

Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización en hijos de madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana

Dres. Virginia González¹, Stella Gutiérrez², Jorge Quian³

Resumen

Introducción: las vacunas son una de las intervenciones sanitarias más importantes y difundidas. La monitorización de su seguridad a través del registro de eventos adversos es imprescindible. Los hijos de madre infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), expuestos, infectados o serorrevertidos son un grupo particular de individuos dentro del esquema de inmunización. El objetivo del presente estudio fue describir la frecuencia de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) en los hijos de madres infectadas con VIH.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal entre el 1º de setiembre de 2008 y el 28 de febrero de 2011 en el Centro Nacional de Referencia Obstétrico-Pediatría VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell con los pacientes allí controlados (infectados y no infectados) que requerían vacunación en sus controles. Se registró el porcentaje y tipo de eventos producidos.

Resultados: de 189 pacientes, 110 (58%) entregaron el formulario con un total de 157 registros. La mediana de edad fue de 2 meses (rango de 2 meses a 17 años). El 63% era menor de 6 meses. De los 110 niños, 34 eran infectados y 76 no infectados. Se registraron eventos adversos en 49 (44,5%) pacientes. Hubo 108 eventos leves y 23 graves. El porcentaje de ESAVI en ambos grupos fue similar ($p > 0,05$). No se registraron hospitalizaciones ni eventos difíciles de catalogar como relacionados a vacunación.

Conclusiones: las vacunas administradas en ese período fueron seguras con similares ESAVI en ambos grupos de pacientes. Continuar vigilando la aparición de ESAVI y comparar los resultados año a año será importante para actualizar recomendaciones y garantizar la seguridad de los pacientes y sus cuidadores.

Palabras clave: VACUNACIÓN - efectos adversos
INMUNIZACIÓN - efectos adversos
INFECCIONES POR VIH
NIÑOS

1. Asistente de Clínica Pediátrica. Pediatra del Centro Nacional de Referencia Obstétrico Pediátrico VIH-SIDA.
2. Profesora Agregada de Pediatría. Co-Directora del Centro Nacional de Referencia Obstétrico Pediátrico VIH-SIDA.
3. Profesor Agregado de Pediatría. Director del Centro Nacional de Referencia Obstétrico Pediátrico VIH-SIDA.
Fecha recibido: 13 de diciembre de 2011.
Fecha aprobado: 2 de abril de 2013.

Summary

Introduction: vaccines are one of the most important and widespread health interventions. Monitoring safety through the registration of adverse events is essential. The children's mother infected with the human immunodeficiency (HIV) virus, exposed, infected or seroreverted are a particular group of individuals within the framework of immunization. The objective of the present study was to describe the frequency of adverse events related to vaccination and immunization (VAERS) in children of mothers infected with HIV.

Methodology: a descriptive study was conducted, crosscut between September 1, 2008 and February 28, 2011 at the Pereira Rossell National AIDS Reference Obstetric-Pediatric Center with patients there controlled (infected and non-infected) requiring vaccination in their controls. The percentage and type of events produced were recorded.

Results: 189 Patients, 110 (58%) delivered a total of 157 records form. The median age was 2 months (range from 2 months to 17 years), 63% was less than 6 months. Of the 110 children, 34 were infected and non-infected 76. Adverse events were recorded in 49 (44.5%) patients. There were 108 mild events and serious 23. The percentage of VAERS in both groups was similar ($p > 0.05$). There were no hospitalizations or events difficult to categorize as related to vaccination.

Conclusions: vaccines administered in that period were safe with similar VAERS in both groups of patients. Continue to monitor the emergence of VAERS and compare the results every year will be important to update recommendations and ensure the safety of the patients and their caregivers.

Key words: VACCINATION - adverse effects
IMMUNIZATION - adverse effects
HIV INFECTION
CHILDREN

Introducción

Las vacunas son una de las intervenciones sanitarias más importantes y difundidas ⁽¹⁾.

Sin embargo, al igual que ocurre con los medicamentos, su utilización puede ir acompañada de reacciones adversas. Esos eventos clínicos que suceden luego de la administración de vacunas y que son supuestamente relacionados con ellas se conocen como eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) ⁽²⁾.

La Organización Mundial de la Salud se ocupa, a través de un Comité Asesor Internacional, de detectar y dar respuesta temprana a los problemas de seguridad de las vacunas sobre todo poscomercialización ⁽³⁾.

La información cuantitativa y cualitativa sobre eventos adversos tanto en nuestro país como a nivel internacional es obtenida de reportes espontáneos, estudios focalizados sobre una vacuna específica o por programas epidemiológicos de vigilancia. Esta información suele ser escasa en los sistemas de vigilancia ya que se trata de sistemas pasivos donde el subregistro es muy importante. La tasa de eventos adversos puede variar según la forma en que se registren. Por otro lado, los estudios focalizados analizan seguridad e inmunogenicidad de una determinada vacuna pero no del grupo de vacunas que en la práctica recibe el niño en su esquema vacunal.

La mayoría de los países presentan mecanismos para denunciar los ESAVI ⁽⁴⁻⁶⁾.

En Uruguay existe un sistema de notificación de ESAVI coordinado por la unidad de Inmunizaciones del Ministerio de Salud Pública, donde se deben denunciar estas reacciones a través de un formulario predeterminado ⁽⁷⁾. Una vez denunciados estos eventos, los mismos se clasifican en eventos relacionados con la vacunación o no relacionados con la misma.

Como la existencia de enfermedades prevenibles por vacunas ha disminuido, el monitoreo de ESAVI relacionados a ellas se vuelve cada vez más importante ⁽⁸⁾.

En los últimos años ha aumentado la cantidad de individuos que presentan alguna inmunodeficiencia, entre ellas los que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En la elaboración de las recomendaciones para la vacunación de individuos infectados con el VIH, se toman en cuenta los riesgos de la vacunación, los riesgos de la exposición a la enfermedad y los riesgos de las complicaciones ^(9,10).

En el Centro Nacional Obstétrico-Pediátrico VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell se controlan los hijos de mujeres infectadas con el VIH desde el nacimiento hasta que se comprueba que no es-

tán infectados. En caso de infección se hace el seguimiento y tratamiento hasta los 18 años.

Durante el seguimiento, las recomendaciones para la inmunización difieren de las habituales. Las diferencias son las siguientes:

- Vacuna BCG (Bacilo Calmette Guérin): no se aplica al nacer. Se administra al descartarse la infección ⁽¹¹⁾.
- Vacuna triple viral y antivariela. Se indica en niños infectados cuando los linfocitos CD4 son mayores o iguales al 15%. Se reitera una segunda dosis de vacuna antivariela en los niños infectados que no cursaron la enfermedad.
- Vacuna antineumocócica 23 Valente a los mayores de 2 años.

El resto del esquema es similar al niño no infectado agregando anualmente la vacuna antigripal ⁽¹²⁾.

La vacunación del hijo de una mujer infectada con VIH propone varios desafíos. En primer término, si el niño no es infectado, es necesario vacunarlos en tiempos adecuados para evitarle enfermedades prevenibles, ya que no solamente puede tener él la enfermedad sino transmitírsela a su madre o su padre inmunodeprimido. A su vez vacunas como la antipoliomielítica atenuada, puede ser eliminada por las heces y provocar polio vacunal en las personas inmunosuprimidas.

En esta población adquiere importancia fundamental el concepto de vacunación global: del niño, de los convivientes y, como siempre ocurre, del personal de salud.

El riesgo de tener una complicación grave tras padecer una enfermedad infecciosa evitable por una vacuna, es al menos 1000 veces mayor que el de un ESAVI. Para disminuir los ESAVI se deben cumplir las técnicas y pautas de administración recomendadas para cada vacuna, valorar la edad y el estado previo de salud del receptor ⁽¹³⁾.

El objetivo del presente estudio fue describir por primera vez la frecuencia de ESAVI en los niños controlados, hijos de madres infectadas con VIH y comparar si los mismos son semejantes en niños infectados o expuestos al virus.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal entre el 1º de setiembre de 2008 y el 28 de febrero de 2011 en el Centro Nacional de Referencia Obstétrico-Pediátrico VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Los criterios de inclusión fueron todos los niños, hijos de madre infectada con VIH que concurrieron a controlarse y que requerían vacunación en el período de es-

tudio. El criterio de exclusión fue el analfabetismo de los padres o tutores.

Luego de finalizada la consulta pediátrica y si correspondía vacunación para el próximo control, el pediatra solicitaba consentimiento verbal a los padres o tutores para participar en el registro de eventos adversos posvacunación. Se entregaba entonces, al aceptar esta participación, una cartilla donde figuraban los eventos adversos posibles y la duración de los mismos para marcar luego de recibir la vacunación correspondiente. La cartilla era luego entregada al pediatra en el siguiente control quien verificaba los datos proporcionados por la familia durante la entrevista para asegurar la relación entre lo registrado por los cuidadores en la cartilla y la vacunación recibida.

Las variables registradas fueron: edad, sexo, presencia y tipo de evento adverso, duración del mismo (menor o mayor de 24 horas), requerimiento de consulta o de hospitalización por convulsiones o por cualquier otro cuadro clínico.

Los eventos adversos se clasificaron en leves (dolor, rubor, edema como locales y fiebre y malestar como sistémicos) y graves (convulsión febril, llanto persistente, anafilaxia, otros).

Los eventos adversos fueron notificados al Programa de Inmunizaciones del MSP.

Se utilizaron medianas, frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizó test de proporciones mediante Ji cuadrado. Se utilizó el programa Epi Info 6.04

Resultados

De un total de 189 niños, se obtuvieron 157 registros correspondientes a 110 pacientes (58.2%) con edades comprendidas entre 2 meses y 17 años (47 de ellos fueron vacunados en más de una oportunidad durante el período del estudio).

La mediana de edad fue de 2 meses y el 63% era menor de 6 meses, 62 del sexo masculino y 48 del sexo femenino.

Entre los 34 niños infectados, la mediana de edad fue de 10 años (rango de 2 meses a 17 años). Tres de ellos eran menores de 6 meses.

Entre los 76 niños no infectados, la mediana de edad fue de 2 meses (rango de 2 a 6 meses).

De los 110 niños, 49 (44.5%) presentaron 131 ESAVI, 108 leves (51 locales y 58 sistémicos) y 23 graves. Algunos tuvieron más de un ESAVI. Los más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección (N= 42) y fiebre (N=39).

Entre los infectados, 14 niños (41%) presentaron ESAVI. Los eventos leves fueron reacciones locales como dolor en 13 oportunidades, edema en 7, fiebre en 16

Tabla 1. Registro de los 131 ESAVI de las vacunas administradas.

Vacunas (edad)	Nº niños /vacuna	Niños sin ESAVI	ESAVI		
			Leves		Graves
			Locales	Sistémicos	Llanto persistente
Penta/polio/neumo13 v (2 meses)	65	32	23	25	14
Penta/polio/neumo13 v (4 meses)	34	16	14	17	6
Penta/polio (6 meses)	3	1	1	1	
Polio/neumo 13 v/ SRP/ varicela (1 año)	2	1	0	1	1
Penta/hepatitis A (15 meses)	4	2	2	1	1
SRP/ DPT (5 años).	4	0	3	4	1
Hepatitis B, DT (12 años)	1	1	0	0	
Antigripal (> 6 meses)	11	9	1	1	
Hepatitis A (>1 año)	21	15	4	4	
Neumo 23 v (>2 años)	6	3	2	2	
Varicela 2º dosis	6	5	1	2	

y malestar en 6. Tres niños tuvieron llanto persistente (mayor de 3 horas). No se registraron otras reacciones graves.

Entre los no infectados, 35 niños (46%) presentaron ESAVI. Los eventos leves fueron reacciones locales como dolor en 29, edema en 19 y fiebre en 23. Veinte niños presentaron llanto persistente.

El porcentaje de niños con ESAVI en ambos grupos fue similar ($p>0.05$).

La cantidad de niños por edad de inmunización, la cantidad de niños con y sin ESAVI se muestran en la tabla 1.

No se registró ninguna hospitalización ni ningún evento que hubiera planteado dudas en relación con la vacunación.

Discusión

Las recomendaciones sobre las vacunaciones representan un equilibrio dinámico entre los beneficios y los riesgos. Para evaluar este equilibrio es necesario vigilar la seguridad de las vacunas antes y después de que se difunde su uso⁽¹⁴⁾. La evaluación de la seguridad posterior a su aprobación, en la llamada fase de comercialización es de capital importancia y se basa en la medición del número de eventos adversos reportados.

La edad de los niños en que se registraron ESAVI fue diferente. Los no infectados son niños de menor edad ya que habitualmente se controlan en el centro de referen-

cia hasta su alta en los primeros meses de vida. Los infectados son de mayor edad debido a que se realiza su seguimiento hasta los 18 años. Esta diferencia en ambos grupos etarios podría haber sesgado el hallazgo de ESAVI ya que en los lactantes predominaron la administración de pentavalente, polio Salk y antineumocócica y en los mayores fue más diversificado. Pese a estas diferencias, el número de niños con ESAVI fue similar en ambos grupos. No se comparó el tipo de evento registrado ya que la edad de los niños era diferente lo mismo que las vacunas administradas.

El único evento adverso grave registrado fue el llanto persistente asociado, en la casi totalidad de los casos, a la administración de DPT. Se desconoce la causa de este llanto persistente, incontrolable, que acompaña a la vacuna antipertussis. No hubo eventos que hubieran desencadenado dudas en cuanto a la relación causa efecto con la administración de las vacunas.

Las vacunas pueden originar eventos adversos generalmente leves formando parte de la respuesta del organismo. Se describe hasta un 50% de reacciones locales y de fiebre para DPT y hasta un 60% de malestar e irritabilidad^(2,15). En esta muestra de pacientes, los eventos adversos estuvieron presentes en el 53,6% de los 110 niños que recibieron entre otras vacunas la DPT o visto de otro modo en el 46% de los niños no infectados cuya mayoría era menor de 6 meses. El valor hallado no puede vincularse directamente con la DPT

ya que coincide con la administración simultánea de la vacuna pentavalente y antineumocócica 13 valente. Con respecto a SRP, 5 de 6 niños que la recibieron presentaron eventos adversos. La frecuencia descrita de los mismos es de hasta 10% de reacciones locales, hasta un 5% de fiebre y hasta un 5% de malestar e irritabilidad^(2,15).

No existen en Uruguay trabajos prospectivos sobre efectos adversos a vacunas luego de aplicar el esquema vacunal. Goyetche et al describieron las reacciones adversas aparecidas luego de la administración de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOCC-BCR en población de 2 a 19 años de Santa Lucía con una prevalencia de reacciones adversas de 53%, predominando las reacciones locales (71%) como dolor, seguidas de las sistémicas (29%) como decaimiento.

A veces, los efectos encontrados pueden ser raros y severos. Reacciones infrecuentes, de aparición tardía y las que afectan a determinadas subpoblaciones como podrían ser los hijos de madres infectadas con el VIH, pueden no ser reconocidas antes de la aprobación de las vacunas por lo que es indispensable el seguimiento de subpoblaciones especiales. La vacuna BCG, por ejemplo, está contraindicada en el niño infectado dado el riesgo de enfermedad diseminada por bacilo de Calmette Guérin (cepas atenuadas de *M. bovis*) en este grupo de pacientes, independientemente del número de linfocitos⁽¹⁶⁾.

Recientemente fue retirada de plaza una vacuna de rotavirus (Rotashield®), ya que su uso se asoció a invaginación intestinal, lo que fue puesto de manifiesto en la etapa de la comercialización^(17,18).

La población de hijos de madres infectadas con VIH merece un seguimiento especial para garantizar la seguridad de las vacunas. Si bien existen recomendaciones bien definidas para los hijos de madres infectadas por el VIH, el monitoreo de su seguridad es imprescindible⁽¹⁹⁾. El niño expuesto al VIH o serorvertido vive en un ambiente con familiares infectados por ese virus lo cual obliga a controlar de cerca los posibles eventos adversos de manera de no perjudicar el estado de salud de sus padres.

En el caso de pacientes infectados no se realizó ninguna comparación dentro del subgrupo, dado el pequeño número de pacientes que lo componían y la heterogeneidad de las vacunas administradas.

La tasa de eventos adversos puede diferir según la forma en que se registren. Los sistemas de notificación espontánea son pasivos por lo que siempre hay subregistro y se desconoce el denominador de la población. Por lo tanto, el registro de eventos adversos en forma más activa en diferentes subpoblaciones permite obtener una idea más concreta de lo que ocurre en ese grupo.

Conclusiones

Las vacunas administradas en ese período fueron seguras con similares eventos adversos en ambos grupos de niños y adolescentes infectados o no infectados. De todas maneras, la limitación más importante es que se trata de un pequeño número de pacientes y los efectos adversos registrados son producto del reporte voluntario de los cuidadores.

Continuar vigilando la aparición de estos eventos luego de la aplicación de vacunas, comparar los resultados año a año será importante para actualizar recomendaciones y garantizar la seguridad a los pacientes y sus cuidadores.

Referencias Bibliográficas

1. **Ehret J.** The global value of vaccination. *Vaccine* 2003; 21(7-8):596-600.
2. **Organización Panamericana de la Salud.** Módulo VI: sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Washington, D.C.: OPS, 2007. Disponible en: http://www1.paho.org/spanish/ad/fch/im/ModuloVacSegura_6.pdf. [Consulta: 23 de marzo de 2012].
3. **Scholtz M, Duclos P.** Immunization safety: a global priority. *Bull World Health Organ* 2000; 78(2):153-4.
4. **Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L.** Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French regional pharmacovigilance centres and pasteur-mérieux sérums et vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(1):44-8.
5. **Takahashi H.** Need for improved vaccine safety surveillance. *Vaccine* 2000; 19(9-10):1004.
6. **Mansoor O, Pillans PI.** Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990-5. *N Z Med J* 1997; 110(1048):270-2.
7. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología.** Inmunizaciones. Informe de notificación de ESAVI: actividades 2010. Montevideo: MSP, 2010. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_4937_1.html. [Consulta: 15 de marzo de 2012].
8. **Chen R, Davis R, Sheedy K.** Seguridad de las vacunaciones. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, eds. *Vacunas*. Madrid: Médica AWE, 2007: 1629-56.
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42(RR-4):1-18.
10. **Moss WJ, Halsey N A.** Vacunaciones de las personas infectadas por el VIH. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, eds. *Vacunas*. Madrid: Médica AWE, 2007:169-178.
11. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Programa nacional de vacunaciones. Montevideo: MSP, 2011. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_6495_1.html. [Consulta: 1 de marzo de 2012].

12. **Quian J.** Actualizaciones del certificado esquema de vacunación: perspectivas a futuro. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(1):34-45.
13. **de Arístegui J.** Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica. Manual adaptado para los profesionales sanitarios de Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud, 2006.
14. **Fine PE, Clarkson JA.** Individual versus public priorities in the determination of optimal vaccination policies. *Am J Epidemiol* 1986; 124(6):1012-20.
15. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Departamento de Epidemiología.** Administración y Registro de Vacunas. Manual de vacunación Uruguay 2004. Montevideo: MSP,OPS, 2004:95-104.
16. **Quian J, Picón T, Galazka J, Gutiérrez S, Cafferatta M, Rodríguez I, et al.** Síndrome de inmunodeficiencia en niños: formas graves de enfermedad por BCG. *Rev enfermedades infecc Ped* 2000; 14(54):62-7.
17. **Centers for Disease Control and Prevention.** Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(27):577-81.
18. **Sáez-Llorens X, Guevara JN.** Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4):363-5.
19. **Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al.** Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-11):1-166.

Correspondencia: Jorge Quian. Pilcomayo 5163. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: jorgeq@internet.com.uy