



## **Informe del Sistema Notificación de Efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Año 2019.**

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 2019 (al 31 de diciembre) y el análisis de imputabilidad y severidad realizado. Este informe fue elaborado por integrantes de la Unidad de Inmunizaciones de la División Epidemiología y avalado por la Unidad de Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria 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 las vacunas del Programa Nacional de Vacunaciones (PNV) y promover el uso seguro y confiable de vacunas que se administran 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, utilizando, desde este año, como vía de comunicación el formulario disponible en el Sitio oficial de la República Oriental del Uruguay de trámites y servicios ([tramites.gub.uy](http://tramites.gub.uy)) o en el minisitio de Farmacovigilancia del MSP.

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 y no se incluye en este informe a menos que haya alguna notificación que lo amerite.

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 décimo 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 2019 se recibieron 341 ESAVI que se produjeron en 330 individuos, con un promedio de 1.03 ESAVI por persona. El número de actos vacunales implicados en estos ESAVI fue de 367.

El número de ESAVI se vió aumentado por el número de notificaciones de parotiditis reportadas al Departamento de Vigilancia en Salud (DEVISA). Dada la campaña de vacunación antisarampionosa con vacuna triple viral (sarampión-rubéola-papera, SRP) durante el año 2019, era esperable un aumento del número de ESAVI secundarios a la vacunación en adultos con SRP. Se estipuló, para establecer relación causal, que la latencia entre la vacunación y la aparición de los síntomas y/o signos fuera entre 5 y 30 días. Con este criterio, 202 de las notificaciones que llegaron a DEVISA como parotiditis salvajes fueron redireccionadas a la Unidad de Inmunizaciones por catalogarse como parotiditis postvacunales. Dado que la información recogida por DEVISA no condice con los solicitados en el formulario de ESAVI, es posible que a lo largo del informe, aparezcan campos como “sin dato” producto de esta migración de información y diversidad en los datos solicitados en cada una de las notificaciones. A fines epidemiológicos, lo importante es conocer el volumen de casos de parotiditis postvacunales (interpretadas todas como relacionadas a la vacunación por su nexo temporal) y su análisis en función de la tasa teórica esperada de este evento. Por tanto del total de las 341 notificaciones de ESAVI recibidas, 128 fueron por la vía tradicional (tramites.gub.uy) y 202 derivados desde DEVISA.



En el año 2019 se distribuyeron 2385527 dosis de vacunas incluidas en el PNV, lo que determina una frecuencia de ESAVI por vacuna distribuida de 1.43 ESAVI por 10000 dosis de vacuna distribuidas. En la tabla 1 se muestra la evolución de este dato entre 2010 y 2019.

**Tabla 1. Tasa de ESAVI por 10000 dosis distribuidas, Uruguay 2010-2019**

<b>Año</b>	<b>Dosis distribuidas</b>	<b>Tasa ESAVI por 10000 dosis distribuidas</b>
2010	2554281	0.24
2011	2380959	0.27
2012	2168533	0.27
2013	2065702	0.31
2014	2088250	0.34
2015	1934466	0.33
2016	2235548	0.21
2017	2123806	0.36
2018	2124992	0.91
2019	2385527	1.43
<b>PROMEDIO</b>	<b>2206206.4</b>	<b>0.36</b>

La media de edad de los notificados fue 37 años, con una mediana de 38 años (rango de 0 meses a 61 años)

Se dispone del dato de comorbilidades de 93 individuos (73% de los 128 notificados por la vía tradicional de notificación de ESAVI). De ellos, la mayoría no tenía ninguna comorbilidad (67%). Dentro de los que sí tenían alguna comorbilidad, la más frecuente fue la alergia (n=11). Las otras comorbilidades más frecuentes fueron: prematuridad (n=4), enfermedades autoinmunes (n=3) y en 13 otras comorbilidades.

## **2.2 Vacunas reportadas en los ESAVI**

Las notificaciones hicieron referencia a 18 vacunas (total de 367 actos vacunales). Las vacunas más frecuentemente reportadas fueron: SRP (n=75) y pentavalente (n=21). Cuando el ESAVI fue notificado exclusivamente por una única vacuna (n=103), las más frecuentes fueron SRP (n=64) y VPH (n=14). (Tabla 2)



**Tabla 2. Vacunas notificadas en los ESAVI reportados, Uruguay, 2019**

Tipo de vacuna	Única vacuna (n)	Como vacuna asociada (n)	Total
SRP	266	11	277
Pentavalente	9	12	21
VPH	14	0	14
VPI	0	12	12
Antineumocócica 13 valente	1	7	8
Varicela	1	7	8
DPT	3	5	8
Antigripal	1	2	4
Antineumocócica 23V	3	0	3
Hepatitis A	0	2	2
Rotavirus	2	0	2
BCG	2	0	2
Antimeningocócica ACWY	0	1	1
dT	1	0	1
Fiebre amarilla	1	0	1



dpaT	0	1	1
Hepatitis B	0	1	1
Rabia	1	1	1
<b>Total</b>	<b>305</b>	<b>62</b>	<b>367</b>

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

### 2.3 Tipo e imputabilidad de los ESAVI

De los 341 ESAVI notificados, 313 eventos fueron catalogados como relacionados con la vacunación (111 por vía tradicional y 202 derivados desde DEVISA), 18 correspondieron a errores programáticos (4 determinaron síntomas o signos: 2 celulitis, 1 erupción y una vacunación inadvertida durante el embarazo), 9 fueron no concluyentes y 1 coincidente. (Tabla 3)

**Tabla 3. Tipo de ESAVI según imputabilidad, 2019**

ESAVI	Coincidente	EP	No concluyente	Relacionado	Total
Adenopatía				1	1
Apnea			1	1	2
Ataxia			1		1
Celulitis		2		3	5
Convulsión			1	4	5



EP		14			14
Erupción		1		1	2
Erupción /sarampión				3	3
Fiebre			1	11	12
HHR				3	3
Hipertonía				1	1
Invaginación intestinal				1	1
Mareo				3	3
Meningitis aséptica				2	2
Miastenia gravis			1		1
Neuritis óptica				1	1
Orquiepididimitis				1	1
Parálisis facial				1	1
Parotiditis			1	251	252
Petequias /llanto por dolor				1	1
PTI				1	1
Reacción alérgica			3	13	16



Reacción local				5	5
Síncope	1			5	6
Vacunación inadvertida embarazo		1			1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>313</b>	<b>341</b>

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

De los ESAVI relacionados a la vacunación (n=313) (tabla 4) en los que existió una única vacuna implicada (n=287) se destacan los casos de parotiditis por vacuna SRP. Como era esperable en el marco de la campaña de vacunación antisarampionosa, el número de casos aumentó. En la Tabla 4 y figura 1 se muestra la evolución de los casos de parotiditis notificados de 2013 a 2019. En 2013 también hubo una campaña y se evidenció un aumento en el número de notificaciones, sobre todo en adultos, si bien la tasa en aquel entonces no aumentó tanto como en 2019. No obstante, en ninguno de los años analizados se estuvo por encima de la frecuencia esperada de casos de parotiditis postvacunal (frecuencia entre 1 y 3%) Los otros ESAVI por vacuna SRP ocurrieron en menor medida, hubo un caso de orquiepididimitis que sigue en control clínico, 4 casos de erupción o *rush* (3 en adultos, 1 en niños), un caso de PTI en un niño que tuvo buena evolución, 2 reacciones alérgicas en adultos y 2 casos de meningitis aséptica en adultos con buena evolución.

También entre los ESAVI vinculados a la vacunación se destacan los 7 ESAVI (3 mareos y 4 síncope) por vacuna VPH que ocurrieron en el marco de la campaña de vacunación en las escuelas, todos con excelente evolución.

Por último se evidenció una disminución en la notificación de casos de HHR por vacuna pentavalente, coincidente con el cambio de marca de vacuna que ocurrió en octubre de 2018 (ver informe ESAVI 2018) (figura 2)

**Tabla 4. ESAVI relacionados en los que estuvo implicada una sola vacuna y tasa por 10000 dosis distribuidas, 2019.**

Vacuna	ESAVI relacionado	Total ESAVI	Total vacuna	Tasa por 10000 dosis distribuidas
Antigripal	Síncope	1	1	0,01



Antineumocócica 23 valente	Fiebre	1	2	1
	Celulitis	1		
DPT	Celulitis	1	2	0.3
	Reacción local	1		
dT	Reacción local	1	1	0.03
Pentavalente	Apnea	1	6	0.4
	Celulitis	1		
	HHR	3		
	Hipertonía	1		
Rotavirus	Invaginación intestinal	1	1	SD*
SRP	Parotiditis	251	263	6.3
	Orquiepididimitis	1		
	Reacción alérgica	4		
	Erupción	4		
	Meningitis aséptica	2		
	PTI	1		



Varicela	Reacción alérgica	1	1	0.1
VPH	Adenopatía	1	10	2
	Mareo	3		
	Neuritis óptica	1		
	Reacción alérgica	1		
	Síncope	4		
<b>Total</b>			<b>287</b>	

DPT: Difteria-Pertussis-Tétanos; dT: difteria-Tétanos; HHR:Hipotonía-Hiporrespuesta; PTI: Púrpura Trombocitopénico Autoinmune; SRP: Sarampión-Rubéola-Paperas; VPH:Virus Papiloma Humano.

\*no es vacuna del PNV por lo tanto no hay dato de dosis distribuidas.

**Tabla 4. Número de ESAVI por vacuna SRP y tasa de parotiditis por 1000 dosis distribuidas, Uruguay, 2013 a 2019.**

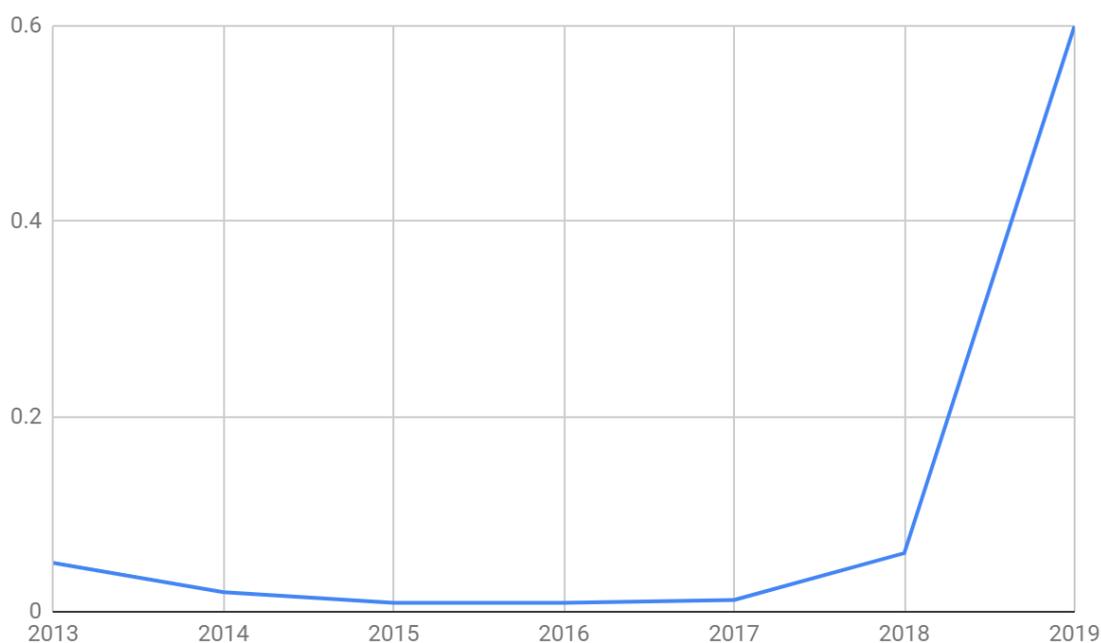
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Parotiditis posvacunal</b>	8	3	1	1	2	7	251
Tasa parotiditis /1000 dosis distribuidas	0.05	0.02	0.009	0.009	0.012	0.06	0.6*
<b>Orquiepididimitis</b>	1						1
<b>Sarampión/erupción posvacunal</b>							4
<b>PTI</b>		1				1	1
<b>Reacción alérgica</b>							2
<b>Meningitis aséptica</b>							2

SRP: Sarampión Rubéola Paperas; PTI: Púrpura Trombocitopénico Autoinmune

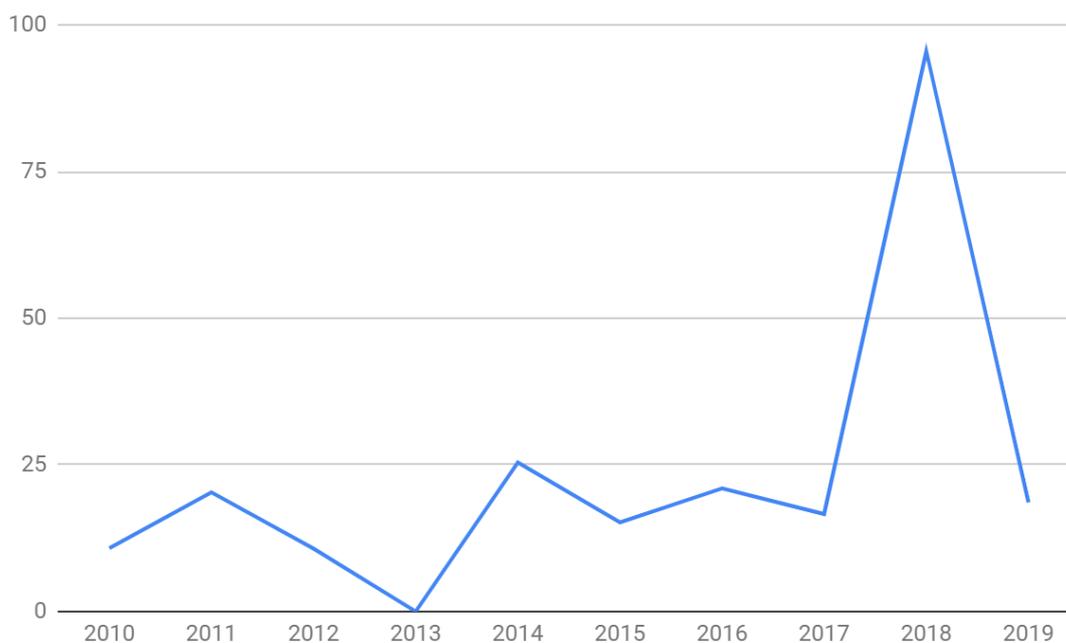
\* Analizando exclusivamente dosis administradas (n=182176) en mayores de 16 años se evidencia una tasa de parotiditis de 1.3/10000



**Figura 1. Tasa de parotiditis por 1000 dosis administradas, 2013 a 2019 (tasa esperada 30/1000)**



**Figura 2. 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



## 2.4 Severidad de los ESAVI

Treinta y dos de las 341 notificaciones de ESAVI fueron catalogados como graves (9.4%)

Del total de ESAVI graves, 26 se catalogaron como relacionados con la vacunación. La gravedad estuvo dada por requerir hospitalización (2 casos se interpretaron además como amenaza a la vida: un caso de alergia y otro de apnea) y un caso por potencial secuela (orquiepididimitis aún en estudio)

Todos los casos tuvieron buena evolución clínica.

Los casos fueron:

- Un paciente vacunado con SRP que tuvo orquiepididimitis (y parotiditis), que sigue en valoración clínica y paraclínica.
- Cuatro casos de celulitis: uno por vacuna SRP, uno por vacuna antineumocócica 23 valente que se acompañó de fiebre y otro por vacuna DPT, uno por vacuna pentavalente
- Un error programático por administración de vacuna BCG a un niño menor de 2500 grs. que tuvo una excelente evolución.
- Un caso de apnea, uno de hipertensión y 3 por HHR por vacuna pentavalente, todos con buena evolución. En todos los casos excepto una de las HHR se continuó con el esquema habitual de vacunación para la edad.
- Cuatro casos de convulsión por vacuna pentavalente (todos acompañados por fiebre, si bien este síntoma pudo haber sido desencadenado por alguna de las otras vacunas que recibió) Todos tuvieron buena evolución posterior.
- Un caso de invaginación intestinal por vacuna contra rotavirus con buena evolución.
- Un caso de reacción alérgica (anafiláctica) a vacuna SRP, en un paciente con alergia alimentaria al huevo. Tuvo buena evolución tras la vacunación. Se hicieron recomendaciones sobre futuras dosis.
- Dos adultos que tras la vacunación con vacuna SRP tuvieron meningitis aséptica. Ambos presentaron buena evolución.
- Un caso de PTI por vacuna SRP con buena evolución posterior.
- Un caso de neuritis óptica por vacuna VPH, que tuvo buena respuesta al tratamiento glucocorticoideo y excelente evolución posterior.

No hubo ningún caso grave a la vacunación por fallecimiento.

## 2.5 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).

En todos los casos de errores programáticos se habló con los vacunadores para recordar los procedimientos, evaluar en conjunto el error y aprender del mismo.



### **3. Análisis de las notificaciones obligatorias de PFA**

Durante 2019 se notificaron 8 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 publicó en la Revista Chilena de Infectología el trabajo “Vigilancia activa de convulsiones febriles vinculadas a vacuna pentavalente en un hospital centinela en Uruguay”. Enlace: <http://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/418/303>

Se finalizó el proyecto de investigación para evaluar los casos de HHR con postgrados de Pediatría y Medicina Preventiva y Social, en proceso de publicación.