

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

Año 2020.

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 2020 (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 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 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 2019 como vía de comunicación el formulario disponible en el sitio oficial del país para trámites y servicios (tramites.gub.uy) o a través del sistema de *reporting* del Uppsala Monitoring Centre (UMC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se utiliza en Farmacovigilancia también para la notificación de reacciones adversas por medicamentos.

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) de la División Epidemiología del MSP. 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 undécimo 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 2020 se recibieron 139 notificaciones de ESAVI que se produjeron en 106 individuos, con un promedio de 1.3 ESAVI por persona. El número de actos vacunales implicados en estos ESAVI fue de 163.

En el año 2020 se distribuyeron 2244065 dosis de vacunas incluidas en el PNV, lo que determina una frecuencia de ESAVI por vacuna distribuida de 0,62 ESAVI por 10000 dosis de vacunas distribuidas¹. En la tabla 1 se muestra la evolución de este dato entre 2010 y 2020.

Tabla 1. Tasa de ESAVI por 10000 dosis distribuidas, Uruguay 2010-2020

Año	Dosis distribuidas	Tasa ESAVI por 10000 dosis distribuidas
2010	2554281	0.24
2011	2380959	0.27

¹ El dato es aproximado dado que el denominador (dosis de vacunas distribuidas) no incluye aquellas comercializadas fuera del PNV, por lo que la tasa puede estar levemente sobreestimada. Durante 2020, de los ESAVI notificados 10 correspondieron a vacunas no incluidas en el PNV, por lo que la tasa sin estos eventos sería de 0,57 por 10000 dosis distribuidas.

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
2020	2244065	0.62
PROMEDIO	2209648	0.48

La media de edad de los notificados fue 16 años, con una mediana de 1 año (rango de 0 meses a 75 años).

Se dispone del dato de comorbilidades de 97 individuos. De ellos, la mayoría no tenía ninguna comorbilidad (n= 62, 64%). Dentro de los que sí tenían alguna comorbilidad la más frecuente fue la alergia (n=23) y el resto a una miscelánea de motivos.

1.1. Vacunas reportadas en los ESAVI

Las notificaciones hicieron referencia a 15 vacunas (total de 163 actos vacunales). Las vacunas más frecuentemente reportadas fueron: pentavalente (n=32), sarampión-rubéola-paperas (SRP) (n=24), difteria-pertussis-tétanos (DPT) (n=18), vacuna polio inactivada (VPI) (n=18). Cuando el ESAVI fue notificado exclusivamente por una única vacuna (n=70), las más frecuentes fueron SRP (n=14), antigripal (n=13), DPT (n=11) y pentavalente (n=11). (Tabla 1)

Tabla 1. Vacunas notificadas como únicas vacunas en los ESAVI reportados, Uruguay, 2020

Tipo de vacuna	Única vacuna (n)
SRP	14
Antigripal	13
Pentavalente	11

DPT	11
BCG	6
Antineumocócica 23V	4
Rotavirus	3
VPH	2
Antineumocócica 13 valente	2
Antimeningocócica B	2
dT	1
dpaT	1
Total	70

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

1.2. Tipo e imputabilidad de los ESAVI

De los ESAVI notificados, 100 eventos fueron catalogados como relacionados con la vacunación (72%), 20 correspondieron a errores programáticos (1 determinó clínicamente una reacción local), 19 fueron no concluyentes y no hubo ESAVI coincidentes. (Tabla 2)

De los ESAVI relacionados a la vacunación (n=100) en los que existió una única vacuna implicada (n=66) (Tabla 3) se destacan las parotiditis por SRP en adultos y los ESAVI por vacuna antigripal, probablemente vinculado al aumento del número de vacunados en la campaña 2020 con respecto a otros años.

Tabla 2. Tipo de ESAVI según imputabilidad, Uruguay, 2020.

ESAVI	EP	No concluyente	Relacionado	Total
-------	----	----------------	-------------	-------

Absceso	0	0	1	1
Astenia	0	0	1	1
Becegeitis	0	0	3	3
Cefalea	0	0	1	1
Celulitis	0	0	8	8
Convulsión	0	2	12	14
Disparexia facial	0	1	0	1
EP	19	0	0	19*
ELA	0	1	0	1
Erupción, exantema	0	2	0	2
Episodio paroxístico	0	0	2	2
Fiebre	0	2	22	24
Gastroenterocolitis con y sin sangre	0	1	3	4
HHR	0	0	6	6
Hipotermia	0	1	0	1
Hipertensión arterial	0	1	0	1
Lipotimia	0	0	2	2
Llanto persistente	0	0	1	1
Mialgias	0	0	1	1

Meningitis aséptica	0	1	0	1
Parálisis facial	0	2	0	1
Parotiditis	0	0	11	11
PTI	0	0	2	2
Púrpura Schonlein Henoch	0	1	0	1
Síndrome Kawasaki	0	1	0	1
Síndrome piel escaldada	0	1	0	1
Trombocitopenia	0	1	0	1
Reacción alérgica	0	0	6	6
Reacción local	1*	0	18	19
Vómitos	0	1	0	1
Total	20	19	100	139

EP: error programático; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; HHR: Hipotonía-hiporrespuesta; PTI: Púrpura Trombocitopénico Autoinmune.

*de los 20 EP, 19 no tuvieron expresión clínica y uno fue una reacción local

Tabla 3. ESAVI relacionados en los que estuvo implicada una sola vacuna y tasa por 10000 dosis distribuidas, Uruguay, 2020.

Vacuna	ESAVI relacionado	Total ESAVI	Total ESAVI por 10000 dosis distribuidas de cada vacuna
Antigripal	Fiebre	3	0.1
	Reacción local	2	0.08

	Error programático	2	0.08
	Celulitis	1	0.04
	Mialgias	1	0.04
	Cefalea	1	0.04
	Convulsión	1	0.04
Antimeningocócica B*	Fiebre	1	NA
	Convulsión	1	NA
	Error programático	1	NA
Antineumocócica 13 valente	Reacción alérgica	1	0.08
	Reacción local	1	0.08
Antineumocócica 23 valente	Reacción local	2	0.64
	Fiebre	1	0.32
	Error programático	1	0.32
BCG	Becegeitis	3	0.13
	Error programático	2	0.08

	Reacción local	1	0.04
DPT	Reacción local	4	0.8
	Reacción alérgica	2	0.4
	Convulsiones	2	0.4
	Celulitis	1	0.2
	HHR	1	0.2
	Episodio paroxístico neurológico	1	0.2
dpaT	Lipotimia	1	0.15
Pentavalente	HHR	5	0.33
	Reacción local	4	0.27
	Fiebre	2	0.14
Rotavirus*	Gastroenteritis con o sin diarrea	2	NA
	Fiebre	1	NA
SRP	Parotiditis	11	0.87
	PTI	1	0.08
VPH	Reacción alérgica	1	0.22
	Lipotimia	1	0.22
Total		66	

BCG: Bacilo Calmette Guerin; VPH: Virus Papiloma Virus; DPT: Difteria-Pertussis-Tétanos; dT: difteria-Tétanos; dpaT: difteria-pertussis acelular-Tétanos; SRP: Sarampión Rubéola Paperas; HHR: Hipotonía-Hiporrespuesta; PTI: Púrpura Trombocitopénico Autoinmune; NA: no aplica.

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

2.2. Severidad de los ESAVI

Cincuenta y una de las notificaciones de ESAVI fueron catalogados como graves (37%) Del total de ESAVI graves, 40 se catalogaron como relacionados con la vacunación. La gravedad estuvo dada por requerir hospitalización (100% de los ESAVI graves relacionados fueron por este motivo). Todos estos tuvieron buena evolución clínica.

Los casos fueron:

Diez convulsiones: 8 con fiebre (donde se implicaron más de una vacuna administrada al mismo tiempo por lo que no es posible establecer exactamente la relación causal si bien pentavalente siempre fue una de las concomitantes, y 2 en los que se identificó una sola vacuna: antimeningocócica B y pentavalente) y 2 eventos de convulsión sin fiebre (1 por vacuna antigripal y 1 por vacuna DPT);

Cinco casos de reacciones locales infecciosas (absceso o celulitis, en los que, dado que no se identifica vacuna administrada en cada brazo, no es posible determinar una vacuna casual única, las implicadas posiblemente fueron: pentavalente, antineumocócica 13 valente, varicela, DPT y SRP), uno de los casos fue con fiebre;

Cuatro episodios de hipotonía hiporrespuesta (HHR): 3 vinculados a pentavalente y otro a DPT;

Tres eventos de reacciones alérgicas: uno por vacuna antineumocócica 13 valente administrada a una persona de 43 años con antecedentes de alergia y 2 por vacuna DPT;

Dos eventos de gastroenterocolitis por vacuna contra rotavirus: uno con deposiciones sanguinolentas y fiebre, y el otro solo gastroenterocolitis;

Dos episodios de fiebre, por varias vacunas al mismo tiempo (pentavalente, VPI, antineumocócica 13 valente);

Dos episodios de púrpura trombocitopénico inmune (PTI): uno donde se implicó a las vacunas SRP y varicela y otro solo a SRP;

Una reacción local por vacuna contra el bacilo Calmette Guerin (BCG); y

Una parotiditis por SRP.

No hubo ningún caso grave 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).

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 2020 no se notificaron casos de PFA en menores de 15 años.

4. Actividades de mejora continua

Como se mencionó previamente, el acceso al formulario de notificación de ESAVI se realizó a través del Portal de trámites del Estado Uruguayo (tramites.gub.uy) y por segunda vez la realización del informe anual se hizo en base a la información que se extrajo de la base de datos generada a partir del sistema de notificación.

Se sigue trabajando con el UMC de la OMS para optimizar el envío anual de los ESAVI directamente desde el sistema de notificación actual y la base de datos que ésta genera, a la base de datos de la OMS. En esta tarea está colaborando el Área de Gobierno Electrónico del MSP.

Se publicó la "Guía para la vacunación en situaciones de alergia" y está disponible en la página de internet del MSP: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/alergia%20en%20formato%202020%201.pdf>

Se publicó el estudio "Caracterización de la hipotonía - hiporrespuesta post vacuna pentavalente y tamizaje del neurodesarrollo en niños bajo 6 años de edad, 2013 - 2018, Uruguay. Rev Chilena Infectol 2021;38 (2): 218-223

6. Actividades planificadas para 2021

Se planea continuar la mejora del flujo de información y consulta con la Unidad de Farmacovigilancia del MSP y con los expertos de la CNAV para los ESAVI graves o de difícil interpretación y análisis.

Realizar un manual específico de ESAVI y finalizar el protocolo de trabajo para el sistema de notificación y para la realización del informe anual. Desde el año 2021 se trabajará directamente utilizando la base *Vigiflow* del UMC para la notificación y almacenaje de los ESAVI.

Se pretende sumar trabajos de farmacovigilancia activa según el análisis de los datos de la farmacovigilancia espontánea y otras situaciones de relevancia epidemiológica nacional. También continuar el análisis de los casos de neuritis óptica vinculada a vacuna contra VPH. Se conformó un grupo de trabajo para plantear el tema, continuar caracterizando el problema y determinar una línea de base de la enfermedad en el país.

Se pretende realizar más actividades de difusión y promoción de las recomendaciones para vacunación segura entre los profesionales de la salud y errores programáticos entre los vacunadores.