



**El llanto persistente en lactantes y niños pequeños 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 *Llanto Persistente* de la "Brighton Collaboration", integrado por: Patricia Vermeer (Jefa de equipo), Jan Bonhoeffer (Coordinador), Scott Halparin, Anne Kempe, Stanley Music, Judy Shindman, Robert Davis, Margret Fisher 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 *Llanto Persistente* ha elaborado una definición de caso y guías relativas al llanto persistente, 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 guías son fruto del consenso alcanzado por el grupo. Se basan en las opiniones de expertos y en el examen sistemático de la bibliografía relacionada con la evaluación del llanto persistente como evento adverso después de la inmunización y con la determinación de la presencia de llanto persistente en lactantes y niños pequeños. No tenemos conocimiento de la existencia de ningún trabajo estructurado cuyo objeto sea la elaboración de una definición de caso de ningún tipo de llanto como evento adverso después de la inmunización.

Antecedentes sobre el llanto persistente

El llanto es una reacción habitual de los niños a los estímulos dolorosos. Se han descrito diversos tipos de llanto tras la administración de vacunas inyectadas. La mayoría de las veces, el llanto que aparece inmediatamente después de la inmunización dura poco —de 0,5 y 2 minutos por término medio—, presenta unas características acústicas típicas y los progenitores y el personal médico lo consideran normal (1, 2). No obstante, estudios efectuados durante los últimos veinte años sugieren que otros tipos de llanto suscitan preocupación entre los progenitores y el personal médico. Este llanto se ha descrito como prolongado, persistente, inusual y de mayor intensidad, y se han utilizado también términos como agudo, prolongado, incontrolable e inconsolable. También es frecuente describirlo mediante expresiones como «irritabilidad intensa», «llanto tenaz» y «fuertes alaridos» (3-9). Las reacciones de preocupación que suscita el llanto en el monitor se describen mediante expresiones como «nunca había oído llorar así al niño» e interpretaciones como «llanto de tono agudo». Sin embargo, se sabe muy poco sobre la fisiopatología de estos tipos de llanto (10-12).

En estudios del llanto prolongado, persistente, inusual y de mayor intensidad, se describen incidencias de estos tipos de llanto en los siguientes intervalos: 0 a 17,5 %, 2 a 42 %, 7 a 72 % y 12 a 39 %, respectivamente (4, 5, 6, 14-17). La amplitud de estos intervalos de incidencias probablemente se deba al uso de diferentes definiciones de caso más que a diferencias en las poblaciones estudiadas o en las vacunas administradas. No obstante, la incidencia parece disminuir de forma continua con las vacunaciones subsiguientes (4, 7, 16, 17). Dadas las diferentes descripciones de caso utilizadas, la considerable diversidad de los datos sobre el momento de aparición (de 2 a 8 horas) y la duración (de 30 minutos a 21 horas) de los diferentes llantos puede deberse a las diferentes causas de éstos, a los diversos mecanismos fisiopatológicos o a diferencias en la intensidad del evento, o pueden ser consecuencia de los distintos umbrales temporales empleados (3, 11).

Justificación de las decisiones sobre la definición de caso

En la definición no se incluyó un plazo de aparición del llanto, por dos motivos. En primer lugar, no hay pruebas suficientes para suponer que todos los tipos de llanto están causados por el mismo evento provocador de llanto persistente. Es probable que exista un conjunto heterogéneo de causas que determinan la aparición del llanto, entre las que se incluyen el dolor causado por reacciones

locales o el malestar ocasionado por la fiebre. En segundo lugar, 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 guías.

La duración del llanto se incorporó a la definición porque un estudio reciente sobre la concordancia de las diferentes definiciones del llanto excesivo en lactantes (cólicos infantiles) puso de manifiesto una excelente concordancia entre las definiciones basadas en la duración, pero una concordancia muy escasa entre las definiciones basadas en la consolabilidad y en los efectos en los cuidadores (18). Atendiendo al carácter prolongado del evento, hemos definido la persistencia como la duración superior a tres horas. Se reconoce que este umbral, aplicado históricamente, es arbitrario. Sin embargo, el umbral de tres horas parece justificable, dado que se persigue poder comparar los datos con los de estudios previos, así como diferenciar claramente este tipo de llanto de la mayoría de los demás llantos inespecíficos.

Reconocemos las diferencias culturales y la subjetividad de las descripciones cualitativas del llanto (por ejemplo, «intenso» y «agudo»), por lo que no las hemos incluido en la definición. Si se considera necesario, podrá evaluarse en estudios clínicos con diseño prospectivo la reproducibilidad interexaminador.

Primero, la expresión implica la patente incomodidad del niño y una duración prolongada del episodio, así como diversos intentos vanos de calmar al niño. Segundo, es la combinación de estas características la que preocupa a los progenitores y, por consiguiente, influye en su evaluación de las ventajas y los riesgos de la vacunación al temer que el episodio produzca secuelas a largo plazo.

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 *Llanto Persistente*, 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 llanto persistente en niños vacunados 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.

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

El Grupo de Trabajo de la "Brighton Collaboration", reconociendo las numerosas variables e incertezas que afectan tanto a la definición como al diagnóstico de llanto persistente, ha pretendido establecer unas guías útiles y prácticas para armonizar la recogida, análisis y presentación de datos sobre el llanto persistente 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 llanto persistente 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 *Llanto Persistente* de la "Brighton Collaboration" recomienda que los estudios anteriores y posteriores a la obtención de la licencia de la vacuna se diseñen específicamente para la investigación del llanto persistente 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 llanto persistente¹ en lactantes y niños pequeños como evento adverso después de la inmunización

Nivel 1 de certeza diagnóstica

La *existencia* de llanto² que es:

- continuo³ E
- sin cambios durante 3 horas o más.

Nivel 2 de certeza diagnóstica

La *existencia* de llanto que es:

- continuo Y
- probablemente sin cambios durante más de 3 horas,

o

- sin cambios durante más de 3 horas Y
- probablemente continuo.

Nivel 3 de certeza diagnóstica

No aplicable

Observaciones acerca de la definición de caso

¹ Los gritos son un tipo de llanto con mayor intensidad acústica.

² Los progenitores u otros cuidadores no profesionales pueden describir las características del llanto con términos como «terrible», «furioso», «afligido», «dolorido», «lastimero», «quejumbroso» o «no escuchado antes en este niño».

³ No episódico, ininterrumpido en el período de 3 horas (por ejemplo, por fases de sueño).

3. Guías para la recogida, análisis y presentación de datos sobre el llanto persistente en lactantes y niños pequeños como evento adverso después de la inmunización

El Grupo de Trabajo sobre el *Llanto Persistente* 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 llanto persistente. 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 autorización de la comercialización o un informe de un caso individual de llanto persistente.

3.1 Recogida de datos

Estas guías constituyen una norma mínimas para la recogida de datos sobre el llanto persistente
Persistent Crying_DefinitionGuidelines-ESPAÑOL 15 March 2003

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** del niño vacunado, con el fin de identificar indicadores de la existencia, o ausencia, de llanto persistente.
- 2) Cuando se recoge información sobre el llanto persistente como evento adverso especificado previamente en estudios clínicos, 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 llanto persistente, incluidas las observadas en estudios anteriores (por ejemplo, en los ensayos iniciales).

Si el niño aún presenta llanto persistente 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;
 - ✓ estado de desarrollo de los niños en el momento de la vacunación;
 - ✓ tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la de vacunación, en vacunaciones neonatales;
 - ✓ fecha y hora de vacunación;
 - ✓ descripción de la vacuna o vacunas (nombre, fabricante, número de lote, dosis y número de dosis);
 - ✓ longitud y calibre de la aguja hipodérmica;
 - ✓ lugares anatómicos (indicando si es el lado izquierdo o derecho) de aplicación de cada una de las vacunas (por ejemplo: vacuna A en región superoexterna del muslo izquierdo, vacuna B en deltoides izquierdo);
 - ✓ vía y método de administración (intramuscular, intradérmica, subcutánea, oral o intranasal; inyección sin aguja o mediante otro tipo de dispositivo de inyección);
 - ✓ descripción clínica pormenorizada del llanto persistente, con indicación de las características de los síntomas (por ejemplo, llanto «de tono alto»);
 - ✓ 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 (por ejemplo, inmunoglobulinas, transfusiones sanguíneas);
 - ✓ exámenes de laboratorio, resultados quirúrgicos o de examen anatomopatológico, y diagnósticos;
 - ✓ identificación e información de contacto de la persona que notifica, diagnostica u observa el evento adverso después de la inmunización (por ejemplo, el proveedor de servicios de salud, el paciente o su progenitor, o una tercera persona que notifica la información);
 - ✓ desenlace(s) final(es);¹
 - ✓ valor de un parámetro medido de forma rutinaria (cm, °C, etc.);

- ✓ **fecha o fecha y hora de:** aparición², primera observación², diagnóstico³, fin de un episodio⁴ y desenlace final;¹
 - ✓ antecedentes de vacunación: vacunaciones anteriores y eventos adversos ocurridos tras las vacunaciones;
 - ✓ 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 del llanto persistente, 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 en los correspondientes a cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica como en los correspondientes a eventos notificados sin pruebas suficientes, deben anotarse todos los **criterios de la definición de caso cumplidos** y otros síntomas indicativos de llanto persistente.
 - 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 mínimas para permitir la comparabilidad en el análisis de datos sobre el llanto persistente. Puede analizarse información adicional en función del objetivo y las condiciones del estudio.

- 7) Los eventos notificados deben clasificarse en una de las tres categorías siguientes. Los eventos que cumplen la definición de caso deben clasificarse como casos de llanto persistente (los niveles 2 y 3 de la definición de caso no son aplicables). Los eventos que no cumplen la definición de caso deben clasificarse en las categorías adicionales para el análisis.

Clasificación de los eventos en tres categorías
--

El evento cumple la definición de caso

- 1) Nivel 1: *según se especifica en la definición de caso de llanto persistente*

El evento no cumple la definición de caso

Categorías adicionales para el análisis

- 2) Evento de llanto persistente notificado que no reúne pruebas suficientes para cumplir la definición de caso.⁵
 - 3) No, no es un caso de llanto persistente.⁶
- 8) El **tiempo transcurrido entre la vacunación y el llanto persistente** debe determinarse, con el fin de analizar la incidencia y prevalencia del llanto persistente en la población estudiada, basándose en la fecha y hora de vacunación y en la fecha y hora de aparición² o de diagnóstico³ (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 0 a 60 minutos después de la inmunización: estimación de los minutos transcurridos después de la inmunización. Por ejemplo:

Intervalo de tiempo Número de niños que presentan llanto persistente en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número de niños que presentan llanto persistente en la población estudiada.

< 1 minuto n/N _____(%)

de 1 a 2 minutos n/N _____(%)

de 2 a 3 minutos n/N _____(%)

...

- De 1 a 48 horas después de la inmunización (60 a 120 min, 120 a 180 min): estimación de las horas transcurridas después de la inmunización. Por ejemplo:

Intervalo de tiempo Número de niños que presentan llanto persistente en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número de niños que presentan llanto persistente en la población estudiada.

< 1 hora n/N _____(%)

de 1 a 2 horas n/N _____(%)

de 2 a 3 horas n/N _____(%)

...

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

Intervalo de tiempo Número de niños que presentan llanto persistente en el intervalo de tiempo especificado dividido por el número de niños que presentan llanto persistente en la población estudiada.

de 24 a 48 horas n/N _____(%)

más de 48 a 72 horas n/N _____(%)

...

- 9) La duración del llanto persistente 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 Número de niños con una duración del llanto persistente en el intervalo especificado dividido por el número de niños que presentan llanto persistente en la población estudiada.

de 0 a 60 minutos n/N _____(%)

> 60 a 120 minutos n/N _____(%)

etcétera (intervalos de una hora)

- 10) Si durante el llanto intermitente se observan episodios de llanto persistente según se define en la definición de caso, el análisis debe basarse en el episodio de duración mayor (> 3 horas).
- 11) Si se miden otros parámetros (por ejemplo, reacciones locales y fiebre) deben analizarse **en intervalos definidos previamente en la escala correspondiente**. Deben utilizarse los

intervalos especificados en los correspondientes documentos de definición de caso de la "Brighton Collaboration".

- 12) En los estudios clínicos, los datos sobre llanto persistente deben analizarse **por grupos y por dosis**.
- 13) Lo ideal es **comparar** los resultados obtenidos en los niños a los 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 mínimas para permitir la comparabilidad en la presentación y publicación de datos sobre el llanto persistente. 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 llanto persistente 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 (19).

- 14) Todos los casos de llanto persistente notificados deben presentarse clasificados en las **categorías descritas en la directriz 7**.
- 15) Los datos sobre llanto persistente 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 llanto persistente, como «de baja intensidad», «leve», «moderado», «intenso» o «considerable») son altamente subjetivos y sujetos a diversas interpretaciones, por lo que deben evitarse.
- 17) Los casos de llanto persistente con **signos, síntomas y enfermedades concurrentes** deben presentarse independientemente de los eventos que no presentan signos relacionados. Deben describirse de forma precisa otras formas y tipos de llanto y deben anotarse y presentarse siguiendo las presentes guías.
- 18) 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, datos del fabricante, información proporcionada por el Ministerio de Salud y datos de cobertura o demográficos).

- 19) 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.
- 20) Toda publicación de datos sobre el llanto persistente 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
- 21) Deben notificarse e identificarse claramente como tales en el texto del estudio la incidencia y la prevalencia de casos en la población estudiada.
- 22) **Debe mencionarse (por ejemplo, en el resumen o en la sección de métodos)** el uso en una publicación de la definición de caso de llanto persistente de la "Brighton Collaboration".

Observaciones acerca de las guías

- ¹ Por ejemplo, recuperación del estado de salud anterior a la vacunación, solución espontánea, intervención terapéutica y descripción de cualquier otro **desenlace**.
- ² La **fecha o la fecha y hora de aparición** se define como el momento, posterior a la vacunación, en el que se produjo el primer signo o síntoma indicativo de llanto persistente. Es posible que este momento sólo pueda determinarse a posteriori. Si no se conoce la fecha o fecha y hora de aparición, puede utilizarse la **fecha o fecha y hora de la primera observación** del primer signo o síntoma indicativo de llanto persistente.
- ³ La **fecha de diagnóstico** de un episodio es el día en que el evento cumplió la definición de caso por vez primera.
- ⁴ El **fin de un episodio** se define como el momento en que se interrumpió el llanto.
- ⁵ Si las pruebas disponibles relativas a un evento son insuficientes porque falta información (criterios de inclusión o exclusión), el evento debe clasificarse como «llanto persistente notificado con **pruebas insuficientes** para cumplir la definición de caso».
- ⁶ Un evento no cumple la definición si el estudio del mismo revela un resultado negativo de un criterio necesario para su clasificación en el nivel 1 o el nivel 2. Este evento debe rechazarse y clasificarse como «**No, no es un caso** de llanto persistente».

4. Bibliografía

- 1) Johnston CC, Strada MA. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain* 1986;24:373-82.
- 2) Pellissier JM, Coplan PM, Jackson LA, May JE. The effect of additional shots on the Vaccine Administration Process: Results of a time-motion study in 2 settings. *Am J Man Care* 2000;6:1038-44.
- 3) Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650-60.
- 4) Amir J, Melemed R, Bader J, et al. Immunogenicity and safety of a liquid combination of DT-PRP-T vs lyophilized PRP-t reconstituted with DTP. *Vaccine* 1997;15:149-54.
- 5) Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD, et al. Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(8):502-7.
- 6) Englund J, Glezen W, Barreto L. Controlled study of a new five component acellular pertussis Vaccine in adults and young children. *J Inf Dis* 1992;166:1436-41.
- 7) Feery B, Incidence and type of reactions to triple antigen (DTP vaccine) and CDT vaccine (DT vaccine). *Med J Austr* 1982;2:511-5.
- 8) Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Hexavalent vaccine trial study group. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licenced vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1119-27
- 9) Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rumke HC. Adverse events following immunisations under the National Vaccination Programme of The Netherlands. Part II-reports in 1995. RIVM, Bilthoven, The Netherlands.
- 10) 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.
- 11) Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993;91:1158-65.
- 12) Howson C, How C, Fineberg H. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. A [IOM] report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. National Academy Press, 1991.

- 13) Long SS, Deforest A, Smith DG, Lazaro C, Wassilak GF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990;85:294-302.
- 14) Pichiero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of 6 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four to six year old children. *Pediatrics* 2000;105:e11
- 15) Langue J, Ethevenaux C, Champsaur A, Fritzell, Bégué P, Saliou P. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate, presented in a dual chamber syringe with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliomyelitis combination vaccine. *Eur J Pediatrics* 1999;158:717-22.
- 16) Dagan R, Melamed R, Zamir O, et al. Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F, and 23F polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1053-9.
- 17) Gold R, Scheiffele D, Barreto L, et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at 2, 4 and 6 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:348-55.
- 18) Reijneveld SA, Brugman E, Hirasing RA. Excessive infant crying: The impact of varying definitions. *Pediatrics* 2001;108:893-97.
- 19) 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.