

Episodio Hipotonía-Hiporreactividad posterior a la inmunización con vacuna combinada con pertussis de células enteras. Reporte de un caso

Hypotonic-Hyporesponsive Episode after immunization with whole-cell pertussis combination vaccine. Clinical Case Report

Juliana Velasco^a, David A. Montero^b, Miguel Guzmán^a

^aServicio de Urgencia Infantil, Hospital Clínico de la Universidad de Chile "Dr. José Joaquín Aguirre", Santiago, Chile

^bPrograma de Microbiología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 12 de enero de 2017; aceptado el 22 de junio de 2017

Resumen

Introducción: El Episodio Hipotonía-Hiporreactividad (EHH) es un efecto adverso tras la vacunación, asociado principalmente a vacunas anti-pertussis de células enteras. Se caracteriza por un inicio súbito de flacidez muscular, reducida respuesta a estímulos y palidez cutánea o cianosis. Aunque el EHH es infrecuente, está considerado como un efecto adverso severo. **Objetivo:** Reportar un caso de EHH posterior a la administración de la vacuna combinada pentavalente con: difteria, tétanos, pertussis celular, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b (DTwP-HB-Hib), que está incluida en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de Chile, con la finalidad de difundir esta infrecuente complicación de evolución benigna, auto-limitada y de carácter no recurrente. **Caso clínico:** Lactante de 6 meses de edad, 3 h post-vacunación con la tercera dosis de vacuna DTwP-HB-Hib, presentó compromiso del estado de conciencia interpretado como convulsión atónica y que finalmente se consideró como EHH. El lactante evolucionó favorablemente después de 2 h y fue dado de alta tras 24 h de vigilancia clínica; se cambió el esquema de inmunización del lactante con vacunas anti-pertussis acelulares como medida preventiva. **Conclusiones:** El desconocimiento sobre el EHH puede desalentar la inmunización infantil. Por lo tanto, es importante que el personal médico informe a los padres de los pacientes sobre este evento benigno, autolimitado y no recurrente. En estos casos, se recomienda continuar con el programa de inmunización del lactante con formulaciones que contengan componentes anti-pertussis acelulares.

Palabras clave:

Efecto adverso asociado a la vacunación, Episodio Hipotonía-Hiporreactividad, Vacuna combinada con pertussis de células enteras, DTwP-HB-Hib

Abstract

Introduction: Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) is an adverse event after vaccination, mainly associated with whole-cell pertussis vaccines. It is characterized by a sudden onset of muscle flaccidity, reduced response to stimuli and pallor or cyanosis. Although the HHE is infrequent, it is considered a severe adverse event. **Objective:** To report a case of HHE following the administration of the whole-cell pertussis combination vaccine (DTwP-HB-Hib), which is included in National Immunization Program (PNI) of Chile, and to contributing to the knowledge of this adverse event in the country. **Case report:** A 6-month-old infant, 3 hours post-vaccination with the third dose of DTwP-HB-Hib vaccine, presented a decreased level of consciousness that was interpreted as atonic seizure but finally considered as EHH. The infant progressed favorably after 2 hours of clinical observation and was discharged 24 hours later. Parents were suggested to continue the immunization schedule of the infant with acellular pertussis vaccines as a preventive measure. **Conclusions:** The lack of knowledge about the EHH may discourage childhood immunization. Therefore, it is important for the medical staff to inform parents of the patients about this benign, self-limited and non-recurrent adverse event. In these cases, it is recommended to continue the immunization schedule of the infant with acellular pertussis vaccines.

Keywords:

Hypotonic-Hyporesponsive Episode, Vaccine-associated adverse events, Whole-cell pertussis combination vaccine, (DTwP-HB-Hib)

Introducción

La tos ferina, conocida también como pertussis o coqueluche, es una infección aguda del tracto respiratorio que se caracteriza por la presencia de tos paroxística al menos dos semanas, estridor inspiratorio o vómitos postusivos¹. El principal agente etiológico es *Bordetella pertussis*, aunque otras especies del género *Bordetella* como *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* y *B. holmesii* han sido también asociadas con casos esporádicos y brotes de esta enfermedad^{2,3}.

Las primeras vacunas contra la tos ferina fueron licenciadas en Estados Unidos en 1914 y estaban conformadas por suspensiones de células enteras de *B. pertussis* (wP) inactivadas por calor y/o por agentes químicos. Posteriormente, en la década de 1940, las formulaciones wP fueron incluidas en vacunas combinadas que contenían los toxoides diftérico (D) y tetánico (T)⁴. Notablemente, las vacunas combinadas DTwP mostraron ser altamente inmunogénicas y protectoras contra *B. pertussis* pero el componente de pertussis se asoció comúnmente con efectos adversos como irritabilidad, fiebre y eritema, y en menor frecuencia, con convulsiones y episodios de hipotonía-hiporreactividad (EHH)⁵. El EHH es un efecto adverso severo que se caracteriza por la triada clínica de inicio súbito de flacidez muscular, reducida respuesta a estímulos y un cambio en la coloración de la piel (palidez o cianosis)⁶.

Aunque la inmunización masiva de la población con vacunas DTwP disminuyó significativamente la ocurrencia de tos ferina^{7,8}, la preocupación por los efectos adversos conllevó a que en la década de 1970 y 1980 se desarrollaran vacunas anti-pertussis acelulares (aP) compuestas por uno o más antígenos purificados (toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertac-

tina y fimbrias). Las vacunas DTaP mostraron ser menos reactogénicas en comparación con las que contenían componentes wP y están actualmente incluidas en los programas de vacunación de muchos países desarrollados^{9,10}. De hecho, las tasas de incidencia de EHH posterior a la administración de vacunas DTaP (4 a 140 episodios por 100.000 niños) son menores a las de vacunas DTwP (36 a 250 episodios por 100.000 niños)⁶.

No obstante, a pesar de la disponibilidad de vacunas anti-pertussis y de la amplia cobertura en vacunación, se ha reportado recientemente en algunos países incluido Chile, un aumento en la incidencia y mortalidad por tos ferina, particularmente en niños menores de 6 meses de edad^{2,7,11,12,13}. Aunque las razones por las que la enfermedad está re-emergiendo son complejas y pueden variar entre países, la corta duración de la protección y el probable menor impacto de las vacunas aP sobre la infección y transmisión parecen jugar un rol importante¹⁴, lo que actualmente es tema de estudio y debate^{15,16}. En este panorama epidemiológico, la tos ferina continúa siendo un problema en salud pública y una de las enfermedades prevenibles por vacunación más comunes en países occidentales desarrollados y en vía de desarrollo^{8,17}.

En Chile, la inmunización contra pertussis inició en 1955 con una vacuna combinada de wP y difteria (DP). Notablemente, al igual que en otros países, la introducción y administración masiva de vacunas anti-pertussis conllevó a una disminución significativa en la incidencia de tos ferina en comparación con la era pre-vacunación. Posteriormente, en el período de 1975-2006 se administró la vacuna DTwP y en el 2007, el Programa Nacional de Inmunización (PNI) incluyó la vacuna combinada DTwP-HB-Hib⁸. Con el cambio

del esquema de vacunación anti-pertussis en 2012, el actual PNI administra una serie primaria de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses con la vacuna combinada DTwP-HB-Hib; un primer refuerzo a los 18 meses con vacuna DTwP-HB-Hib y dos refuerzos adicionales con vacuna anti-pertussis acelular de contenido antigénico reducido (Tdpa), los que son administrados a escolares de primero y octavo básico^{18,19}. Además, a partir de mayo de 2017 los recién nacidos prematuros menores o iguales a 37 semanas de gestación deben recibir esquema de vacunación a los 2, 4, 6 y 18 meses con vacuna combinada Hexavalente (difteria, tétanos, pertussis acelular, hepatitis B, polio inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b)²⁰.

Por otro lado, en relación a la seguridad de las vacunas contra la tos ferina disponibles en Chile, existe solamente un estudio realizado por Abarca et al²¹, en el que se evaluaron los efectos adversos de dos formulaciones DTwP usadas como refuerzos durante el año 2005. En este estudio el efecto adverso más común fue fiebre alta mientras que efectos adversos severos como EHH y encefalopatía no fueron detectados.

Adicionalmente, es importante mencionar que en el país, cada evento supuestamente atribuible a vacunación e inmunización (ESAVI) debe ser notificado al Subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (SDFV) por medio del formulario ESAVI-EPRO. La notificación puede ser realizada por centros asistenciales, servicios de urgencias o vacunatorios. Posteriormente, el SDFV junto con el PNI y la Secretaría Regional Ministerial (SEREMI) de salud realizan la evaluación, investigación y seguimiento del ESAVI notificado²².

El objetivo es reportar un caso de EHH posterior a la administración de la vacuna combinada pentavalente con: difteria, tétanos, pertussis celular, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b (DTwP-HB-Hib) que está incluida en el PNI de Chile, con la finalidad de difundir esta infrecuente complicación de evolución benigna, auto-limitada y de carácter no recurrente.

Caso clínico

Lactante de 6 meses de edad, con antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca y calendario de vacunación al día según el esquema del PNI (sin evidencia de efectos adversos previos). Después de 3 h de recibir la tercera dosis de la vacuna DTwP-HB-Hib consultó en el Servicio de Urgencia Infantil por un cuadro de compromiso de conciencia súbito menor de 1 min de duración, hiporreactividad, flacidez muscular, palidez generalizada y cianosis perioral. Los padres refirieron además episodios clónicos y de desviación de la mirada.

Al ingreso al Servicio de Urgencia se destaca palidez

cutánea, leve tinte cianótico en labios, frialdad en extremidades con buena reactividad y llanto vigoroso. Se encontraba afebril, hemodinámicamente estable, sin apremio respiratorio ni hipoglicemia. Ante la sospecha de un cuadro convulsivo, se obtuvieron muestras para hemograma, perfil bioquímico, gases sanguíneos venosos, electrolitos plasmáticos, proteína C reactiva y perfil hepático. Tras 30 min de monitorización recuperó el color de piel con extremidades tibias, pulsos firmes y llene capilar normal.

En las dos horas sucesivas al ingreso, no hubo deterioro clínico, el lactante presentó recuperación del tono muscular, reactividad normal a estímulos y mejor perfusión tisular, con examen físico y neurológico normal.

Debido a que los exámenes clínicos y el electroencefalograma resultaron normales, sumado al antecedente de vacunación reciente con vacuna combinada DTwP-HB-Hib, se replanteó el diagnóstico inicial por el de Episodio Hipotonía-Hiporreactividad.

El lactante recibió el alta tras 24 h de vigilancia clínica y se indicó a la familia cambio de los refuerzos con vacunas anti-pertussis acelulares como medida preventiva. Se informó del EHH al vacunatorio dónde se le administró la vacuna al lactante y este notificó el evento a la SDFV a través del formulario ESAVI-EPRO. Finalmente, al mes y seis meses después, se realizó seguimiento telefónico y la familia indicó que el lactante no presentó problemas asociados al evento descrito.

Discusión

A pesar del éxito inobjetable de la vacunación, la seguridad de las vacunas es un tema de interés público que adquiere cada vez mayor importancia²³. En consecuencia, la vigilancia e identificación de efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación debe ser una de las prioridades en salud pública en todos los países.

Los EHH son reacciones adversas infrecuentes seguidas a la vacunación infantil, asociadas en su mayoría a vacunas anti-pertussis de células enteras. No obstante, existen reportes de EHH secundarios a la administración de vacunas anti-pertussis acelulares²³, difteria, tétanos, hepatitis B, polio y *Haemophilus influenzae* tipo b²⁴. En general, la mayor incidencia de estos episodios se observa tras la administración de las primeras dosis de las vacunas y el rango de tiempo en el que pueden aparecer síntomas se extiende desde la inmunización hasta las siguientes 48 h. Además, es un evento auto-limitado que no deja secuelas a largo plazo²⁵. El mecanismo fisiopatológico del EHH no se ha establecido aún, pero es probable que participen múltiples factores, incluyendo idiosincráticos/inmunoló-

gicos del niño e inherentes a la vacuna.

Por otro lado, es importante mencionar que esta entidad clínica es de difícil diagnóstico debido a: (i) su corta duración por lo que muchas veces se basa en la descripción del evento por parte de los padres; (ii) posible confusión con cuadros clínicos similares y (iii) ausencia de exámenes de laboratorio que lo confirmen. Además, históricamente se ha reportado en la literatura como shock, colapso o síndrome parecido al colapso, por lo que la diversidad en las descripciones de caso ha dificultado la interpretación y comparación de reportes sobre su ocurrencia y consecuencias^{6,24,26}. Por lo tanto, para facilitar el diagnóstico oportuno de EHH y la notificación de estos eventos, es importante que el médico pediatra y el personal sanitario estén familiarizados con una definición de caso estándar⁶.

En este sentido, la definición de caso establecida por el Grupo de Trabajo sobre EHH de la “*Brighton Collaboration*”⁶ ha sido el primer esfuerzo internacional para elaborar un consenso mundial sobre esta entidad clínica y es ahora utilizada en muchos países^{24,25,26}. Debido a que en el EHH no se presenta siempre la triada de hipotonía, hiporreactividad y palidez o cianosis, la definición sugerida por la “*Brighton Collaboration*” incluye niveles de certeza diagnóstica de acuerdo a la presencia o ausencia de estos signos clínicos (tabla 1). Además, en el diagnóstico diferencial debe considerarse el síncope vasovagal o una convulsión atónica de breve duración. El síncope vasovagal se define por la misma triada de síntomas, pero se presenta en un grupo etario diferente (niños

mayores de 10 años de edad), mientras que las convulsiones atónicas se caracterizan por hipotonía más que por hiporreactividad y no hay cianosis. También se debe descartar que los síntomas sean producto de intoxicación, septicemia o si el paciente está simplemente dormido⁶.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la definición de EHH establecida por la “*Brighton Collaboration*”, el presente reporte corresponde a un caso de EHH con nivel 1 de certeza diagnóstica. Los autores consideramos que la clasificación de estos eventos adversos y su debida notificación a las autoridades correspondientes (SDFV) contribuyen significativamente a la vigilancia de la seguridad de las vacunas autorizadas. Además, estas notificaciones contribuyen a la realización de estudios epidemiológicos que pueden ser un referente en la toma de decisiones informadas por parte de las autoridades de salud pública.

Conclusiones

Se presentó un caso de EHH con la triada clásica de hipotonía, hiporreactividad y cianosis secundario a vacuna combinada con wP. Es necesario que el médico pediatra y el personal sanitario en general eduquen a las familias sobre el EHH dado que estos eventos pueden desincentivar la vacunación infantil, sobre todo teniendo en cuenta la emergencia de movimientos anti-vacunas que desarrollan estos temas en medios de comunicación no especializados sin la debida rigurosidad científica. En la orientación a los padres debe aclararse que es una entidad de evolución benigna, auto-limitada y de carácter no recurrente, por lo que se puede continuar el esquema de vacunación de los niños administrando formulaciones que contengan componentes anti-pertussis acelulares como medida preventiva.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

Tabla 1. Definición de caso de EHH con niveles de certeza diagnóstica establecida por la “*Brighton Collaboration*”

Nivel	Síntomas presentes ^a	Síntomas ausentes o desconocidos
1	Hipotonía Hiporreactividad Palidez o cianosis	Ninguno
2	Hiporreactividad Palidez o cianosis	Tono muscular desconocido
	Hiporreactividad Hipotonía	Color de piel desconocido
3	Hiporreactividad Palidez o cianosis	Tono muscular normal
	Hipotonía Palidez o cianosis	Nivel de respuesta desconocido

^aAparición repentina de: Hipotonía (flacidez muscular), Hiporreactividad (disminución o ausencia de respuesta) y cambios en la coloración de la piel (Palidez o cianosis). Además, hasta en un tercio de casos de EHH puede haber fiebre.

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a los doctores Roberto Vidal, Miguel O’Ryan, José Manuel Caballero y a la enfermera universitaria Patricia Ceballos Olivares por la lectura crítica del manuscrito.

Referencias

- Tozzi AE. Diagnosis and management of pertussis. *Can Med Assoc J*. 2005;172(4):509-15.
- Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: A reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2013;88(8):507-14.
- Miranda C, Wozniak A, Castillo C, Geoffroy E, Zumarán C, Porte L, et al. Presencia de *Bordetella holmesii* en brote epidémico de coqueluche en Chile. *Rev Chil infectología*. 2013;30(3):237-43.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* [Internet]. 13th ed. Washington D. C.: Public Health Foundation; 2015. p. 261-78. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
- Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl:S259-63.
- Buettcher M, Heininger U, Braun M, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2007;25(31):5875-81.
- Warfel JM, Edwards KM. Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr Opin Immunol*. Elsevier Ltd; 2015;35:48-54.
- Lima M, Estay SA, Fuentes R, Rubilar P, Broutin H, Chowell-Puente G. Whooping cough dynamics in Chile (1932-2010): disease temporal fluctuations across a north-south gradient. *BMC Infect Dis*. *BMC Infectious Diseases*; 2015;15:590.
- Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. In: Zhang L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. CD001478.
- WHO SAGE pertussis working group. Background paper SAGE April 2014 [Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 1]. p. 82. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf
- Donoso A, Arriagada D. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chil Infectología*. 2012;29(3):290-306.
- Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis*. 2013;13:151.
- Munoz F, Englund J. Infant pertussis: Is cocooning the answer? *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):893-6.
- World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433-60.
- Cherry JD. Epidemic pertussis and acellular pertussis vaccine failure in the 21st century. *Pediatrics*. 2015;135(6):1130-2.
- Cofré J. Vacunas anti-pertussis: acelular versus celular. ¿Acaso un regreso al pasado? *Rev Chil infectología*. 2015;32(5):559-63.
- Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1248-54.
- Potin M, Cerda J, Contreras L, Muñoz A, Ripoll E. Modificación en el esquema de vacunación antipertussis en Chile, vacunación en grupos especiales y estrategias de control. *Comentario del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología*. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(3):307-11.
- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. *Calendario de Vacunación 2017* [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://vacunas.minsal.cl/calendario-de-vacunacion-2017/>
- Subsecretaria de Salud Pública. Gobierno de Chile. *Ordinario N° 1522*. 5 de Mayo de 2017. Informa inmunización a prematuros con vacuna Hexavalente [Internet]. Santiago; 2017 [cited 2017 Jun 2]. Available from: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2017/Ordinario_N_1522_Vacunacion_prematuros_Hexavalente.pdf
- Abarca KV, Cerda JL, Ferreccio CR. Reacciones adversas a vacuna DPT del Programa Nacional de Inmunizaciones. *Rev Med Chile*. 2009;137(1):10-7.
- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. *Guía de Vacunación Segura. Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de ESAVI-EPRO*. 2013.
- Díaz Morales O. Episodio de hipotonía-hiporreactividad posvacunación con DTPa. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(4):e97-100.
- Vermeer-de Bondt PE, Džaferagić A, David S, van der Maas NAT. Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine*. 2006;24(49-50):7066-70.
- Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2010;28(18):3127-33.
- Belkys G, Díaz C, Galindo M. Hypotonic-hyporesponsive episodes after the application of vaccines in Cuba during the period 2012-2013. *Rev Cuba Med Trop*. 2015;67(3):0-0.