

Informe del Sistema Notificación de Efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Año 2017.

Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología - Unidad de
Farmacovigilancia, Departamento de Medicamentos, División Evaluación
Sanitaria

1. Introducción

Se presenta el informe de actividad sobre las notificaciones de Efectos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) recibidos durante el año 2017 (al 31 de diciembre) y el análisis de imputabilidad y severidad realizado.

Este informe fue elaborado por integrantes de la Unidad de Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria y la Unidad de Inmunizaciones de la División Epidemiología, del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Las vacunas son medicamentos biológicos diseñados con el fin de prevenir la aparición de enfermedades con alto impacto en la morbilidad y mortalidad de la población. Si bien son productos muy seguros, al igual que para otros medicamentos, es importante vigilar la aparición de eventos adversos vinculados a su uso, sobre todo los graves o no esperados. Establecer su relación causal con el uso de vacunas, su severidad, y la implementación de medidas preventivas o correctivas es fundamental para mantener la alta confianza de la población en el Programa Nacional de Vacunaciones (PNV) y promover el uso seguro y confiable de vacunas por fuera del Certificado Esquema de Vacunación (CEV).

Un ESAVI es aquel cuadro clínico desfavorable que ocurre luego de la administración de una vacuna. La aparición de estos eventos no implica que se trate de una verdadera reacción adversa por vacunas, sino que requiere de un adecuado análisis para establecer su imputabilidad.

Es necesario considerar que ni la notificación de casos de ESAVI ni su registro debe considerarse como prueba de que el medicamento o vacuna es la causa del acontecimiento que se describe. Esta información debe interpretarse y analizarse ampliamente para poder establecer si existe o no una asociación causal.

El origen de los casos es la notificación espontánea por parte de los profesionales de la salud, comunicada a la Unidad de Inmunizaciones o la Unidad de Farmacovigilancia, sea vía telefónica, por fax, correo electrónico, a través de la página de internet del MSP o personalmente.

Además, se realiza una vigilancia intensiva y sistemática de todos los casos de parálisis flácida aguda (PFA) en menores de 15 años. La notificación es obligatoria, forma parte de un programa de vigilancia que se lleva en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el análisis se hace conjuntamente con el Departamento de Vigilancia en Salud (DEVISA). Desde el año 2012 en el que en nuestro país se comenzó a utilizar una vacuna antipoliomielítica inactivada en lugar de la vacuna oral, el riesgo de este tipo de ESAVI es descartable.

La seguridad de las vacunas es un aspecto cada vez más considerado y evaluado a nivel internacional, y de a poco también en nuestro país. Aún no existe una "cultura" de la notificación establecida entre los profesionales de la salud y/o los usuarios, por lo que es necesario continuar con la promoción, información y educación sobre este tema.

Desarrollar un adecuado sistema de notificación y registro de eventos adversos por vacunas permite conocer más sobre este problema muy poco frecuente pero aún poco caracterizado en Uruguay.

Este es el octavo informe anual de las notificaciones de ESAVI recibidas al Sistema.

2. Análisis de las notificaciones espontáneas de ESAVI

1. Características generales de las notificaciones recibidas.

En 2017 se recibieron 76 notificaciones que se produjeron en 63 individuos, con un promedio de 1,2 ESAVI por persona.

En el año 2017 se distribuyeron 2.123.806 dosis de vacunas incluidas en el Programa Nacional de Vacunaciones, lo que determina una frecuencia de ESAVI por vacuna distribuida de 35.8 ESAVI por millón de dosis de vacuna distribuidas.

La media de edad de los notificados fue 14.4 años, con una mediana de 1,5 años (rango de 6 días a 87 años).

No se notificaron comorbilidades en 31 personas. En el resto, la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad renal crónica bajo tratamiento dialítico, dado que se registró un error programático

(administración de dosis doble de vacuna antigripal) en once pacientes de un centro de diálisis. Ninguno de estos pacientes tuvo reacciones adversas a la vacunación.

2. Vacunas reportadas en los ESAVI

Las notificaciones hicieron referencia a 15 vacunas. El total de actos vacunales implicados fue de 114. Las vacunas más frecuentemente implicadas con ESAVI fueron: pentavalente (n=21), antigripal (n=21), antineumocócica 13 valente (n=18) y VPI (n=16). Como única vacuna implicada, las más frecuentes fueron antigripal (n=19), pentavalente (n=5) y antineumocócica 23 valente (n=2). (Tabla 1)

Tabla 1. Vacunas notificadas en los ESAVI reportados, 2017

Tipo de vacuna	Única vacuna (n)	Como vacuna asociada (n)	Total
Pentavalente	5	16	21
Gripe	19	2	21
Antineumocócica 13V	0	18	18
VPI	0	16	16
SRP	2	11	13
Varicela	2	11	13
Antineumocócica 23V	2	0	2

BCG	2	0	2
Hepatitis B	1	0	1
VPH	2	0	2
dpaT	0	1	1
DPT	0	1	1
Antimeningocócica ACYW	1	0	1
Rotavirus	1	0	1
Hepatitis A	0	1	1
Total	37	77	114

3. Tipo e imputabilidad de los ESAVI

Treinta y cinco eventos fueron catalogados como relacionados con la vacunación, 17 correspondieron a errores programáticos, 16 fueron no concluyentes y 8 coincidentes. (Tabla 2)

De los ESAVI relacionados a la vacunación (n=35) en los que existió una única vacuna implicada (n=19) se destacan tres casos de convulsiones por vacuna antigripal, dos de llanto persistente por vacuna pentavalente y dos de hipotonía hiporrespuesta también por vacuna pentavalente (Tabla 3). De los 17 errores programáticos en 2 determinaron signos clínicos (reacción local y fiebre por vacuna antineumocócica 23 valente), los otros 15 no presentaron consecuencias clínicas. Las causas fueron: errores de dosis (13 casos: 1 con vacuna BCG, 11 con vacuna antigripal (11), 1 con vacuna pentavalente y 1 con vacuna antipoliomielítica; error de indicación en 2 casos (vacunación con varicela y SRP en un niño con contraindicación para recibirlas, que no tuvo ninguna complicación y administración de vacuna antineumocócica 23 valente con un intervalo de 1 año, este paciente tuvo la reacción local y fiebre mencionadas previamente).

Tabla 2. Tipo de ESAVI según imputabilidad, 2017

ESAVI reportado	Coincidente	No concluyente	Relacionado	Error programático	Total
Adenopatía axilar	0	0	1	0	1
BCGitis	0	0	1	0	1
Cefalea	0	1	0	0	1
Celulitis	0	0	3	0	3
Convulsión	0	0	7	0	7
Diarrea	0	0	1	0	1
EAHL*	0	2	0	0	2
Edema MMSS y MMII	0	1	0	0	1
Error programático	0	0	0	15	15
Estado de mal convulsivo	1	0	0	0	1
Exantema	0	2	0	0	2
Fiebre	1	2	5	1	9
Fontanela bombé	0	1	0	0	1
HHR**	0	0	3	0	3
Lesiones en piel	1	0	0	0	1
Llanto persistente	0	0	3	0	3
Mialgias	0	1	0	0	1
Miositis	0	1	0	0	1
Paresia de miembros	1	0	0	0	1



**Ministerio
de SALUD**

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones

Parotiditis	1	0	2	0	3
Petequias	0	1	0	0	1
Reacción alérgica	0	0	6	0	5
Reacción local	0	0	2	1	3
Rinitis	1	1	0	0	2
SGB***	0	1	0	0	1
Síncope vasovagal	0	0	1	0	1
SUH****	0	1	0	0	1
Taquicardia sinusal	0	1	0	0	1
Tos	1	0	0	0	1
Varicela	1	0	0	0	1
Total	8	16	35	17	76

*Edema agudo hemorrágico del lactante; **Hipotonía-hiporrespuesta; ***Síndrome de Guillain-Barré, **** Síndrome urémico hemolítico.

Tabla 3. ESAVI relacionados en los que estuvo implicada una sola vacuna, 2017.

Vacuna	ESAVI relacionado	n
BCG	BCGitis	1
Gripe	Convulsión	3
	Fiebre	1
	Reacción alérgica	1
Hepatitis B	Reacción local	1
	Adenopatía axilar	1
Antimeningocócica ACYW	Reacción local	1
Antineumocócica 23V	Celulitis	1

Pentavalente	Llanto persistente	2
	HHR**	2
	Celulitis	1
Rotavirus	Diarrea	1
SRP	Parotiditis	1
Varicela	Reacción alérgica	1
VPH	Síncope vasovagal	1
Total ESAVI		19

**Hipotonía-hiporrespuesta

4. Severidad de los ESAVI

Treinta de las 76 notificaciones de ESAVI fueron catalogados como graves (39%), 29 por requerir hospitalización y uno por haber prolongado una internación. Del total de ESAVI graves, 18 se catalogaron como relacionados con la vacunación.

Los 18 casos graves vinculados a la vacunación se catalogaron de esta forma porque requirieron internación o la prolongaron, y se describen a continuación:

- 7 convulsiones y 4 casos de fiebre (en todos los casos la fiebre acompañaba la a convulsión): 3 por vacuna antigripal (uno con fiebre); 2 por la asociación pentavalente, VPI, antineumocócica 13 valente (uno con fiebre) y 2 por la asociación pentavalente, VPI, antineumocócica 13 valente, SRP y varicela (ambos con fiebre)
- 3 celulitis: 1 por la administración de pentavalente; otra por vacuna pentavalente, VPI y hepatitis A, y una por vacuna antineumocócica 23 valente.
- 3 casos de hipotonía hiporrespuesta vinculados a vacuna pentavalente, probablemente al componente pertussis.
- 1 BCGitis.

No hubo ningún caso grave relacionado a la vacunación por fallecimiento.

5. Evolución de ESAVI graves, gestión de riesgo, análisis con Comité Asesor/expertos.

Todos los casos graves se siguieron vía telefónica, sea con el médico tratante o con el paciente o sus familiares. Se realizaron recomendaciones específicas cuando correspondía, según las recomendaciones vigentes. Se consultó cuando fue necesario a los expertos del Comité Nacional Asesor de Vacunaciones (CNAV).

3. Análisis de las notificaciones obligatorias de PFA

Durante 2017 se notificaron 3 casos de PFA en menores de 15 años y en todos se descartó (clínica y paraclínicamente) la probabilidad de corresponder a una poliomielitis asociada a la vacunación.

4. Actividades de vigilancia activa

Se continuó con el desarrollo de actividades de farmacovigilancia activa de ESAVI en el hospital centinela (CHPR) y se está en proceso de publicación de un trabajo realizado en el CHPR en conjunto con el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, sobre convulsiones y componente pertussis de vacuna pentavalente.

Se publicó el trabajo "*Seguimiento de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) graves notificados al Ministerio de Salud Pública entre 2010 y 2014*" en la Revista Médica del Uruguay (Rev Méd Urug 2017; 33(1):47-58)

En conjunto con la Organización Panamericana de la Salud, Uruguay junto con otros países participó en los siguientes trabajos:

Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination (Vaccine. 2017 May 27. pii: S0264-410X(17)30620-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.012)

Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: A hospital-based multi-country network (Vaccine. 2017 Aug 10. pii: S0264-410X(17)30561-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.069)

Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative (Vaccine. 2017 Aug 2. pii: S0264-410X(17)31011-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.085)