

**Informe del Sistema Notificación de Efectos adversos
supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Año
2018.**

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 2018 (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 morbimortalidad 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 y usuarios, 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 noveno informe anual de las notificaciones de ESAVI recibidos al Sistema.

2. Análisis de las notificaciones espontáneas de ESAVI

2.1. Características generales de las notificaciones recibidas.

En 2018 se recibieron 194 notificaciones de ESAVI que se produjeron en 150 individuos, con un promedio de 1,3 ESAVI por persona. El número de actos vacunales implicados en estos ESAVI fue de 223.

En el año 2018 se distribuyeron 2.124.992 dosis de vacunas incluidas en el Programa Nacional de Vacunaciones, lo que determina una frecuencia de ESAVI por vacuna distribuida de 91.3 ESAVI por millón de dosis de vacuna distribuidas¹.

La media de edad de los notificados fue 17 años, con una mediana de 3 años (rango de 1 día a 89 años).

¹ El dato es aproximado dado que el denominador (dosis de vacunas distribuidas) no incluye aquellas comercializadas fuera del Programa Nacional de Vacunaciones, por lo que la tasa puede estar levemente sobreestimada. Durante 2018 12 de los ESAVI notificados correspondieron a vacunas no incluidas en el PNV, por lo que la tasa sin estos eventos sería de 85.64 por millón de dosis distribuidas.

En 107 de los 150 individuos se contaba con información sobre comorbilidades. De éstos, la mayoría no tenían antecedentes patológicos a destacar (n=69). En el resto, la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad alérgica (n=15)

1.1. Vacunas reportadas en los ESAVI

Las notificaciones hicieron referencia a 18 vacunas (total de 223 actos vacunales). Las vacunas más frecuentemente reportadas fueron: pentavalente (n=52), dT (difteria-Tétanos) (n=39), SRP (Sarampión-Rubéola-Paperas) (n=25), antineumocócica 13 valente (n=19) y VPI (Vacuna Polio Inactivada) (n=18). Cuando el ESAVI fue notificado exclusivamente por una única vacuna (n=114), las más frecuentes fueron dT (n=39), pentavalente (n=30) y SRP (n=11). (Tabla 1)

Tabla 1. Vacunas notificadas en los ESAVI reportados, 2018

| Tipo de vacuna | Única vacuna (n) | Como vacuna asociada (n) | Total |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------|
| Pentavalente | 30 | 22 | 52 |
| dT | 39 | 0 | 39 |
| SRP | 11 | 14 | 25 |
| Antineumocócica 13V | 0 | 19 | 19 |
| VPI | 0 | 18 | 18 |
| Varicela | 2 | 13 | 15 |
| Gripe | 4 | 4 | 8 |
| DPT | 1 | 6 | 7 |

| | | | |
|------------------------|------------|------------|------------|
| VPH | 5 | 2 | 7 |
| Hepatitis A | 2 | 6 | 8 |
| Antimeningocócica B | 7 | 0 | 7 |
| Antineumocócica 23V | 3 | 2 | 5 |
| dpaT | 2 | 2 | 4 |
| Fiebre amarilla | 4 | 0 | 4 |
| Hepatitis B | 1 | 1 | 2 |
| BCG | 1 | 0 | 1 |
| Rotavirus | 1 | 0 | 1 |
| Antimeningocócica ACWY | 1 | 0 | 1 |
| Total | 114 | 109 | 223 |

dT: difteria-Tétanos; SRP: Sarampión-Rubéola-Paperas; VPI: Vacuna Polio Inactivada; DPT: Difteria-Pertussis-Tétanos; dpaT: difteria-pertussis acelular-Tétanos; BCG: Bacilo Calmette Guerin.

1.2. Tipo e imputabilidad de los ESAVI

De los 194 ESAVI notificados, 117 eventos fueron catalogados como relacionados con la vacunación, 42 correspondieron a errores programáticos, 28 fueron no concluyentes y 7 coincidentes. (Tabla 2)

De los ESAVI relacionados a la vacunación (n=117) en los que existió una única vacuna implicada (n=74) (Tabla 3) se destacan:

- 16 casos de Síndrome de Hipotonía Hiporrespuesta relacionados a vacuna pentavalente (probablemente asociado al componente

-
- pertussis)
 - 6 casos de convulsiones (con o sin fiebre) relacionados a vacuna pentavalente
 - 8 ESAVI por vacuna antimeningocócica B (todos leves y no graves)
 - 7 casos de parotiditis por vacuna SRP
 - 3 ESAVI por vacuna contra fiebre amarilla (todos leves y no graves)
 - 2 casos de Herpes Zoster por vacuna antivariçela (no graves)
 - 1 caso de invaginación intestinal por vacuna contra rotavirus, con buena evolución posterior.
 - 1 caso de Síndrome de Guillain Barré por vacuna antigripal, que persiste en tratamiento, con secuelas motoras.

Es destacable la notificación de casos de ESAVI con vacunas como fiebre amarilla o antimeningocócica B dado el aumento en su uso.

Sobre los Síndrome Hipotonía Hiporrespuesta, en el año 2018 se evidenció un aumento de los eventos notificados en relación a años anteriores, que determinó análisis y acciones particulares.

En total se recibieron 20 ESAVI por este motivo, de los cuales 16 constituyeron eventos claramente definidos como tales y relacionados con la vacunación.

Los 4 que no se pudieron catalogar como tales, que también se investigaron fueron: un episodio de cianosis con la vacuna de los 2 meses y un síndrome neurovegetativo con la vacuna de los 4 meses en la misma paciente (catalogados como relacionados); palidez en una lactante de 4 meses que había tenido un síndrome de hipotonía hiporrespuesta con la vacuna de los 2 meses (catalogado como relacionado); y un shock séptico de 6 meses (catalogado como no concluyente)

Del análisis realizado se desprendió que la tasa por millón de dosis distribuidas aumentó considerablemente con respecto al valor histórico (figura 1), sin superar lo esperado para este evento a nivel internacional y descrito en la literatura científica². A pesar de esto se notificó del problema a OPS y se solicitó para los futuros envíos de vacuna pentavalente cambio de marca, ante la eventual posibilidad de que pudiese ser un problema de mayor reactogenicidad de una marca sobre otra. Desde octubre de 2018 que se hizo el cambio no se recibieron más notificaciones de Síndrome de Hipotonía hiporrespuesta hasta el cierre del año.

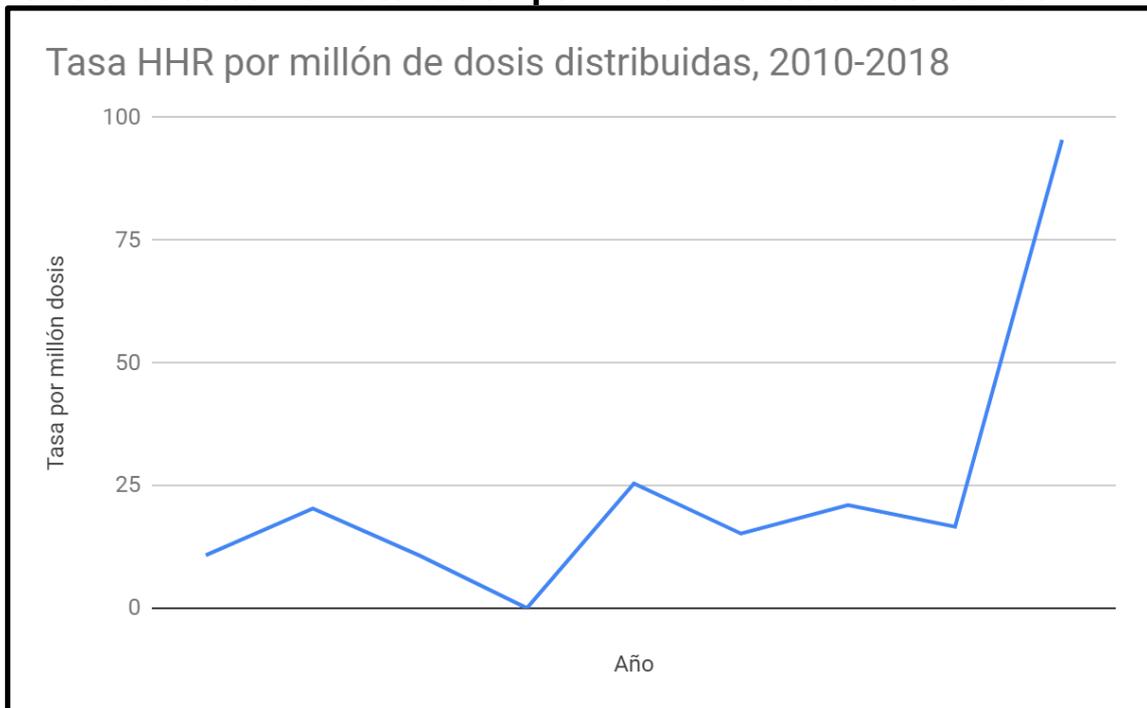
Dado que en 3 de los lactantes se registraron eventos con primera y segunda dosis de pentavalente, se decidió ampliar la recomendación con respecto a cómo proceder en estos casos. Esta recomendación quedó recogida en la Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales, actualizando y ampliando la previamente existente (disponible en:

² OMS/OPS, División de Vacunas e Inmunización. Vacunación Segura: Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización Washington D.C.; E.E.U.U. Abril, 2002. Disponible en: https://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/vacunacion_segura_S.pdf

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-de-vacunacion-en-situaciones-especiales>, página 141,)

También se comenzó un proyecto de investigación en conjunto con la Facultad de Medicina de la UdelaR para analizar estos eventos de 2010 a la fecha.

Figura 1. Tasa de Síndrome de Hipotonía Hiporrespuesta relacionados con la vacunación por millón de dosis distribuidas*.



*la tasa por millón de dosis citado a nivel internacional es 570/millón de dosis

Hubo 42 eventos catalogados como errores programáticos, la mayoría de ellos (36) sin ningún síntoma ni signo clínico. Treinta y tres de los 42 eventos ocurrieron en un mismo vacunatorio, en el cual se administró vacuna dT en lugar de antigripal (en 3 casos hubo síntomas asociados: fiebre y 2 reacciones locales). Tres errores se acompañaron de absceso de muslo. El resto de los errores fueron problemas de administración: dosis repetidas (3 casos), edad de administración (2 casos), autorización para vacunar en la escuela en campaña (1 caso). Todos tuvieron buena evolución. En todos los casos se tomaron medidas correctivas con el vacunatorio implicado

Tabla 2. Tipo de ESAVI según imputabilidad, 2018



**Ministerio
de SALUD**
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones

| ESAVI reportado | Coincidente | No concluyente | Relacionado | Error programático | Total |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------|
| Absceso muslo | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Adenopatía | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Anisocoria | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Aplasia medular | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Artralgias | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Cefalea | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Celulitis | 0 | 0 | 6 | 0 | 6 |
| Cianosis | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Convulsión | 0 | 3 | 13 | 0 | 16 |
| Diarrea | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Dishidrosis pustulosa | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Encefalitis | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Error programático | 0 | 0 | 0 | 36 | 36 |
| Exantema | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Fiebre | 2 | 5 | 25 | 1 | 33 |
| Herpes zoster | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Fontanela bombé | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hiperplaquetosis | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hipotonía | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| HHR | 0 | 0 | 16 | 0 | 16 |
| Invaginación intestinal | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Llanto | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Mareos | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Meningitis aséptica | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Neuritis óptica | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Palidez | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Parotiditis | 1 | 0 | 7 | 0 | 8 |



**Ministerio
de SALUD**

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones

| | | | | | |
|--------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|------------|
| Petequias | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Pubalgia | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Púrpura Schonlein Henoch | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| PTI | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Reacción alérgica | 0 | 2 | 9 | 0 | 11 |
| Reacción local | 0 | 0 | 22 | 2 | 24 |
| SGB | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| Síndrome neurovegetativo | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Shock séptico | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Vértigo | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Vómitos | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Total | 7 | 28 | 117 | 42 | 194 |

HHR: Hipotonía-hiporrespuesta; PTI: Púrpura Trombocitopénico Autoinmune; SGB: Síndrome de Guillain-Barré

Tabla 3. ESAVI relacionados en los que estuvo implicada una sola vacuna, 2018.

| Vacuna | ESAVI relacionado | n |
|---------------------|--------------------------|----------|
| Antimeningocócica B | Reacción local | 3 |
| | Fiebre | 3 |
| | Reacción alérgica | 1 |
| | Vómitos | 1 |
| dpaT | Cefalea | 1 |
| | Reacción local | 1 |
| | Adenopatías | 1 |



**Ministerio
de SALUD**

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad Inmunizaciones

| | | |
|-------------------------------|----------------------------|----|
| DPT | Fiebre | 1 |
| | Celulitis | 1 |
| dT | Reacción local | 6 |
| | Adenopatías | 1 |
| | Fiebre | 2 |
| Fiebre amarilla | Reacción alérgica | 1 |
| | Artralgias | 1 |
| | Fiebre | 1 |
| Antigripal | Síndrome neurovegetativo | 1 |
| | Síndrome de Guillain Barre | 1 |
| Hepatitis A | Reacción local | 1 |
| | Celulitis | 1 |
| Antineumocócica 23 valente | Reacción local | 2 |
| | Reacción alérgica | 1 |
| Pentavalente | HHR | 16 |
| | Convulsión | 6 |
| | Fiebre | 6 |
| | Reacción local | 5 |
| | Celulitis | 1 |
| Rotavirus | Invaginación intestinal | 1 |
| SRP | Parotiditis | 7 |

| | | |
|----------|---------------|---|
| | Celulitis | 1 |
| | Adenopatía | 1 |
| Varicela | Herpes Zoster | 2 |

dpaT: difteria-pertussis acelular-Tétanos; DPT: Difteria-Pertussis-Tétanos; dT: difteria-Tétanos; HHR: Hipotonía-Hiporrespuesta; SRP: Sarampión-Rubéola-Paperas.

2.2. Severidad de los ESAVI

Setenta y dos de las 194 notificaciones de ESAVI fueron catalogados como graves (37%), todas por requerir hospitalización. Del total de ESAVI graves, 49 se catalogaron como relacionados con la vacunación.

Los 49 casos graves vinculados a la vacunación se catalogaron de esta forma porque requirieron internación y se describen a continuación:

- 13 convulsiones, 11 con fiebre, 2 sin fiebre, en todos los casos catalogados como eventos de moderada entidad clínica y en los que estuvo implicada la vacuna pentavalente.
- 12 casos de fiebre, 11 asociados a las convulsiones como se mencionó en el ítem anterior y otro de los eventos de fiebre asociado a celulitis.
- 11 casos de Síndrome Hipotonía Hiporrespuesta, todos vinculados a vacuna pentavalente (componente pertussis) de moderada entidad clínica
- 1 Síndrome Neurovegetativo, catalogado clínicamente como severo, que ocurrió en una lactante de 4 meses (tenía como antecedente con las vacunas de los 2 meses un episodio de cianosis, catalogado como no grave). Ambos eventos fueron estudiados como parte de los eventos neurológicos por vacuna pentavalente descritos anteriormente. Esta paciente aún está en estudio y actualmente se plantea como de mecanismo alérgico.
- 1 episodio de palidez (de moderada entidad clínica) vinculado a la vacuna pentavalente que también se analizó con el grupo anterior.
- 1 episodio de llanto (de leve entidad clínica) vinculado a la vacuna pentavalente que también se analizó con el grupo anterior.
- 3 casos de celulitis, uno de ellos con fiebre. Las vacunas implicadas fueron: pentavalente, VPI, antineumocócica 13 valente en 1 caso; en otro antihepatitis A; y en el último (que cursó con fiebre) se

implicaron vacuna antineumocócica 23 valente, DPT, SRP y antivariçela.

- 2 reacciones locales, una vinculada a vacuna pentavalente y la otra a vacuna antineumocócica 23 valente, catalogadas clínicamente como leve y moderada respectivamente.
- 1 reacción alérgica, clínicamente severa, vinculada a vacunas SRP, antivariçela y antineumocócica 13 valente, con buena evolución al alta sanatorial.
- 1 caso de invaginación intestinal vinculado a vacuna antirotavirus, catalogado clínicamente como severo, con buena evolución posterior.
- 1 caso de adenopatía vinculado a vacuna SRP, catalogado clínicamente como leve.
- 1 caso de Púrpura Trombocitopénico Autoinmune, vinculado a vacunas SRP, antigripal y antineumocócica 13 valente. Tuvo buena evolución posterior.
- 1 caso de Síndrome de Guillain Barré vinculado a vacuna antigripal, catalogado como severo del punto de vista clínico, que tuvo buena evolución pero persiste en tratamiento de rehabilitación fisioterapéutica.

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

2.3. 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 2018 se notificaron 6 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.