

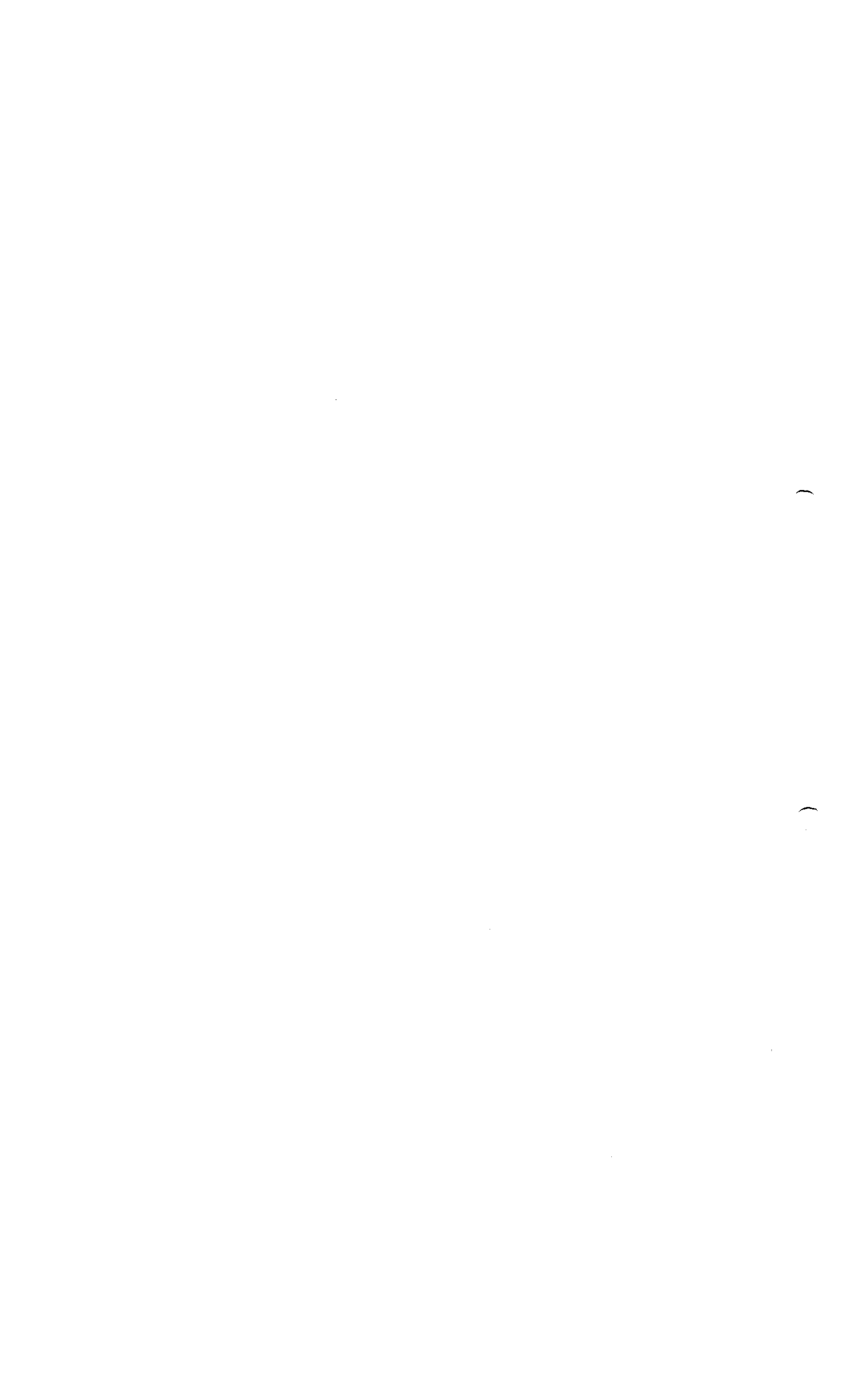


durante el día de la dosis de refuerzo. El evento duró 8 días y el sujeto se recuperó. Cabe destacar que el evento fue informado por los padres y no fue evaluado por el investigador.

Información confidencial/propietaria
Página 39 de 131


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.




CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



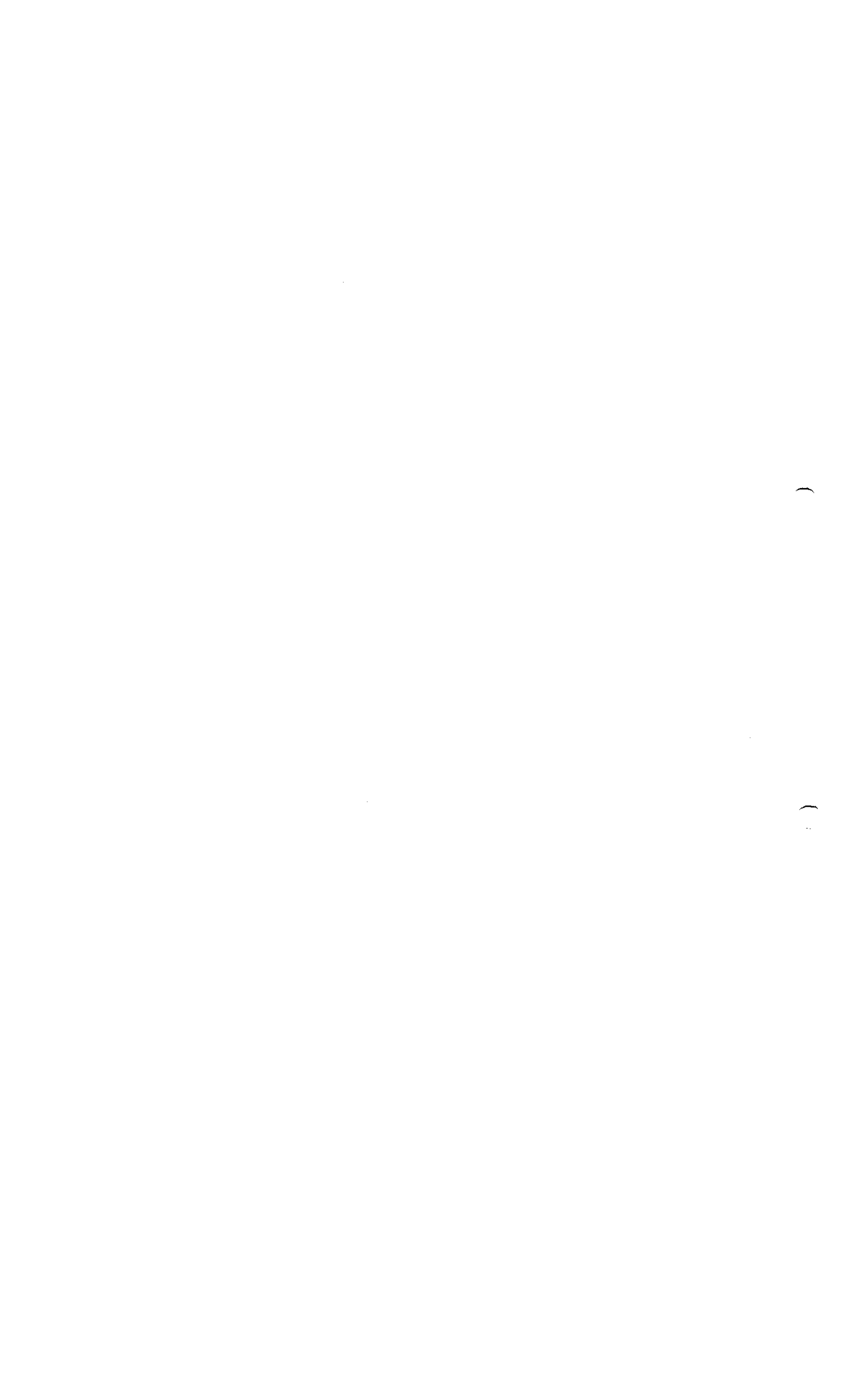
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 24: Riesgos importantes identificados

	EPISODIO HIPOTÓNICO HIPORREACTIVO	HINCHAZÓN EXTENSA DE UNA EXTREMIDAD
Gravedad/resultados	<p>Estudio clínico relacionado: n=1 Recuperados n = 1</p>	<p>Estudio clínico relacionado: N=2 Recuperados n = 2</p>
Gravedad y naturaleza del riesgo	<p>De acuerdo con la Colaboración de Brighton, se caracteriza por inicio repentino de reducción de tono muscular, hiporrespuesta y cambio del color de la piel. La mediana del tiempo hasta el inicio después de la inmunización es de 3 o 4 horas. La mediana de la duración de los síntomas es de 6 a 30 minutos, pero los padres pueden informar el tiempo transcurrido hasta la recuperación completa hasta dentro de 10 días. Este evento no tiene secuelas a largo plazo.</p>	<p>Evento autolimitado que generalmente se recupera de manera espontánea. Puede simular celulitis infecciosa y llevar a la prescripción inapropiada de antibióticos y medicamentos antiinflamatorios.</p>
Frecuencia con IC del 95 %	<p>Tasa de informe de los estudios clínicos (Hexaxim): 0,26 por cada 1000 sujetos 0,28 por cada 1000 primeras dosis administradas 0,83 por cada 10 000 dosis</p>	<p>Tasa de informe de los estudios clínicos (Hexaxim): 0,51 por cada 1000 sujetos, 1,66 por cada 10 000 dosis.</p>
Prevalencia/incidencia general	<p>Tasa de informe de HHE después de la administración de las vacunas DTaP-IPV-Hib en los Países Bajos (4): 8,6 por cada 10 000 primeras dosis (el nuevo calendario acelerado comienza a los 2 meses de edad con la vacuna DTaP-IPV-Hib) Las tasas de HHE informadas son las siguientes: 23,6 por cada 100.000 dosis (Pentacel* en Alberta, Canadá); 140 por cada 100.000 niños vacunados (DTaP en el estudio Suecia II). (2) En Brasil la tasa de informe de un estudio transversal sobre datos</p>	<p>Hinchazón Grave del brazo (aumento en la circunferencia del brazo >40 mm) después de la 4 dosis de Pentacel* 11 por cada 1000 sujetos vacunados (7)</p>



 ROXANA MONTEMILONE CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 DIRECTORA TÉCNICA GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A. SANOFI PASTEUR S.A.





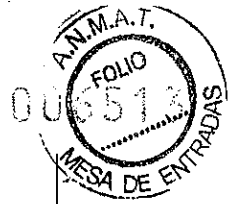
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

	EPISODIO HIPOTÓNICO HIPORREACTIVO	HINCHAZÓN EXTENSA DE UNA EXTREMIDAD
	de 1997 y 2001 demostró una frecuencia de 7,9 por cada 100.000 dosis luego de la vacunación contra DPT. (6)	
Grupos de riesgo o factores de riesgo	Generalmente, con la vacuna de combinación, el HHE se observa más comúnmente después de la serie de inmunización primaria y particularmente después de la primera dosis	El riesgo parece ser mayor después de la 4ª o 5ª administración de la vacuna acelular contra la tos ferina.
Posibles mecanismos	Se desconoce la patogénesis del HHE y es posible que sea multifactorial. Puede producirse por factores idiosincráticos del niño o inherentes a la vacuna.	La hinchazón generalmente se produce por infiltración de fluidos en el tejido.
Capacidad de prevención	Impredecible	Impredecible
Posible impacto en la salud pública de la preocupación por la seguridad	Impredecible	Impredecible
Fuente de evidencia	Estudios clínicos de Hexaxim, sección 2.7.4 del DTC	Estudios clínicos de Hexaxim, sección 2.7.4 del DTC
Acciones regulatorias emprendidas	AE incluido en la sección 4.8 del RCP propuesto	AE incluido en la sección 4.8 del RCP propuesto

* Pentacel es DTaP/IPV//Hib registrado en los EE. UU.

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.







1.5.2.2 Riesgos importantes potenciales

A partir de la experiencia clínica adquirida por sanofi pasteur con vacunas DTaP pediátricas combinadas hexavalentes, los siguientes eventos se identificaron como eventos adversos de interés específico (AESI) dentro del procedimiento de trabajo del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC). Se concluyó que estos eventos requieren atención específica y se utilizaron formularios de seguimiento estandarizados para documentarlos. También se los identificó como riesgos potenciales para Hexaxim:

Convulsiones

Las convulsiones, ya sean febriles o no, se informaron luego de la inmunización con vacunas pediátricas. Se encuentra disponible una publicación del grupo de trabajo de la Colaboración de Brighton para evaluar el nivel de certeza diagnóstica. (8) Las convulsiones se controlaron cuidadosamente durante el programa del estudio clínico.

Un total del 14 sujetos experimentó 2 episodios de convulsiones y 13 episodios de convulsiones febriles en los grupos de Hexaxim o Hexaxim + OPV. Todos los casos excepto uno se consideraron graves. El investigador no consideró ningún caso como relacionado con la vacuna. Ninguno de los casos ocurrió dentro de los 3 días posteriores a la vacunación. En 14 SAE, el tiempo hasta el inicio variaba desde el día 38 hasta el día 184 posterior a la vacunación. Según el protocolo, ningún sujeto tenía antecedentes personales de convulsiones y 2 tenían antecedentes familiares de convulsiones febriles en hermanos. De estos 14 sujetos, el sujeto A3L11-005-00010 presentó 2 episodios de convulsiones febriles; el sujeto A3L12-002-00043 con antecedentes de microcefalia experimentó un primer episodio de convulsión y más tarde se le diagnosticó epilepsia y craneosinostosis; el sujeto A3L04-002-01108 desarrolló un trastorno convulsivo leve considerado no grave y no relacionado, 8 días después de recibir la tercera dosis de la inmunización.

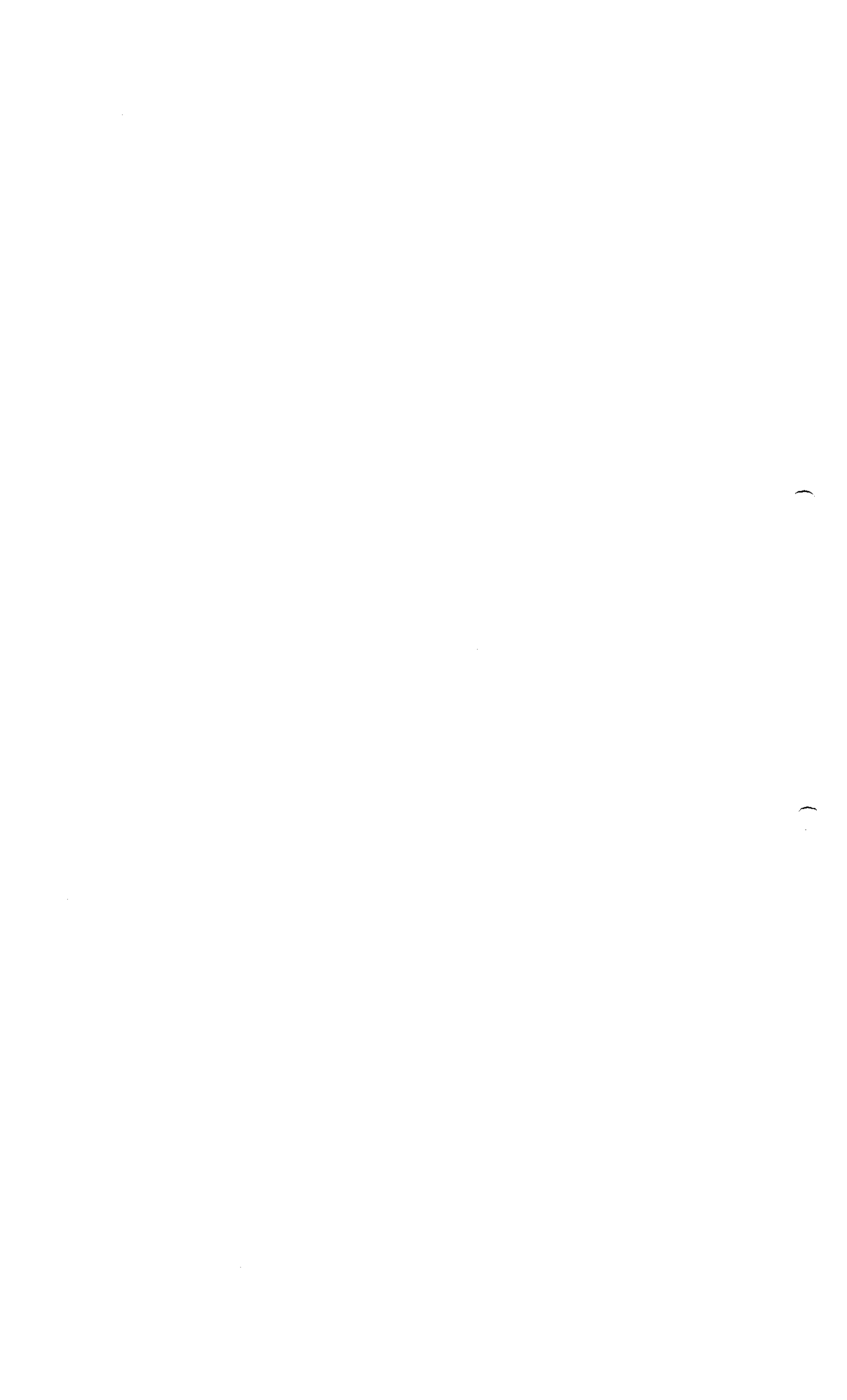
Otros trastornos convulsivos

A otros 2 sujetos se les diagnosticó epilepsia y síndrome de West (espasmos infantiles), respectivamente 17 días y 59 días después de la vacunación. El investigador no consideró estos eventos como relacionados con la vacuna.

Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas se analizaron utilizando la publicación del grupo de trabajo de la Colaboración de Brighton, (9) en la cual se define a la anafilaxis como una reacción de hipersensibilidad aguda con compromiso de los órganos de múltiples sistemas. El síndrome clínico se caracteriza por un inicio repentino, una evolución rápida de los signos y síntomas Y el compromiso de ≥ 2 sistemas de órganos, lo que incluye al menos 1 criterio cardiovascular Y/O respiratorio. En la publicación de la Colaboración de Brighton se proporciona una lista de los criterios principales y secundarios. La combinación de estos criterios ofrece un nivel de certeza de diagnóstico, donde el nivel 1 es el nivel más alto.

Los términos preferidos (PT) que aparecen en la base de datos del estudio clínico del proyecto de Hexaxim se cotejaron con los criterios de la Colaboración de Brighton y se buscaron en la base de datos integrada.





La revisión médica se centró específicamente en eventos que se informaron dentro de los 3 días posteriores a la administración de Hexaxim, y los eventos relacionados ocurrieron >3 días después de la vacunación.

No se identificó ningún caso de anafilaxis con respecto a la definición de casos de la Colaboración de Brighton.

Apnea

La Academia Norteamericana de Pediatría (10) definió la apnea como un cese de la respiración o apnea por más de 20 segundos, o una pausa respiratoria más corta relacionada con bradicardia, desaturación de oxígeno, cianosis, palidez o hipotonía marcada.

Los casos informados de apnea luego de la inmunización se presentan en la bibliografía. Estos eventos principalmente se informaron dentro de los 2 ó 3 días posteriores a la inmunización en una población de bebés prematuros nacidos antes de las 28 semanas de amenorrea o que habían nacido con muy bajo peso (11) (12) (13) (14). La inmadurez y/o la depresión del impulso respiratorio central a los músculos de la respiración se aceptaron como factores clave en la patogénesis de la apnea de bebés prematuros. (15) Tanto la presencia como la gravedad de la apnea de los bebés prematuros disminuyen progresivamente a medida que aumenta la edad postmenstrual.

En Europa, el siguiente enunciado se agregó recientemente a la sección Advertencias del Resumen de Características del Producto de las vacunas pediátricas, a pedido de la EMA (2007): *“Se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48 a 72 h al administrar la serie de inmunización primaria a bebés prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) y particularmente para aquellos pacientes con antecedentes previos de inmadurez respiratoria. Debido a que el beneficio de la vacunación es alto en estos grupos de niños, la vacunación no se debe evitar ni demorar”.*

Los bebés prematuros y los lactantes nacidos con bajo peso (por debajo de los 2,5 kg) no se incluyeron en los estudios clínicos de Hexaxim.

Dos sujetos presentaron episodios de apnea en los grupos de Hexaxim. De ellos, un sujeto todavía no había recibido Hexaxim. El segundo paciente manifestó episodios de apnea que pusieron su vida en peligro 19 días después de haber recibido la primera dosis de Hexaxim, en un contexto de tos y rinitis, lo que podría explicar la aparición del evento.

Un tercer sujeto presentó retención de la respiración un día después de haber recibido la segunda dosis de Hexaxim y se le diagnosticó espasmos del sollozo. Los espasmos del sollozo se consideran reacciones psíquicas inapropiadas al estrés y al dolor, y siempre tienen un resultado favorable espontáneo.

El investigador no relacionó ningún caso de apnea con la vacuna.

Problemas neurológicos graves

Los problemas neurológicos graves incluyen encefalopatía y encefalomiелitis desmielinizante aguda (ADEM)/encefalitis.

Históricamente, la encefalopatía se ha informado después de la administración de vacunas contra la tos ferina de células enteras. (16) El cambio a vacunas acelulares contra la tos ferina ha





disminuido notablemente la incidencia de informes de encefalopatía luego de la administración de la vacuna. Una publicación reciente contradice en parte a estos datos históricos, lo cual demostró la falta de evidencia para una relación causal entre la encefalopatía y la vacunación contra la tos ferina con una vacuna de células enteras en un estudio retrospectivo de control de casos. (17) Otras dos publicaciones demostraron el papel de la nueva mutación del gen de canal de sodio SCN1A en pacientes que padecen síndrome de Dravet. Los autores concluyeron que la vacunación puede provocar un inicio temprano de convulsiones o encefalopatía en pacientes quienes, debido a su mutación, de cualquier manera desarrollarían la enfermedad.(18)

- Hasta el momento no se informó ningún caso de encefalopatía después de la vacunación con Hexaxim.

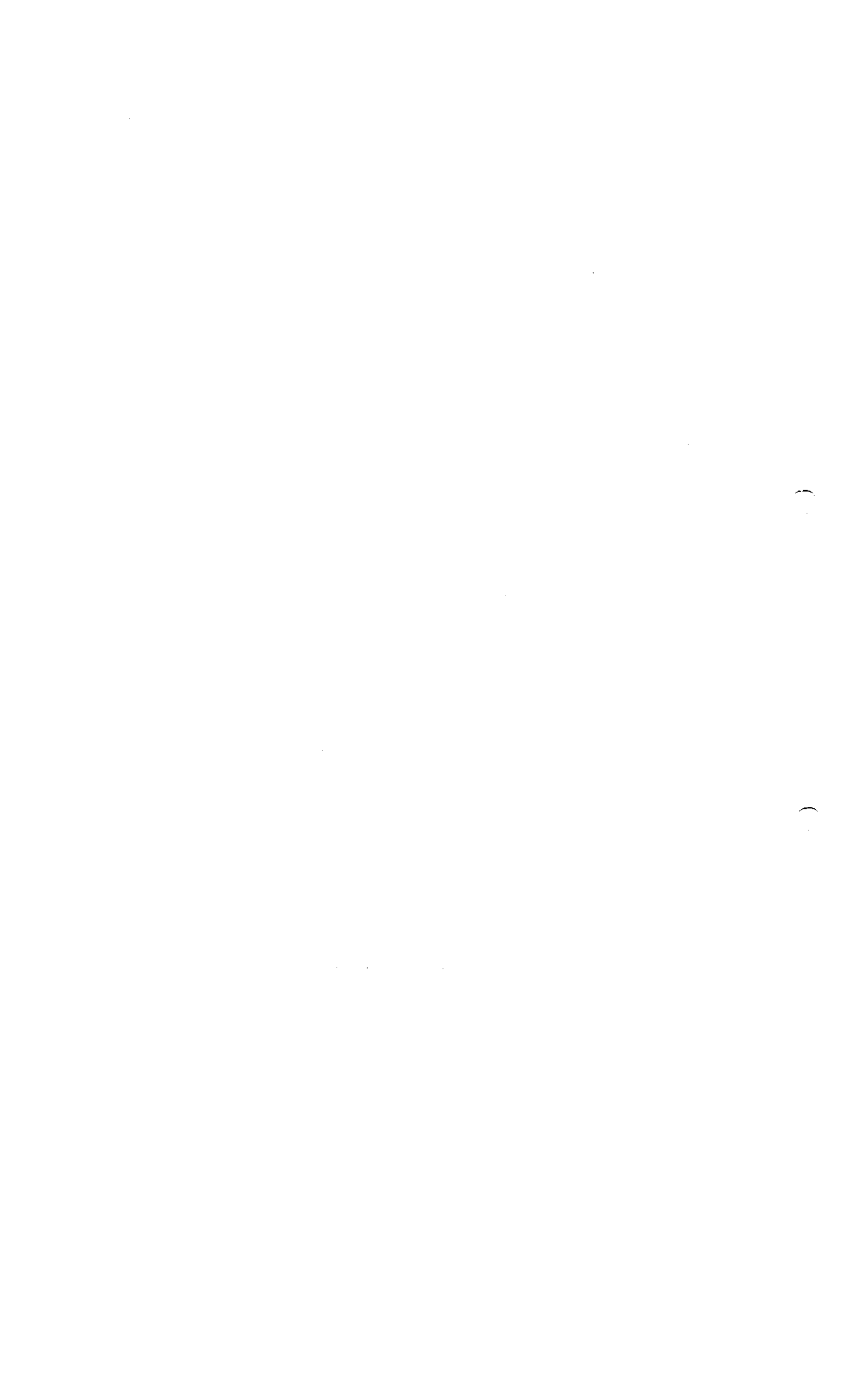
Los trastornos desmielinizantes como ADEM se informaron luego de la administración de vacunas contra el tétanos y la difteria, sin embargo no existe suficiente evidencia para establecer una relación causal. Se supone que el mecanismo es de naturaleza inmunoalérgica.

- No se informó ningún caso de ADEM durante el programa del estudio clínico.
- Dos sujetos desarrollaron encefalitis y meningoencefalitis viral respectivamente 53 días y 29 días después de la inmunización. A pesar de que no se identificó un virus causal, los análisis del CSF, el contexto del brote de flavivirus en el caso de encefalitis y la pronta recuperación dentro de 5 a 9 días concuerdan con la etiología viral informada o sospechada.

En el plan de farmacovigilancia, se documentarán casos de encefalitis para registrar los casos potenciales de ADEM.

Tabla 25: Riesgos importantes potenciales (parte I)

<Riesgos importantes potenciales >	CONVULSIONES	REACCIONES ANAFILÁCTICAS
Gravedad/resultados	Estudio clínico relacionado: n=0	Estudio clínico relacionado: n=0
Gravedad y naturaleza del riesgo	Se deben diferenciar las convulsiones febriles benignas de las convulsiones afebriles. Es posible que las convulsiones prolongadas dejen secuelas neurológicas.	La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad caracterizada por la aparición repentina y la evolución rápida de los signos y síntomas, e involucra varios sistemas de órganos (≥ 2). Grave, potencialmente mortal
Frecuencia con IC del 95 %	Frecuencia informada en los estudios clínicos: no se informó ningún caso relacionado en 3896 sujetos expuestos	Frecuencia informada en los estudios clínicos: no se informó ningún caso relacionado en 3896 sujetos expuestos





<Riesgos importantes potenciales >	CONVULSIONES	REACCIONES ANAFILÁCTICAS
Prevalencia/incidencia general	<p>Reino Unido: 0,51 en 1000 por año (< 1 año, estado epiléptico convulsivo)</p> <p>0,29 en 1000 por año (1 a 4 años, estado epiléptico convulsivo) en una población vacunada</p> <p>Países Bajos: incidencia de convulsiones febriles: 4,8 en 1000 por año (3 a 72 meses de edad) (19)</p> <p>Brasil: 0,04 en 1000 dosis después de la vacunación contra DPT. (6)</p>	<p>Anafilaxia: 1 a 10 en 1 millón de dosis (9) después de cualquier inmunización.</p>
Grupos de riesgo o factores de riesgo	<p>Los sujetos que tuvieron fiebre alta están en riesgo de tener convulsiones febriles.</p> <p>Sujetos con antecedentes de convulsiones o encefalopatía después de la administración de una vacuna que contiene componentes pertúsicos, sujetos con epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva o cualquier afección neurológica inestable, en evolución o progresiva.</p> <p>Antecedentes de nacimiento prematuro.</p>	<p>Reacción anafiláctica después de una inmunización anterior.</p> <p>Predisposición hereditaria, antecedentes de atopia o alergias.</p>
Posibles mecanismos	<p>Las convulsiones no constituyen específicamente una enfermedad, sino que son signos clínicos que pueden manifestarse junto con trastornos subyacentes del sistema nervioso central, lo que ocasiona la estimulación excesiva de las células nerviosas del cerebro.</p> <p>Aunque se plantea como hipótesis una interacción de la genética, la falta de madurez del cerebro y la fiebre, se desconoce en gran medida la patofisiología de las convulsiones febriles.</p>	<p>Entre los componentes de la vacuna que pueden causar reacciones anafiláticas, se incluyen los antígenos de las vacunas (p. ej., el toxoide tetánico, la difteria), los excipientes y los residuos.</p> <p>La anafilaxia se desencadena por medio de la unión de un alérgeno a la inmunoglobulina específica E (IgE). Implica la exposición y sensibilización previas a la sustancia desencadenante o al alérgeno de reacción cruzada.</p>
Capacidad de prevención	<p>Los antipiréticos pueden prevenir la fiebre: por lo tanto, pueden prevenir las convulsiones febriles. De lo contrario, es impredecible.</p>	<p>En caso de que se produzcan reacciones anafiláticas, se debe contar con epinefrina y otros agentes adecuados para su uso inmediato.</p>





<Riesgos importantes potenciales >	CONVULSIONES	REACCIONES ANAFILÁCTICAS
Posible impacto en la salud pública de la preocupación por la seguridad	Impredecible	Impredecible
Fuente de evidencia	Bibliografía, CCDS de la vacuna Pentaxim	Bibliografía, CCDS de la vacuna Pentaxim
Acciones regulatorias emprendidas	La convulsión está incluida en la sección 4.8 Eventos adversos (eventos adversos potenciales) del RCP de la vacuna Hexaxim.	Las reacciones de hipersensibilidad se incluyen en las secciones 4.3 Contraindicación, 4.4 Advertencia y 4.8 Eventos adversos del RCP de la vacuna Hexaxim.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.




CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 26: Riesgos importantes potenciales (parte II)

<Riesgos importantes potenciales >	APNEA	ENCEFALOPATÍA, ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM)
Gravedad/resultados	Estudio clínico relacionado: n=0	Estudio clínico relacionado: n=0
Gravedad y naturaleza del riesgo	<p>La apnea después de la inmunización se define como el cese de la respiración o apnea durante más de 20 segundos, o una pausa más corta en la respiración relacionada con bradicardia, desaturación del oxígeno, cianosis, palidez o hipotonía marcada, que ocurre dentro de los tres días posteriores a la inmunización.</p> <p>Grave, potencialmente mortal</p>	<p>Evento neurológico grave con posibles secuelas.</p>
Frecuencia con IC del 95 %	Tasa informada en los estudios clínicos: no se informó ningún caso relacionado en 3896 sujetos expuestos	Tasa informada en los estudios clínicos: no se informó ningún caso relacionado en 3896 sujetos expuestos
Prevalencia/incidencia general	<p>La incidencia de la apnea prolongada en los bebés nacidos antes de término vacunados con DTaP fue de 16.1% (20)</p> <p>La incidencia de apnea en los bebés según la base de datos THIN (Reino Unido): 1 en 10 000</p>	<p>Encefalopatía (Estados Unidos, 1990) Enfermedad neurológica aguda relacionada con la vacuna contra la tos ferina: 1 en 140.000 Riesgo de déficit neurológico permanente: 1 en 330 000 (16)</p> <p>Encefalopatía (EE.UU., 2006) (17) Relación no demostrada La proporción de probabilidades es de 1,22 para un sujeto que recibió una vacuna DTwP siete días antes del inicio en comparación con los controles.</p> <p>Encefalitis (todas las causas): 0,08 a 7,4 casos en una población de 100.000.(21)</p>



 ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.
 CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





<Riesgos importantes potenciales >	APNEA	ENCEFALOPATÍA, ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM)
Grupos de riesgo o factores de riesgo	Bebés prematuros y, particularmente, muy prematuros (< 28 semanas de gestación). Otros factores de riesgo incluyen enfermedad pulmonar, ventilación mecánica, bajo peso al nacer.	Encefalopatía: afección neurológica existente o posible. Mutación del gen SCN1A del canal de sodio (18) ADEM: infección, enfermedad autoinmune
Posibles mecanismos	Falta de madurez del cerebro. Disminución del riesgo después de 50 semanas después de la concepción.	Encefalopatía después de la vacunación: mecanismo desconocido. ADEM: se cree que el mecanismo es de naturaleza inmunoalérgica.
Capacidad de prevención	Control en el hospital después de la inmunización para bebés muy prematuros.	Impredecible
Posible impacto en la salud pública de la preocupación por la seguridad	Impredecible	Impredecible
Fuente de evidencia	Bibliografía, efecto de clase de la vacuna pediátrica europea.	Bibliografía
Acciones regulatorias emprendidas	La apnea está incluida en la sección 4.4 Advertencia y en la sección 4.8 Eventos adversos (eventos adversos potenciales) del RCP de la vacuna Hexaxim.	La encefalopatía está incluida en la sección 4.3 Contraindicación del RCP de la vacuna Hexaxim.

1.5.2.3 Otros eventos

Síndrome de muerte súbita infantil/muerte súbita inexplicable

Las vacunas hexavalentes han estado disponibles en Europa desde el año 2000. Entre 2000 y 2004, se informaron varias notificaciones espontáneas de muerte súbita e inexplicable en bebés después de la administración de una vacuna hexavalente. Un análisis estadístico de estos casos publicado en 2005 reveló que no hubo un aumento estadísticamente significativo de la tasa de mortalidad estandarizada (SMR) para los niños menores de un año de edad. Sin embargo, durante el segundo año de vida, se observó un aumento estadísticamente significativo en la SMR dentro de los dos días posteriores a la vacunación con una de las dos vacunas hexavalentes con licencia comercial. (22) (23) Sin embargo, el análisis tenía algunas limitaciones. Debido a la poca cantidad de casos informados, no se tomó ninguna medida regulatoria en ese momento.

ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





En 2011, se publicaron dos estudios con el objetivo de evaluar un posible vínculo entre las muertes súbitas inexplicables durante los dos primeros años de vida y las vacunas.

1. En Italia, se llevó a cabo un estudio de una serie de casos (24) con vacunas hexavalentes administradas en los meses 3, 5 y 12 de vida, según el esquema nacional de inmunización. Los autores observaron que los riesgos relativos (RR) para cualquiera de las vacunas y cualquiera de los periodos (de 0 a 1, de 0 a 7 y de 0 a 14 días después de la inmunización) eran menores que los cálculos hechos en Alemania (con relación a la publicación de Von Kries, 2005).(22)). El aumento limitado en los RR después de la vacunación parece estar limitado a la primera dosis (RR=2,2; 95 % 1,1 a 4,4) y se puede explicar, en parte, debido a un efecto confuso, residual y no controlado de la edad. No se observó ningún aumento en la segunda ni en la tercera dosis combinadas.
2. El Robert Koch Institute realizó un estudio de prueba en Alemania durante un período de tres años. (25) El análisis del estudio principal mostró que no hubo un aumento en el riesgo de muerte súbita dentro de la primera semana después de la administración de la vacuna hexavalente (riesgo relativo [RR] de 0,59; intervalo de confianza [IC] del 95 % de 0,26 a 1,33). En el análisis de la serie de casos de autocontrol, el riesgo de muerte súbita inexplicable (SUD) no se consideró estadísticamente significativo durante los primeros tres días después de la administración de la vacuna hexavalente (RR de 1,54, IC del 95 % de 0,67 a 3,54). Los análisis multivariantes de los casos de control respaldan estas conclusiones. Debido a la pequeña cantidad de casos informados, no se pudo realizar un análisis estadístico confiable del riesgo durante el segundo año de vida. Otros análisis exploratorios indicaron que el riesgo de muerte súbita inexplicable puede diferir según la presencia de los factores de riesgo generalmente aceptados del síndrome de muerte súbita infantil (SIDS), tales como la posición boca abajo para dormir y las madres fumadoras.

Aunque no se observó un aumento del riesgo de SIDS o SUD relacionado con las vacunas pediátricas hexavalentes o pentavalentes actualmente disponibles en el mercado, dados los antecedentes históricos, se decidió monitorear específicamente los casos mortales inexplicables con la vacuna Hexaxim.

El SIDS es la muerte súbita de un bebé menor de un año de edad que sigue siendo inexplicable después de una investigación exhaustiva del caso, lo que incluye la realización de una autopsia completa, la inspección de la escena de la muerte y la revisión de la historia clínica. (23) Debido a que las familias de los países donde está previsto comercializar la vacuna Hexaxim con frecuencia rechazan las autopsias, será difícil confirmar el SIDS. Por lo tanto, la SUD será documentada como posible SIDS. Cuando se rechaza la autopsia o no es posible realizarla, se pueden usar procedimientos menos invasivos, como la extracción de muestras de laboratorio y la entrevista estándar de autopsia verbal (OMS) (26), para identificar las causas alternativas de la muerte. Además, se realiza una inspección de la escena de la muerte y de los factores de riesgo del SIDS.

Durante los estudios clínicos que evalúan la vacuna Hexaxim, un bebé africano (A3L15-001 S0430) murió a los tres días de haber nacido, después de recibir la vacuna BCG intradérmica y antes de ser incluido en un grupo aleatorizado. El certificado de muerte indicó causas naturales y no se realizó una autopsia.

No se informaron casos de SIDS ni de SUD después de la administración de la vacuna Hexaxim.



Tabla 27: Otros eventos

<Otros eventos >	SIDS, SUD
Gravedad/resultados	Estudio clínico relacionado: n=0
Gravedad y naturaleza del riesgo	Muerte súbita de un bebé, que sigue siendo inexplicable.
Frecuencia con IC del 95 %	Tasa informada en los estudios clínicos: no se informó ningún caso relacionado en 3896 sujetos expuestos
Prevalencia/incidencia general	Tasa de SIDS en Argentina (2005): 0,49 en 100 000 nacidos vivos En el Reino Unido: la Fundación para la Muerte Súbita Infantil en el Reino Unido informa una tasa de muerte súbita de 0,41 en 100.000 nacidos vivos. Países Bajos (0): 10 a 15 en 100.000 nacidos vivos por año.
Grupos de riesgo o factores de riesgo	Los factores de riesgo identificados son, principalmente, ambientales; es decir, dormir boca abajo; compartir la cama con uno de los padres, especialmente con una persona obesa o discapacitada; la exposición al humo del tabaco en el hogar; una madre joven; una gran cantidad de hermanos y el desempleo. Algunos están relacionados con el paciente, es decir, bajo peso al nacer, antecedentes de un evento que, aparentemente, pone en riesgo la vida (ALTE), el sexo masculino.
Posibles mecanismos	Combinación de factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos.
Capacidad de prevención	Se desconoce. Actualmente, no se sospecha de ninguna relación entre la administración de la vacuna pediátrica y la aparición del SIDS
Posible impacto en la salud pública de la preocupación por la seguridad	Impredecible
Fuente de evidencia	Bibliografía histórica relacionada con las vacunas hexavalentes.
Acciones regulatorias emprendidas	Ninguna

1.6 Interacciones identificadas y potenciales con otros productos farmacéuticos, alimentos y otras sustancias

Según los datos clínicos, no existe ningún riesgo identificado ni potencial de interacción, lo que incluye las interacciones de una vacuna con otra y de una vacuna con un medicamento. No se realizaron interacciones entre vacunas basadas en estudios no clínicos.

Interacciones de vacunas con medicamentos

No hay datos disponibles.

Interferencia con las pruebas de laboratorio y de diagnóstico



Se detectó antigenuria en algunos casos después de la administración de una vacuna que contiene el *antígeno Haemophilus influenzae b* (Hib). Por lo tanto, es posible que la detección del antígeno en la orina no tenga un valor definitivo de diagnóstico para la enfermedad por *H. influenzae* tipo b sospechada dentro de las dos semanas después de la inmunización.

Administración concomitante de vacunas

La vacuna Hexaxim fue administrada en forma concomitante en diferentes lugares de la inyección (con jeringas diferentes) con la vacuna antineumocócica conjugada (Prevenar), la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (Trimovax) y la vacuna contra la varicela (Varilrix). No se identificaron problemas de seguridad inesperados con la administración concomitante de estas vacunas. La administración concomitante de estas vacunas con la vacuna Hexaxim fue segura. En la sección 2.7.4 del DTC, se proporcionan más detalles.

Tabla 28: Interacciones importantes

Sustancia de la interacción	No se aplica.
Efecto de la interacción (incluye términos del MedDRA, si corresponde)	
Fuente de evidencia	
Posibles mecanismos	
Riesgo potencial para la salud	
Discusión	

1.7 Epidemiología de las indicaciones y los eventos adversos importantes

1.7.1 Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la indicación en la población objetivo

La siguiente sección resume la epidemiología de las enfermedades para las que la vacuna Hexaxim ofrece protección en la población pediátrica: difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, infecciones por *Haemophilus influenzae tipo b* y hepatitis B.

Los datos de epidemiología se centran en una selección de países que sanofi pasteur considera representativos, pero no incluye a todos los países internacionales en los que está previsto lanzar la vacuna Hexaxim. En la Tabla 29 y Tabla 30 se proporciona información complementaria.

Difteria

La inmunización activa con el toxoide diftérico en la población pediátrica ha modificado, en el ámbito comercial, la epidemiología de la difteria por medio de la reducción de la enfermedad a niveles extremadamente bajos en los países desarrollados y en muchos países en desarrollo (27) (28) En los países desarrollados, la difteria endémica ha desaparecido o es sumamente rara, y se informaron casos poco frecuentes de difteria importada. Se cree que la inmunidad dura toda la vida después de la infección; sin embargo, se ha informado el debilitamiento de la inmunidad contra la difteria en adultos. Esto destaca la necesidad de que los programas de vacunación

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



continúen desde el nacimiento hasta la edad adulta (27). También existen variaciones en la definición de caso usada para informar los casos de difteria (28). La tasa de mortalidad por caso es de un 3 a un 23 % (29). La difteria es inusual en los bebés menores de seis meses de edad, debido a la presencia de anticuerpos maternos. La OMS calcula que 4000 de las 5000 muertes anuales por difteria que ocurrieron en todo el mundo en 2002 se produjeron entre niños menores de cinco años de edad (28). Sin embargo, se observaron notables disparidades entre las tasas informadas para cada país. Algunos países lograron controlar la difteria de manera semejante a la de los países más desarrollados; otros registraron una disminución drástica de la enfermedad, pero todavía se producen brotes esporádicos; y, en otros pocos, todavía hay evidencia de una amplia circulación de cepas toxigénicas. En la Tabla 29 se presenta el número de casos de difteria en la población total informada en las diferentes regiones del mundo para el año 2005.

Tétanos

A pesar de que hay disponible una vacuna de gran eficacia, el tétanos sigue siendo una importante carga para el sector de la salud en todo el mundo. En la actualidad, el tétanos se considera inusual en la mayoría de los países desarrollados debido a la mejora en las prácticas de higiene y obstetricia, las mejoras en el cuidado de las heridas, la reducción de la exposición a las esporas de *C. tetani* y la mejora en las tasas de inmunización activa en muchas cohortes de nacimientos (30). La OMS calcula que las muertes anuales por tétanos en todo el mundo, en 2002, son 213.000, de las cuales 198.000 (86 %) ocurrieron en niños menores de cinco años de edad (31).

La tasa general de mortalidad por casos de tétanos varía desde 10 % hasta 70 %, según el tratamiento, la edad y la salud general del paciente. Sin hospitalización ni terapia intensiva, la mortalidad representa casi el 100 % entre los pacientes más jóvenes y más ancianos. El tétanos afecta a todos los grupos etarios y la tasa de mortalidad por caso puede ser alta, incluso en los lugares que cuentan con terapia intensiva moderna. Generalmente, el tétanos en bebés y niños refleja una cobertura deficiente del programa nacional de inmunización infantil (31).

La inmunización con la vacuna contra el tétanos a temprana edad y durante toda la vida redujo notablemente la cantidad de infecciones por tétanos en los países industrializados. A pesar de que no se logró eliminar el tétanos neonatal en todo el mundo en 1995 (uno de los objetivos de la OMS), la cantidad de países que informan casos de tétanos neonatal está disminuyendo gradualmente. En la región europea de la OMS, Turquía fue el único país que todavía informó casos de tétanos (28). En la Tabla 29 se presenta la cantidad de casos de tétanos en la población total informada en las diferentes regiones del mundo para el año 2005.

Tos ferina

La tos ferina constituye una importante causa de la muerte infantil en todo el mundo y continúa siendo una preocupación para la salud pública, incluso en los países que cuentan con una gran cobertura de vacunación. Estimaciones recientes de la OMS sugieren que, en 2003, hubo alrededor de 17,6 millones de casos de tos ferina en todo el mundo, de los cuales el 90 % fue en países desarrollados y alrededor de 279.000 personas murieron por esta enfermedad. Además, se calcula que, en 2003, la vacunación mundial contra la tos ferina previno, aproximadamente, 38,3 millones de casos y 607 000 muertes (32).

La incidencia informada de la tos ferina se debe interpretar con cuidado a causa de las variaciones en las definiciones de caso y en el desempeño del sistema de vigilancia entre los países. En muchos países se usan las definiciones de caso basadas en una confirmación clínica, debido al



acceso limitado a los servicios de laboratorio. El diagnóstico de la tos ferina en los neonatos, niños mayores y adultos es difícil sin la confirmación de los análisis de laboratorio. Incluso dentro de áreas como Europa (33) (34), Latinoamérica (35) (36) o Turquía (37), la incidencia informada varía enormemente desde 0,38 en 100.000 en Turquía hasta 144 en 100.000 en Noruega en 2006 y desde 0 hasta 115 en 100.000 en 2007, según las diferencias en el sistema de vigilancia o el conocimiento de la enfermedad (34) (37) (38). La disminución mundial de la incidencia informada de la tos ferina en la década de las ochenta es congruente con el aumento general de la cobertura de la inmunización (28).

A pesar de la enorme variabilidad en la incidencia informada entre los países, actualmente, la mayor incidencia específica de la edad de los casos, las hospitalizaciones y complicaciones de la tos ferina se informa en bebés de cero a un año de edad y, principalmente, antes de los tres meses de edad en cada país (32) (34) (35). La mayoría de estos bebés contrae la infección de los adolescentes o adultos que viven en sus hogares (39) principalmente de los padres (20 a 55 %) y hermanos (19 a 53 %).

En síntesis, a pesar de que la tos ferina se puede prevenir en gran medida por medio de la vacunación, todavía afecta a muchos países del mundo, incluso países con una gran cobertura de vacunación. Los grupos etarios más jóvenes siguen siendo los más afectados por la infección de la tos ferina (33) (35) (36). Por lo tanto, es necesario contar con un control continuo, una vigilancia meticulosa, una gran cobertura de vacunación y una administración adecuada de los refuerzos en la población pediátrica y en los adultos de todo el mundo para reducir la incidencia y prevenir el resurgimiento de esta enfermedad. En la Tabla 29 se presenta el número de casos de tos ferina en la población total informada en las diferentes regiones del mundo para el año 2005.

Poliomielitis

Desde que se lanzó la iniciativa mundial de erradicación de la poliomiélitis en 1988, tres regiones de la OMS cuentan con la certificación por no tener casos de poliomiélitis: América en 1994, la región del Pacífico occidental en 2000 y la región europea el 21 de junio de 2002 (40). Hasta el momento, se calcula que la lucha mundial contra la poliomiélitis evitó que 5 millones de personas quedaran paráliticas. (41). El número total de casos disminuyó desde casi 350.000 en 1988 hasta menos de 2000 casos en 2009, y el número de países con poliomiélitis endémica disminuyó de 125 a cuatro. (41) (42) (43) (44) Hasta que se logre la erradicación mundial del poliovirus, se deben mantener altos niveles de inmunidad inducida por vacunas en todas las poblaciones. (42) (43)

El uso de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) conlleva un pequeño riesgo de ocasionar una enfermedad similar a la poliomiélitis generada por uno de los tres serotipos del poliovirus relacionados con la vacuna Sabin; también presenta un riesgo de poliomiélitis parálitica asociada a la vacuna (VAPP). La VAPP se informa en una de un millón de vacunaciones. (44) A pesar de la replicación y la propagación en una población susceptible, es posible que el virus de la vacuna cambie gradualmente hasta llegar al poliovirus derivado de la vacuna (VDPV) y que recobre virulencia con el VDPV circulante (CVDPV). En varios países de todo el mundo, se informaron brotes ocasionados por el virus circulante derivado de la vacuna, con 153 casos de parálisis informados en Nigeria en 2009. (43) (44)

Para evitar este riesgo, la mayoría de los países europeos ahora usan solamente la vacuna IPV en los programas de vacunación. (44) En 41 países y entidades informantes, se usa un esquema de



cuatro dosis (esquema de la OMS/PAI) de la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), para brindar inmunidad y evitar el riesgo de contraer la poliomielitis paralítica asociada a la vacuna relacionada con el uso de la OPV (42). Además, 19 países y entidades informantes usan un esquema secuencial de las vacunas IPV y OPV. (42)

En 2009, un total de 23 países informó, al menos, un caso de poliomielitis ocasionado por el poliovirus salvaje (WPV). De estos casos, cuatro se consideran relacionados con la poliomielitis endémica (Afganistán, India, Nigeria, Pakistán), ya que estos países nunca eliminaron la circulación autóctona del WPV tipo 1 y tipo 3. Anteriormente, se consideró que los países restantes no tenían poliomielitis, pero informaron casos y brotes ocasionados por el WPV tipo 1 ó 3 importado. (43) En la primavera de 2010, un nuevo brote en Tayikistán ocasionó 452 casos confirmados por laboratorio del poliovirus salvaje tipo 1 y 20 muertes; y, al menos, 7 casos relacionados se informaron en la Federación Rusa. (45) Mediante esfuerzos continuos para lograr altas tasas de vacunación contra la poliomielitis, se prevé la erradicación de este virus del ambiente natural en los próximos años. En la Tabla 29 se presenta el número de casos de poliomielitis en la población total informada en las diferentes regiones del mundo para el año 2005.

Infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b

La carga de la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) es mayor entre los bebés de 4 a 18 meses de edad, pero la enfermedad invasiva por Hib se observa ocasionalmente en bebés menores de tres meses de edad y entre los niños mayores de cinco años de edad. En las poblaciones no vacunadas, la enfermedad invasiva por Hib es la causa dominante de la meningitis bacteriana no epidémica durante el primer año de vida. Incluso con un tratamiento adecuado y oportuno con antibióticos, la tasa de mortalidad por caso de pacientes con meningitis por Hib es de 3 a 20 %. Cuando los recursos médicos son limitados, la tasa de mortalidad de la meningitis por Hib es, generalmente, más elevada y, con frecuencia, se observan numerosas secuelas neurológicas en los sobrevivientes (hasta un 30 y 40 %) (46).

La inmunización activa con vacunas simples, primero en niños pequeños y luego con vacunas conjugadas en bebés menores de seis meses de edad disminuyó drásticamente la incidencia de las enfermedades invasivas en casi un 100 %.

A los pocos años de la inclusión de la vacuna contra Hib en los programas de inmunización de rutina de la infancia en más de 90 países en todas las regiones del mundo, entre ellas Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Sudáfrica y Arabia Saudita, se erradicó casi completamente la enfermedad invasiva por Hib en estas regiones. La incidencia informada disminuyó entre < 1 a 5 en 100.000 en niños menores de cinco años de edad (47). La mayoría de las enfermedades invasivas por Hib ocurren en situaciones con recursos limitados cuando la vacuna conjugada contra Hib no se usa por rutina (46).

Hepatitis B (HB)

La necesidad de controlar la infección por HB se ha reconocido como un importante objetivo de la salud pública. En la década de los ochenta, una estrategia que limitaba la vacunación a los individuos que presentaban un riesgo de infección elevado no logró reducir la incidencia de HB, posiblemente porque la mayoría de las personas involucradas no tenían acceso a la vacunación o no pudieron ser identificadas como individuos de alto riesgo. En 1992, la asamblea de la OMS avaló la inmunización universal contra la HB para los bebés. Desde marzo de 2000, 116 países



incluyeron la vacuna contra la hepatitis B en sus programas nacionales de inmunización, entre ellos, la mayoría de los países del este y sudeste asiático, las islas del Pacífico, Australia, Norteamérica, Latinoamérica, Europa Occidental y Medio Oriente.

El mundo se puede dividir en tres patrones diferentes de endemicidad de la hepatitis B, según la prevalencia: alta (> 8 %, como el sudeste asiático, África, lo que incluye Sudáfrica, China, el Círculo Ártico, etc.), media (2 a 8 %, como Europa del Este y Medio Oriente, lo que incluye a Turquía, Egipto, Marruecos) y baja (< 2 %, como Europa del Norte, Estados Unidos, Australia y Latinoamérica, lo que incluye Colombia, Argentina, México y Venezuela). Esta clasificación se basa en la tasa de portadores crónicos de la hepatitis B y en la prevalencia de marcadores serológicos de la infección crónica por hepatitis B (48). La prevalencia más alta de infección crónica se informó en Gambia con 36 % (48). En las regiones altamente endémicas, la mayoría de las infecciones por hepatitis B ocurre en el período perinatal (> 20 % de todas las infecciones) y en la primera infancia (> 60 % de todas las infecciones), por lo que los infectados corren más riesgo de contraer la enfermedad crónica y de tener secuelas. Los bebés que se infectaron con hepatitis B al momento de nacer tienen de un 70 % a un 90 % de posibilidades de convertirse en portadores crónicos de hepatitis B. Se calcula que, aproximadamente, un 75 % de los 350 millones de portadores crónicos de hepatitis B del mundo viven en estas regiones de hiperendemicidad, en las que la tasa de positividad del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) puede alcanzar 35 %. En todo el mundo, alrededor de un millón de muertes anuales se atribuye a la cirrosis asociada a la hepatitis B y al carcinoma hepatocelular. (48)

En áreas de baja endemicidad (con una prevalencia general en la población de < 2 %), como Estados Unidos y Europa, menos del 10 % del total de las infecciones se produce en la población perinatal (bebés de < 1 año de edad) y en la primera infancia (1 a 4 años de edad). En Europa, la tasa de portadores de la hepatitis B se encuentra, generalmente, entre 2 % y 7 %; pero varía en gran medida de < 1 % en Escandinavia y el Reino Unido a 18 % en Albania (34).

La vacuna de la hepatitis B tiene licencia comercial en alrededor de un 75 % de todos los países y tiene la capacidad de inducir una respuesta protectora de anticuerpos en, aproximadamente, el 95 % de los sujetos jóvenes sanos después de un régimen de tres dosis.

Tabla 29: Número de casos de difteria, tétanos, tos ferina y polio en los países objetivo en 2005

Pais	Total de casos de difteria	Total de casos de tétanos neonatal	Total de casos de tétanos	Total de casos de tos ferina	Total de casos de poliomielitis	Población < 5 años de edad (en miles)
Región americana	263	114	944	8747	0	78.645
Argentina	0	0	14	2060	0	3.340
Colombia	1	9	72	139	0	4.726
México	0	1	72	349	0	10.857
Venezuela	1	2	19	836	0	2.860
Región del Oeste del Pacífico	759	3111	3966	21560	0	119.205
China	0	2761	2761	3844	0	84.483

