



El episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) como evento adverso después de la inmunización:

definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos

Índice

1. Preámbulo
2. Definición de caso
3. Guías para la recogida, análisis y presentación de datos
4. Bibliografía

El presente documento ha sido redactado y elaborado por el Grupo de Trabajo sobre el *EHH* de la "Brighton Collaboration", integrado por: Harald Heijbel (Jefe de equipo), Jan Bonhoeffer (Coordinador), Dean Blumberg, Miles Braun, Robert Davis, Glacus de Souza-Brito, Mike Gold, Scott Halperin, Ulrich Heininger, Najwa Khuri-Bulos, John Menkes, Hanne Noekleby y Patricia Vermeer. Los autores agradecen el apoyo y las valiosas observaciones del Comité Directivo y Grupo de Referencia de la "Brighton Collaboration", y de la correctora de publicaciones médicas Mary McCauley, así como del grupo directivo del Programa de Investigación Europeo para la Mejora de la Vigilancia de la Inocuidad de las Vacunas (EUSAFEVAC, *European Research Programme For Improved Vaccine Safety Surveillance*).

1. Preámbulo

Con el fin de mejorar la comparabilidad de los datos sobre inocuidad de las vacunas, el Grupo de Trabajo sobre el *episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH)* ha elaborado una definición de caso y guías relativas al EHH, aplicables en condiciones de estudio con diversas disponibilidades de recursos, en condiciones de atención de salud con diversa disponibilidad y acceso a servicios de salud, y en diferentes regiones geográficas.

La definición y guía son fruto del consenso alcanzado por el grupo y se basan en las opiniones de expertos y en el examen sistemático de la bibliografía relacionada con la evaluación del EHH como evento adverso después de la inmunización y con el diagnóstico del EHH en seres humanos. El único trabajo estructurado publicado dedicado al desarrollo de una definición de caso de EHH es el resultado de un taller del servicio de salud pública de los Estados Unidos sobre el EHH después de la inmunización contra la tos ferina (1). El consenso alcanzado por el grupo de trabajo se ha basado en esta definición.

Antecedentes sobre el EHH

El EHH se caracteriza por una disminución repentina del tono muscular, hiporreactividad y cambio del color de la piel (palidez o cianosis). Se han utilizado diversos términos para describirlo, como «choque», «síndrome de choque», «síncope», «lipotimia» y «desmayo». La diversidad de términos y descripciones de casos utilizados dificultaba la interpretación y comparación de los datos sobre frecuencia de casos, fisiopatología y consecuencias del EHH.

Se ha documentado la existencia de casos de EHH tras la administración de vacunas contra la difteria, el tétanos, el *Haemophilus influenzae* tipo B y la hepatitis B, pero la mayoría de los casos de EHH notificados se producen tras la administración de vacunas con componente antitosferínico (1, 2). El EHH se ha observado con mayor frecuencia tras la administración de vacunas antitosferínicas celulares que tras la administración de vacunas antitosferínicas acelulares (3, 4, 5, 6, 7). Las tasas de incidencia notificadas (por 100.000 dosis) tras la administración de vacunas antitosferínicas celulares y acelulares oscilan, respectivamente entre 36 a 250 episodios y 4 a 140 episodios, (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). La gran variación de la incidencia de EHH después de la inmunización se debe probablemente a la existencia de diversas definiciones de caso y criterios de comprobación de casos más que a las propiedades inherentes de las diferentes vacunas. Por ejemplo, existe una gran variación en las cifras notificadas de incidencia de EHH tras la administración de vacunas DTPw (triple bacteriana celular) (3). El EHH se ha observado con mayor frecuencia tras la administración de la serie primaria de vacunación y particularmente tras la primera dosis (2, 6, 10, 11). Aún no se ha comprobado si esto se debe a la corta edad de los vacunados o si se trata de un verdadero efecto inmunológico (o una combinación de ambos efectos) (12).

En informes remitidos al Sistema de Notificación de Efectos Adversos de las Vacunas (VAERS) en los Estados Unidos se comprobó que los casos de EHH eran ligeramente más frecuentes (53 %) en el sexo femenino (13). En cambio, en el programa de vigilancia mejorado de los Países Bajos se observó una frecuencia ligeramente mayor en el sexo masculino (14).

El valor mediano del tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas después de la inmunización es de 3 a 4 horas, pero oscila entre inmediatamente después de la vacunación a 48 horas después (2, 15, 10, 16). En un estudio (16), de 203 casos sólo el 8,5 por ciento se produjeron en los 5 minutos posteriores a la vacunación entre los menores de 24 meses, mientras que una aparición tan temprana se dió en el 66,7 por ciento de los casos entre los mayores de 24 meses. Hasta uno de cada tres

casos de EHH está asociado con la presencia de fiebre (10, 16). La duración mediana de los síntomas es de 6 a 30 minutos, pero, según la información proporcionada por los progenitores, puede tardarse hasta 10 días en alcanzarse una recuperación completa (10, 17).

Exceptuando la tríada de síntomas clínicos, no existen investigaciones adicionales (como exámenes de laboratorio) que permitan confirmar el diagnóstico de EHH. Los datos de una serie de un número reducido de casos indican que en el momento de aparición del evento la tensión arterial es normal (15). Se observa leucocitosis neutrofílica después de la inmunización, tanto en niños que sufren EHH como en los que no lo sufren (18, 19). No se detectan cambios significativos en las concentraciones de insulina o glucosa (13, 15).

En estudios de seguimiento del EHH basados en información proporcionada por los progenitores y en pruebas de valoración del desarrollo neurológico demostraron que el EHH es un evento autolimitante que no deja secuelas a largo plazo (11, 15, 16, 21).

Se desconoce la patogenia del EHH y se ha estudiado poco debido a las limitaciones que plantea la investigación de una afección rara y que produce síntomas transitorios. En la patogenia del EHH influyen probablemente múltiples factores, tanto idiosincrásicos del niño como inherentes en la vacuna.

Justificación de las decisiones sobre la definición de caso

El síncope no se incluye entre los criterios de exclusión, ya que se define clínicamente mediante la misma tríada de síntomas diagnósticos, pero en un grupo de edad diferente (20). Únicamente la presentación de datos sobre EHH por edades y conocimientos adicionales sobre la afección permitirán aclarar si un EHH es un «síncope infantil» o una entidad clínica que comprende la tríada de síntomas y un signo o factor desconocido hasta la fecha.

El Grupo de Trabajo concluyó que, dada la escasez de información disponible sobre edad, fecha de aparición y duración de los síntomas, esta información no puede incluirse en la definición de caso. No obstante, se recomienda la anotación y notificación de los datos de edad, fecha de aparición y duración, con el fin de aumentar los conocimientos actuales sobre el EHH.

Aunque algunos de los signos y síntomas clínicos comprendidos en la definición y guías pueden ser un tanto subjetivos e influidos por factores culturales, es necesario reconocer que esto es parte inevitable de la práctica médica normal. Si se considera necesario, podrá evaluarse en estudios clínicos con diseño prospectivo la reproducibilidad interexaminador.

Asociación temporal o causal con la vacunación

Debe manifestarse claramente a los progenitores, a los pacientes, a los profesionales de la Salud y a todas las demás personas interesadas en la inocuidad de las vacunas que, según reconoce el Grupo de Trabajo sobre el EHH, este o cualquier otro evento adverso experimentado tras la administración de una vacuna elaborada con microorganismos vivos o con componentes inactivados puede estar **asociado** temporalmente a la administración de una vacuna, pero no necesariamente es **consecuencia** de dicha administración. La incidencia del EHH en las personas vacunadas deben compararse con la incidencia en un grupo de control —de forma ideal, mediante un estudio controlado con placebo, doblemente enmascarado y aleatorizado— o con la tasa de la población general.

Como la propia definición describe una entidad clínica que no implica una relación causal con una exposición determinada, el tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición del evento no puede ser parte de la propia definición, sino que debe evaluarse conforme se describe en las

directrices.

Uso de las guías para la recogida, análisis y presentación de datos

El Grupo de Trabajo sobre el EHH de la "Brighton Collaboration", reconociendo las numerosas variables e incertezas que afectan tanto a la definición como al diagnóstico del EHH, ha pretendido establecer unas guías útiles y prácticas para armonizar la recogida, análisis y presentación de datos sobre el EHH en los siguientes contextos: los estudios clínicos anteriores y posteriores a la obtención de la licencia de la vacuna, los sistemas de vigilancia y los estudios epidemiológicos retrospectivos sobre la inocuidad de las vacunas. El objeto de las guías **no** es establecer criterios para la gestión sanitaria de lactantes, niños o adultos enfermos. Como constituyen guías de mínimos, pueden recogerse, analizarse y presentarse datos adicionales si lo consideran necesario los investigadores, lo cual es particularmente pertinente en la vigilancia del EHH como evento adverso tras la administración de nuevas vacunas contra enfermedades crónicas (como la diabetes sacarina y la artritis reumatoide) y de vacunas terapéuticas (como vacunas antitumorales), así como de vacunas obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética, vacunas administradas por vía mucosal o vacunas administradas mediante sistemas de liberación lenta, para las que pueden necesitarse normas diferentes.

Examen periódico

El Grupo de Trabajo sobre el EHH recomienda que los estudios anteriores y posteriores a la obtención de la licencia de la vacuna se diseñen específicamente para la investigación del EHH conforme se describe en el presente documento. Se prevé examinar la definición y las guías periódicamente (con una periodicidad de entre 3 y 5 años) o cuando sea necesario y, en caso oportuno, corregirlas.

2. Definición de caso de episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) como evento adverso después de la inmunización

Nivel 1 de certeza diagnóstica

La aparición repentina de:

- cojera (es decir, hipotonía muscular) Y
- disminución de la reactividad (es decir, hiporreactividad) o reactividad nula Y
- lividez o cianosis.

Nivel 2 de certeza diagnóstica

La aparición repentina de:

- dos de los tres criterios de inclusión que definen el nivel 1

Nivel 3 de certeza diagnóstica

La aparición repentina de

- dos de los tres criterios de inclusión que definen el nivel 1 Y
- ausencia del tercer criterio.

3. Guías para la recogida, análisis y presentación de datos sobre el episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) como evento adverso después de la inmunización

El Grupo de Trabajo sobre el EHH de la "Brighton Collaboration" acordó recomendar las siguientes guías para posibilitar la recogida, análisis y presentación, de forma significativa y normalizada, de información sobre el EHH. No obstante, podría ser imposible aplicar todas las guías en todas las circunstancias. La disponibilidad de información puede variar dependiendo de los recursos disponibles, del lugar geográfico y de si la fuente de información es un estudio clínico con diseño prospectivo, un estudio de vigilancia o epidemiológico posterior a la comercialización o un informe de un caso individual de EHH.

3.1 Recogida de datos

Estas guías constituyen una norma mínima para la recogida de datos sobre el EHH cuya finalidad es facilitar la comparabilidad de los datos. Puede obtenerse información adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio.

- 1) Debe disponerse de información documentada sobre el **estado de salud anterior a la vacunación** de la persona vacunada, con el fin de identificar indicadores de la existencia, o ausencia, de EHH.
- 2) Cuando se recoge información sobre EHH como evento adverso especificado previamente en estudios clínicos anteriores y posteriores a la obtención de licencia, la **duración de la vigilancia** es, en cierta medida, arbitraria y es función de:
 - las características biológicas de la vacuna (por ejemplo, si se trata de vacunas vivas atenuadas o de vacunas de componentes inactivados);
 - las características biológicas de la enfermedad que previene la vacuna, y
 - las características biológicas del EHH, incluidas las observadas en estudios anteriores (por ejemplo, en los ensayos iniciales).

Si el EHH sigue presente el último día del seguimiento, éste debe continuar hasta que se recupere la normalidad o hasta que se alcance un desenlace final.¹

- 3) **Debe anotarse la siguiente información** correspondiente a todos los casos o a todos los participantes en el estudio, según proceda:
 - ✓ fecha de nacimiento, sexo e identidad étnica;
 - ✓ antecedente de nacimiento prematuro (gestación inferior a 37 semanas) en el caso de lactantes;
 - ✓ fecha y hora de vacunación;
 - ✓ tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la de vacunación, en vacunaciones neonatales;
 - ✓ estado de desarrollo de los niños en el momento de la vacunación;
 - ✓ descripción de la vacuna o vacunas (nombre, fabricante, número de lote, dosis y número de dosis);
 - ✓ vía y método de administración (intramuscular, intradérmica, subcutánea, oral o intranasal; inyección sin aguja o mediante otro tipo de dispositivo de inyección);
 - ✓ longitud y calibre de la aguja hipodérmica;

- ✓ lugar anatómico (indicando si es el lado izquierdo o derecho) en el que se aplica la vacuna (por ejemplo: vacuna A en región superoexterna del muslo izquierdo, vacuna B en deltoides izquierdo);
 - ✓ descripción clínica pormenorizada del EHH, incluidas las características de los síntomas y las condiciones del entorno (por ejemplo, características psicosociales);
 - ✓ signos, síntomas y enfermedades concurrentes;
 - ✓ administración concurrente de medicamentos, de venta con o sin receta (por ejemplo, medicamentos herbarios u homeopáticos), así como de medicamentos con hemivida prolongada, como inmunoglobulinas, transfusiones sanguíneas, etc.;
 - ✓ exámenes de laboratorio, resultados quirúrgicos o de examen anatomopatológico, y diagnósticos, si se dispone de la información;
 - ✓ identificación e información de contacto de la persona que notifica, diagnostica o evalúa el EHH (por ejemplo, el proveedor de servicios de salud, el paciente o su progenitor, o una tercera persona que notifica la información);
 - ✓ desenlace final;¹
 - ✓ posibles valores de parámetros medidos de forma rutinaria (por ejemplo, cm y °C);
 - ✓ el método de medición (por ejemplo, la vía, la duración y el instrumento), si procede;
 - ✓ fecha o fecha y hora de: aparición,² primera observación,² diagnóstico,³ fin de un acceso⁴ y desenlace final;¹
 - ✓ antecedentes de vacunación: vacunaciones anteriores y eventos adversos ocurridos tras las vacunaciones, y
 - ✓ repetición del evento o aparición de un evento similar antes de la vacunación o de forma concurrente con una vacunación anterior.
- 4) En la observación rutinaria de la inocuidad de las vacunas, deben utilizarse **los mismos métodos de recogida de datos en cada grupo de estudio y entre unos grupos y otros**, si procede.
- 5) En todos los casos, tanto los correspondientes a cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica como los correspondientes a eventos notificados sin pruebas suficientes, deben anotarse los **criterios de la definición de caso cumplidos** y otros síntomas indicativos de EHH o concomitantes con dicha afección.
- 6) Mediante el **seguimiento de los casos**, se debe intentar comprobar y completar la información recogida de conformidad con las guías 1 a 5.

3.2. Análisis de datos

Estas guías constituyen una norma mínima para el análisis de datos sobre el EHH cuya finalidad es facilitar la comparabilidad de los datos. Puede analizarse información adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio.

- 7) Los eventos notificados deben **clasificarse** en una de las cinco categorías siguientes. Los eventos que cumplen la definición de caso deben clasificarse en los niveles de certeza diagnóstica especificados en la definición de caso. Los eventos que no cumplen los requisitos para su clasificación en ninguno de los tres niveles de certeza diagnóstica de EHH deben clasificarse en las categorías adicionales para el análisis.

Clasificación de los eventos en cinco categorías⁵

El evento cumple la definición de caso

- 1) Nivel 1: *según se especifica en la definición de caso de EHH*
- 2) Nivel 2: *según se especifica en la definición de caso de EHH*
- 3) Nivel 3: *según se especifica en la definición de caso de EHH*

El evento no cumple la definición de caso

Categorías adicionales para el análisis

- 4) Evento de EHH notificado que no reúne pruebas suficientes para cumplir la definición de caso.⁶
- 5) No, no es un caso de EHH⁷

- 8) El **tiempo transcurrido entre la vacunación y el EHH** debe determinarse, con el fin de analizar la incidencia y prevalencia del EHH en la población estudiada, basándose en la fecha y hora de vacunación y en la fecha y hora de aparición² o de diagnóstico,³ la que se conozca. Las fechas que se utilicen deben ser las mismas en cada grupo de estudio y de unos grupos a otros. Si se notifican pocos casos, debe analizarse la evolución específica de cada caso, pero si se analiza un gran número de casos, los datos deben analizarse en los siguientes intervalos:

- De 1 a 48 horas después de la inmunización: cada hora desde la vacunación. Por ejemplo:

Intervalo de tiempo	Número de personas que sufren EHH en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número de personas que sufren EHH en la población estudiada.
< 1 hora	n/N _____(%)
de 1 a 2 horas	n/N _____(%)
de 2 a 3 horas	n/N _____(%)
etcétera.	

- Más de 48 horas después de la inmunización: días transcurridos desde la vacunación hasta la aparición de EHH. Por ejemplo:

Intervalo de tiempo	Número de personas que sufren EHH en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número de personas que sufren EHH en la población estudiada.
de 24 a 48 horas	n/N _____(%)
de 48 a 72 horas	n/N _____(%)
etcétera.	

- 9) La **duración del EHH** debe calcularse como el tiempo transcurrido entre la fecha y hora de aparición² o la fecha de diagnóstico³ y la del fin del episodio⁴ o desenlace final.¹ Las fechas de comienzo y final que se utilicen deben ser las mismas en cada grupo de estudio y de unos grupos a otros. Si se notifican pocos casos, debe analizarse la evolución específica de cada caso, pero si se analiza un gran número de casos, los datos deben analizarse en los siguientes intervalos:

- Duración inferior a 1 hora: minutos. Por ejemplo:

Duración	Número de personas con una duración del EHH en el intervalo especificado dividido por el número de personas que sufren EHH en la población estudiada.
< 1 minuto	n/N _____(%)
de 1 a 2 minutos	n/N _____(%)
de 2 a 3 minutos	n/N _____(%)
etcétera.	

- Duración superior a 1 hora: horas. Por ejemplo:

Intervalo de tiempo	Número de personas que sufren EHH con una duración en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número de personas que sufren EHH en la población estudiada.
de 60 a 120 minutos	n/N _____(%)
de 121 a 180 minutos	n/N _____(%)
de 181 a 240 minutos	n/N _____(%)
etcétera.	

- 10) Si se registra un caso de episodios hipotónicos-hiporreactivos intermitentes, el análisis debe basarse en el episodio de duración mayor.
- 11) Los eventos clasificados deben **analizarse en mayor detalle** en función de signos, síntomas y enfermedades concomitantes, como:
 - estado ictal (particularmente convulsiones atónicas) o postictal;
 - anomalías cardiovasculares que generan una reducción del gasto cardíaco;
 - contención de la respiración;
 - urticaria, sibilancia o anafilaxia durante el episodio;
 - sueño, y
 - fiebre (según la definición de caso de la "Brighton Collaboration").
- 12) En los estudios clínicos, los datos sobre EHH deben analizarse **por grupos y por dosis**.
- 13) Lo ideal es comparar los resultados obtenidos en las personas a las que se ha administrado una vacuna objeto de estudio con los resultados obtenidos en uno o más grupos de control.

3.2. Presentación de datos

Estas guías constituyen una norma mínima para permitir la comparabilidad en la presentación y publicación de datos sobre el EHH. Puede presentarse información recogida y analizada adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio. La función de las guías NO es la notificación primaria de casos de EHH a un sistema de vigilancia o al monitor de un estudio. Se recomienda consultar también las guías existentes (como CONSORT y MOOSE) sobre presentación y publicación de estudios sobre inocuidad de las vacunas (22).

- 14) Todos los casos de EHH notificados deben presentarse clasificados en las **categorías** descritas en la directriz 7 y en los **subgrupos** descritos en la directriz 12.
- 15) Los datos sobre el EHH deben presentarse de conformidad con las **guías sobre recogida de datos** 1 a 5 y las **guías sobre análisis de datos** 7 a 13.
- 16) Los **términos utilizados para describir el EHH** (como «de baja intensidad», «leve», «moderado», «alto», «grave» o «significativo») son altamente subjetivos y sujetos a diversas interpretaciones, por lo que deben evitarse.
- 17) Los datos deben presentarse acompañados del **numerador y el denominador** (n/N) y no únicamente en forma de porcentajes.

Habitualmente, en los sistemas de vigilancia no se dispone de datos sobre los denominadores, por lo que debe intentarse calcular sus valores aproximados. Debe notificarse la fuente de los datos de los denominadores y deben describirse los cálculos en los que se basan los valores estimados (por ejemplo, número de dosis distribuidas, información proporcionada por el Ministerio de Salud y datos de cobertura o demográficos).

- 18) Si la **distribución de los datos** es sesgada y la mediana y el rango son descriptores estadísticos más adecuados que la media, deben proporcionarse también la media y la desviación estándar para permitir el metanálisis.
- 19) Toda publicación de datos sobre el EHH debe incluir una **descripción lo más detallada posible** de los métodos utilizados en la recogida y análisis de los datos. Es fundamental especificar:
 - el diseño de los estudios clínicos;
 - la estrategia de búsqueda en las bases de datos de vigilancia utilizada;
 - el perfil del estudio, indicando el flujo de participantes durante el mismo, incluidos los abandonos y retiradas, para indicar el tamaño y la naturaleza de los diferentes grupos estudiados;
 - el grupo(s) de comparación utilizado para el análisis, en su caso;
 - si el día de la vacunación se consideró el «día uno» o el «día cero» en el análisis, y
 - si se utilizó en el análisis la fecha de aparición,² la fecha de primera observación³ o la fecha de diagnóstico.⁴
- 20) Deben notificarse e identificarse claramente como tales en el texto del estudio **la incidencia y la prevalencia** de casos en la población estudiada.
- 21) Debe **mencionarse en el resumen o en la sección de métodos** de una publicación el uso de la definición de caso de EHH de la "Brighton Collaboration", y debe hacerse referencia al presente documento.

Observaciones acerca de las directrices

¹ Por ejemplo, recuperación del estado de salud anterior a la vacunación, solución espontánea, intervención terapéutica, «equilibrio», fallecimiento y descripción de cualquier otro desenlace.

- ² La **fecha o la fecha y hora de aparición** se refieren al momento, posterior a la vacunación, en el que se produjo el primer signo o síntoma indicativo de un EHH. Es posible que este momento sólo pueda determinarse a posteriori. Si no se conocen la fecha o la fecha y hora de aparición, puede utilizarse la **fecha o la fecha y hora de la primera observación** del primer signo o síntoma indicativo de un EHH.
- ³ La **fecha o la fecha y hora de diagnóstico** de un episodio se refieren al día posterior a la vacunación en el que el evento cumplió los criterios de cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica de la definición de caso.
- ⁴ El **fin de un episodio** se define como el momento en que el evento dejó de cumplir los criterios de cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica de la definición de caso.
- ⁵ Para determinar la **categoría pertinente**, el usuario debe determinar primero si un evento notificado cumple los criterios correspondientes al nivel de menor certeza diagnóstica aplicable (es decir, el nivel 3). Si se cumplen los criterios del nivel de menor certeza diagnóstica aplicable de la definición y hay pruebas de que se cumplen los criterios del nivel siguiente de certeza diagnóstica, el evento debe clasificarse en la categoría siguiente. Este método debe continuar aplicándose hasta que se determina el nivel más alto de certeza diagnóstica que corresponde a un determinado evento. Si no se cumplen los criterios del nivel inferior de la definición de caso, debe descartarse la posibilidad de que se cumplan los criterios de algún nivel de certeza diagnóstica superior y el evento debe clasificarse en la categoría 4 o la 5.
- ⁶ Si las pruebas disponibles relativas a un evento son insuficientes porque falta información (criterios de inclusión o exclusión), el evento debe clasificarse como «EHH notificada con **pruebas insuficientes** para cumplir la definición de caso».
- ⁷ Un evento no cumple la definición de caso si el estudio del mismo revela un resultado negativo de un criterio necesario para su clasificación en alguno de los niveles 1 a 3. Este evento debe rechazarse y clasificarse como «**No, no es un caso** de EHH».

4. Bibliografía

- 1) Braun MM, Terracciano G, Salive ME, et al. Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998;102:E52
- 2) Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650-60.
- 3) Heijbel H, Ciofi degli Atti MC, Harzer E, et al. Hypotonic hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies. *Dev Biol Stand* 1997;89:101-3.
- 4) Schmitt HJ, Schuind A, Knuf M, et al. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 1996;129:695-701.
- 5) Rosenthal S, Chen RT, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole cell pertussis vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:457-60.
- 6) Gold MS, Kempe A, Osbourn M. A comparison of serious adverse reactions to whole cell and acellular pertussis vaccines in South Australia. *Med J Aust* 1999;171:331-32.
- 7) Miller E. Overview of recent trials of acellular pertussis vaccine. *Biologicals* 1999;27:79-86.
- 8) Hannik CA, Cohen H. Pertussis vaccine experience in the Netherlands. Proceedings of the third international symposium on pertussis, Bethesda, 1978. Washington: DHEW Publications, 1979; 79-1830:279-82.

- 9) Ström J. Further experience of reactions especially of a cerebral nature in conjunction with triple vaccination. *Br Med J* 1967; 4:320.
- 10) Goodwin H, Nash M, Gold M., et al. Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:549-52.
- 11) Vermeer-de Bondt P, Labadie J, Rumke HC. Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow-up study. *Br Med J* 1998;316:902-3.
- 12) Vermeer-de Bondt P. Adverse Events Following Immunisation under the National Vaccination Program of the Netherlands. RIVM reports in 2000, Bilthoven, The Netherlands, 2002.
- 13) Blumberg DA, Mink CM, Lewis K et al. Pathophysiology of reactions associated with pertussis vaccine. *Devop Biol Standard* 1991;73:289-95.
- 14) Vermeer-de Bondt P. Adverse events following immunisation under the National Vaccination Program of the Netherlands; RIVM reports in 1995. Bilthoven, The Netherlands 2001.
- 15) Gold R, Scheiffle D, Halperin S, Dery P, Law B, Lebel M. Hypotonic-Hyporesponsive episodes in children hospitalized at 10 Canadian pediatric tertiary-care centers, 1991-1994. *Can Commun Dis Rep* 1997;23:73-6.
- 16) DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics* 2000;106:E52.
- 17) Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, et al. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993;91:1158-65.
- 18) Sauer L. Whooping cough: A study in immunisation. *JAMA* 1933;100:239-41.
- 19) Blumberg DA, Morgan CA, Lewis K, et al. An ongoing surveillance study of persistent crying and hypotonic-hyporesponsive episodes following routine DTP immunization: a preliminary report. *Tokai J Exp Clin Med* 1988. 131:133-6.
- 20) Braun M, Patriarca P, Ellenberg S. Syncope after Immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:255-9
- 21) Baraff LJ, Shields WD, Beckwith L, et al. Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation. *Pediatrics* 1988. 81(6):789-94.
- 22) The CONSORT statement (declaración CONSORT) y MOOSE. Disponibles en: <http://www.consort-statement.org/>

Los resultados completos de la búsqueda bibliográfica están disponibles en la Secretaría de la "Brighton Collaboration":

secretariat@brightoncollaboration.org.