis³ y en 2008 por el Grupo Asesor Científico de Expertos. Los requisitos para el cese de la vacunación con VPO se definieron y se identificaron además, las opciones de vacunación.⁴ Los riesgos de aparición de enfermedad paralítica una vez detenida la vacunación con VPO se demostraron en estudios realizados en países en vías de desarrollo.⁵

La necesidad de contar con una vacuna de polio inactivada (VPI) asequible y apropiada para el uso en países en vías de desarrollo fue añadida al listado de prerrequisitos en 2007.⁶ La reducción de la dosis de VPI y su administración utilizando la vía intradérmica se aceptan como dos enfoques factibles, tanto para la administración como para la reducción del costo de la vacuna. Administrar dosis reducidas de antígenos por vía intradérmica ha resultado ser, desde el punto de vista inmunogénico, equivalente a la administración de dosis completas de los mismos antígenos administrados por las vías intramuscular o subcutánea (ej: rabia,⁷ hepatitis B,⁸ influenza,⁹ y hepatitis A,¹⁰ entre otras).

La administración intradérmica de VPI se evaluó por primera vez durante la década de los cincuenta, pero su uso fue descontinuado debido a las reacciones locales adversas relacionadas con adyuvantes oleosos.¹¹ En la década de los ochenta se realizaron en la India nuevos estudios utilizando dosis fraccionadas de VPI, que demostraron porcentajes de seroconversión similares a los producidos con la administración de la dosis completa de VPI aplicada por vía intramuscular.¹² Se han publicado las ventajas potenciales y los retos de la

vacunación intradérmica.¹³ La piel contiene gran cantidad de células dendríticas presentadoras de antígenos (Langerhans), que una vez activadas migran a los tejidos linfoides profundos. Por otra parte, cuando el antígeno se presenta en piel, existe la posibilidad de inducción de inmunidad de mucosa debido a la comunicación cruzada con la piel.¹⁴

Cuba, durante los últimos años, ha llevado a cabo una serie de investigaciones que han sido de gran utilidad para determinar las pautas globales del programa mundial de erradicación de esta enfermedad.^{15,16} Ofrece un entorno ecológico y un sistema de salud únicos para evaluar la inmunidad serológica conferidas por VPI, debido a la ausencia de circulación de polio virus salvaje desde 1962 y a su estrategia única para administrar VPO mediante campañas de vacunación anuales con dos etapas de vacunación (usualmente febrero y abril), así como varios estudios han demostrado que de 6 a 8 semanas posteriores a la segunda etapa de cada campaña, el virus vacunal de la polio no se detecta en muestras ambientales o heces de niños.^{17,18} Debido a estas razones, el potencial de “contaminación” de los grupos del estudio mediante la circulación de cepas derivadas de VPO se reduce al mínimo, si no es que se suprime del todo.¹⁹

Los estudios realizados con las VPI disponibles en el mundo han demostrado baja o casi ninguna reactogenicidad en individuos sanos vacunados por vía intramuscular. Este estudio fue diseñado para evaluar la reactogenicidad de una dosificación reducida de VPI, aplicada por vía intradérmica mediante el uso de un inyector sin agujas en lactantes cubanos sanos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico con diseño experimental, correspondiente a fase I-II de un ensayo clínico controlado, aleatorio y a simple ciegas (solo para el personal de laboratorio), debido a los diferentes modos de administración de vacuna (intradérmica o intramuscular). El estudio de campo se condujo entre el 1ro de agosto de 2006 y el 31 de marzo de 2007 en 15 sitios de vacunación de 5 municipios de la provincia Camagüey.

Los consentimientos informados se obtuvieron de los padres de los recién nacidos de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración

de Helsinki.²⁰ El ensayo clínico se aprobó por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), el Ministerio de Salud Pública de Cuba y los Comités de Ética del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Camagüey (CPHEM) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cumpliendo con las Regulaciones de Buenas Prácticas Clínicas vigentes en Cuba.²¹

Se incluyeron 471 lactantes sanos que cumplieron con los criterios de inclusión en el ensayo, previa evaluación clínica. De ellos, 235 se agruparon de forma aleatoria como grupo de estudio (A) y 236 como control (B), que recibieron la dosis fraccionada (0,1 mL) o la dosis completa (0,5 mL), respectivamente. La VPI fue administrada a las 6, 10 y 14 semanas de nacido el niño y se suministró por el Instituto de Sueros de Copenhague, Dinamarca (SSI), formulada con 32, 8 y 40 antígeno D de los serotipos 1, 2 y 3 de polio, respectivamente. La transportación de la vacuna cumplió con los requerimientos de cadena de frío desde la fábrica hasta el sitio de vacunación y fue aprobada para su uso en el ensayo clínico por el CECMED.

Para la vacunación intradérmica se utilizó un inyector sin aguja (Biojector 2000, Bioject) aprobado por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM) de Cuba para su uso en este ensayo y para la vacunación intramuscular una jeringuilla desechable prellenada.

Después de la vacunación, los sujetos se observaron durante 60 min en el vacunatorio para monitorear eventos adversos inmediatos por el pediatra del área de salud. Posteriormente, se evaluaron por el médico de familia a las 24, 48, 72 h y 7 d posteriores a cada vacunación mediante visitas al hogar. No se administraron otras vacunas de modo concomitante y se mantuvo un intervalo de 2 semanas después de cada vacunación con VPI, para administrar cualquier vacuna de rutina del programa nacional de inmunizaciones.

Se consideró evento adverso a cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), en un sujeto de la investigación clínica a quien se le administró la vacuna y que no necesariamente tuvo relación

causal con el tratamiento. Para la evaluación de la reactogenicidad se tuvo en cuenta la frecuencia y la gravedad con que se presentaron los principales eventos adversos. Las reacciones adversas se clasificaron según la Regulación 17-2000 del CECMED²¹ en leves, moderadas y graves. También se tuvo en cuenta el criterio de evento adverso serio y las regulaciones nacionales y de la OMS para la notificación de estos.^{21,22}

El análisis estadístico se realizó utilizando los paquetes estadísticos R (versión, R Foundation) y SAS (versión 9.13, SAS Institute). Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba χ^2 .

RESULTADOS

De los 471 niños estudiados de manera aleatoria, 364 completaron los requerimientos del ensayo clínico, de ellos 187 correspondieron al grupo de estudio y 177 al grupo control. Se administraron en total 1 092 dosis de la vacuna.

De los 187 sujetos incluidos en el grupo de estudio, 63 (33,5 %) presentaron 98 eventos adversos después de recibir la primera dosis de vacuna, 36 (19,0 %), 60 eventos adversos después de la segunda dosis y 29 (15,4 %), 49 eventos adversos después de la tercera dosis. En el grupo control compuesto por 177 sujetos, 46 (25,7 %) presentaron 95 eventos adversos después de recibir la primera dosis de vacuna, 36 (20,0 %), 51 eventos adversos después de la segunda dosis y 17 (9,5 %), 28 eventos adversos después de la tercera dosis. Solo la diferencia en el número de eventos adversos después de la tercera dosis resultó significativa (Fisher Z, $p=0,03$) para el grupo A (tabla 1).

TABLA 1. Proporción general de eventos adversos según grupo y dosis

Grupo	Dosis	n	Total de eventos adversos	Proporción
Estudio	Primera	187	98	0,521
	Segunda		60	0,32
	Tercera		49*	0,26
Control	Primera	177	95	0,53
	Segunda		51	0,28
	Tercera		28	0,16

Fisher Z: 1,98; $p=0,03$

TABLA 2. Tipo de eventos adversos por grupo y dosis de vacuna

Grupo/Dosis	Generales			Locales			
	Temperatura 37,0-37,9 °C	Temperatura >37,9 °C	Llanto intermitente por <1 h	Enrojecimiento	Induración	Dolor	Combinación ^a
Grupo estudio (n=187)							
Dosis 1	38 (20)	1 (0,5)	3 (1,5)	23 (13) ^b	4 (2,1)	1 (0,5)	26 (14) ^c
Dosis 2	21 (11)	0 (0)	1 (0,5)	8 (4)	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,5)
Dosis 3	11 (6)	0 (0)	0 (0)	19 (1) ^d	5 (2,6)	0 (0)	1 (0,5)
Grupo control (n=177)							
Dosis 1	32 (18)	2 (1)	4 (2)	8 (4)	2 (1)	1 (0,5)	9 (5)
Dosis 2	41 (23) ^e	0 (0)	2 (1)	3 (1,6)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Dosis 3	28 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^a: combinación de signos y síntoma locales (enrojecimiento, induración y dolor); ^b: X= 9,73; p= 0,003; ^c: X= 8,23; p= 0,004; ^d: X= 19,07; p< 0,001; ^e: Fisher Z: -2,52; p= 0,013.

Como puede observarse en la tabla 2, no se reportaron eventos adversos moderados y serios directamente relacionados con la vacuna. La temperatura entre 37,0 y 37,9 °C fue el evento general más detectado. Dentro de los eventos locales se describieron también como frecuentes, la induración, el dolor y el enrojecimiento en el sitio de la inyección. En general, la proporción de cada uno de los eventos adversos encontrados resultó ser significativamente mayor para el grupo que recibió la vacuna por vía intradérmica.

DISCUSIÓN

Este ensayo clínico permitió la evaluación de la reactogenicidad asociada a la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada utilizando un inyector sin aguja. Debido a las características de la vacunación antipoliomielítica en Cuba, los niños incluidos en el ensayo no se expusieron secundariamente a otro poliovirus, lo que sí constituyó problemas en otros estudios,²³ además, el uso del inyector homogenizó el procedimiento de administración intradérmica de la dosis fraccionada. Ambas rutas de administración de la vacuna, intradérmica e intramuscular fueron bien toleradas.

Administrar dosis reducidas de VPI por vía intradérmica podría ser una estrategia exitosa para proteger grandes proporciones de población susceptible.²⁴ La vía intradérmica para VPI ha sido estudiada utilizando inyección con aguja y se ha demostrado que aplicar por vía intradérmica dos dosis de 0,1 mL (un quinto de la dosis recomendada)

estimula una respuesta inmune comparable con la administración de dos dosis completas por vía intramuscular, con mínima aparición de eventos adversos.¹³

Resulta muy engorroso aplicar pequeñas dosis de vacunas en la piel con agujas. Se ha diseñado una tecnología en la que se elimina el uso de las agujas que data de la década de los cincuenta.¹¹ El inyector sin aguja se ha perfeccionado durante todos estos años, hasta lograr equipos cada vez más seguros y manuales, que permite estandarizar, agilizar y amplificar el proceso de vacunación. Para los países más pobres que no cuentan con una infraestructura de salud ni con el personal capacitado, el uso de inyectores favorece la posibilidad de aplicar vacunas de forma masiva y reducir los costos.²⁵

Los estudios realizados con VPI han demostrado baja reactogenicidad en individuos sanos vacunados, aunque se describe la aparición de reacciones locales. A las 24 h, los vacunados presentan a menudo dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y en la mayoría de los casos, la recuperación es espontánea dentro de un plazo de 2 a 3 d.²⁶

Los resultados obtenidos en esta investigación mostraron un predominio de los eventos adversos leves en el grupo de estudio. En el caso de la febrícula, esta cedió sin medicación, como se reporta en la literatura.²⁷ Está demostrado que la absorción de las vacunas administradas por vía intradérmica es más lenta,²⁴ lo que bien pudiera explicar la frecuencia de reacciones adversas locales, tal y como se evidencia en el ensayo.

En el caso de la VPI, en raras ocasiones de hipersensibilidad, pueden presentarse manifestaciones en diversas partes del cuerpo en forma de *rash*, de rápida desaparición sin tratamiento; además, la VPI contiene cantidades pequeñas de estreptomycin, polimixina B y neomicina, que teóricamente puede provocar reacciones en personas alérgicas a estos antibióticos, pero la vigilancia posterior a la comercialización no ha confirmado tales reacciones.²⁸ No se han publicado informes de anafilaxia, trombocitopenia ni mielitis transversa,²⁹ tras la administración de la VPI.

La VPI también se administra con frecuencia simultáneamente con las vacunas contra difteria-tétanos-tos ferina (DTP). Otro estudio anterior realizado en Cuba con vacuna combinada pentavalente (DPT-Hib-IPV) también arrojó baja reactogenicidad en general.¹⁹

En conclusión, el ensayo reveló seguridad durante la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada con un inyector sin aguja.

Reactogenicity associated to the intradermally administered inactivated poliovirus vaccine with a needle-free injector

ABSTRACT

INTRODUCTION: as the goal of poliomyelitis eradication is about to be accomplished, the need for an affordable and appropriate inactivated poliovirus vaccine (IPV) for use in developing countries has become a target for WHO. **OBJECTIVE:** to evaluate the reactogenicity of the inactivated poliovirus vaccine. **METHOD:** an experimental-type multicenter study was conducted, as part of a Phase I-II controlled clinical randomized and blinded assay, in 471 healthy infants of both sexes born in July and August 2006 in Camagüey province. The parents of the children who met the inclusion criteria gave their consent in writing. The children received three doses of the inactivated poliovirus vaccine at 6, 10 and 14 weeks after birth. This vaccine came from the Institute of Sera in Denmark and had been approved for use in this assay by the Cuban regulatory authorities, Low 0.1 mL inactivated poliovirus vaccine dose was intradermally administered to the study group A in the anterolateral side of the left thigh using the needle-free injector called Biojector® 2000. The usual 0.5 mL dose was intramuscularly administered on the same site using a pre-filled syringe. The adverse events were observed during the first hour, 24, 48, and 72 hours after the immunization, as well as 7 and 30 days afterwards. The pediatrician in charge of the health area evaluated the reactogenicity at first and then the family physician was in charge of observing the adverse events in the remaining period. **RESULTS:** the 79.6 % of children in group A and 75 % in group B completed the research protocol. Mild local adverse reactions prevailed, mainly induration, pain and redness at the injection site. **CONCLUSION:** the clinical trial proved the safety of the inactivated poliovirus

vaccine for intramuscular administration, and also showed the safety of the intradermal route of administration and of the needle-free injector.

Key words: inactivated polio vaccine, reactogenicity, intradermal injection.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000: resolution of the 41st World Health Assembly. Resolution WHA 41.28. Geneva: WHO; 1988.
2. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008. Geneva: WHO; 2004. p. 22.
3. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the Ad Hoc Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, Geneva, 21-22 September 2004. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005;47:410-16.
4. Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis.* 2002;34:72-7.
5. Aylward B, Sutter RW, Cochi SL, Thompson KM, Jafari H, Heymann D. Risk management in a polio-free world. *Risk Anal.* 2006;26:1441-8.
6. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, Geneva, 27-28 November 2007. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:25-35.
7. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ.* 2000;78(5):693-8.
8. Bryan JP, Sjogren MH, Macarthy P, Cox E, Legters LJ, Perine PL. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen after low-dose, intradermal hepatitis B immunization and response to a booster dose. *Vaccine.* 1992;10(1):33-8.
9. Halperin W, Weiss WI, Altman R, Diamond MA, Black KJ, Iaci AW, et al. A comparison of the intradermal and subcutaneous routes of influenza vaccination with A/New Jersey/76 (swine flu) and A/Victoria/75: report of a study and review of the literature. *Am J Public Health.* 1979;69:1247-50.
10. Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U, Kasempimolporn S, Wilde H, Herzog C. Reduced-dose intradermal vaccination against hepatitis A with an aluminum-free vaccine is immunogenic and can lower costs. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1537-40.
11. Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I: a preliminary report of experiments in progress. *JAMA.* 1953;151:1081-98.
12. Samuel BU, Cherian MD, Sridharan G, Mukundan P, John TJ. Immune response to intradermally injected inactivated poliovirus vaccine. *Lancet.* 1991;338:343-4.
13. Nirmal S, Cherian T, Samuel BU, Rajasingh J, Raghupathy P, John TJ. Immune response of infants to fractional doses of intradermally administered inactivated poliovirus vaccine. *Vaccine.* 1998;16:928-31.
14. Bos JD. The skin as an organ of immunity. *Clin Exp Immunol.* 1997;107:3-5.
15. Gary HE, Más P, Pallansch M. Supplemental Surveillance is Evaluated in Cuba. *Polio Lab Network Quarterly Update.* 2003;9:1-2.

16. Más P, Gary HE, Sarmiento L, Cáceres V, Barrios J, Palomera R, et al. Poliovirus detection in wastewater and stools following an immunization campaign in Havana, Cuba. *Int J Epidemiol.* 2003;32:772-7.
17. Más P, Cáceres V, Galindo MA, Howard G, Valcarcel M, Barrios J, et al. Persistence of vaccinederived poliovirus following a mass vaccination campaign in Cuba: implications for stopping polio vaccination after global eradication. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1029-34.
18. Jiménez P, Más P, Sarmiento L, Bello M, Palomera R, Barrios J. Aportes al conocimiento acerca de la permanencia y circulación del poliovirus vacunal en el ambiente. *Rev Cubana Med Trop.* 2001;53:118-21.
19. Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med.* 2007;356:1536-44.
20. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added). Finland: Declaration of Helsinki, World Medical Association, 1964.
21. CECMED. Regulación No. 17-2000. Control de los eventos adversos consecutivos a la vacunación. La Habana; 2000.
22. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Safety Data Management.: Definitions and standards for expedited reporting. E2A. Recommended for adoption at step 4 of the ICH Process. ICH Steering Committee; 1994.
23. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. *J Infect Dis.* 1997;175:S215-27.
24. Parent du Chatelet I, Lang J, Schlumberger M, Vidor E, Soula G, Genet A, et al. Imule Investigators Groups. Clinical immunogenicity and tolerance studies of liquid vaccines delivered by jet-injector and a new single-use cartridge (Imule): comparison with standard syringe injection. *Vaccine.* 1997;4:449-58.
25. Williams J, Fox-Leyva L, Christensen C, Fisher D, Schlicting E, Snowball M, et al. Hepatitis A vaccine administration: comparison between jet-injector and needle injection. *Vaccine.* 2000;18:1939-43.
26. WHO/V&B/00.36. Información suplementaria sobre seguridad de las vacunas. Parte 2: Tasas basales de incidentes adversos consecutivos a la vacunación. Departamento de vacunas y productos biológicos. Génova: OMS; 2000.
27. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: como enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington, DC: OPS; 2002.
28. Plotkin SA, Murdin A, Vidor E. Inactivated Polio Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, editors. *Vaccines.* Filadelfia, PA: W.B. Saunders Company; 1999. p. 345-63.
29. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RBJr. Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. Washington, DC: National Academy Press; 1994.

Recibido: 18 de octubre de 2010. Aprobado: 20 de noviembre de 2010.

Sonia Resik Aguirre. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Autopista Novia del Mediodía km 6. Lisa, La Habana, Cuba. Correos electrónicos: sresik@ipk.sld.cu; sresik@infomed.sld.cu