



Episodios de Hipotonía Hiporrespuesta (EHH) postvacunación: reporte de una serie de casos

Post-vaccination hypotonic-hyporesponsive episodes: report of a series of cases

Vanesa Castellano^a, Anabella Pacchiotti^a, Veronica Umido^a, Patricia Lamy^a, María Florencia Nolte^a y Angela Gentile^a

RESUMEN

Objetivo: Describir características clínicas, antecedentes de vacunación, recursos médicos utilizados y continuidad del esquema de vacunación de los casos de Episodio de Hipotonía Hiporrespuesta (EHH) que consultaron al Vacunatorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG).

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de serie de casos. Se incluyeron los niños con diagnóstico de EHH, según los Criterios de Brighton, que consultaron entre Enero 2010 y Agosto 2017.

Resultados: Se registraron 14 casos, 1 se descartó por datos insuficientes (n= 13). La media de edad fue 5 meses, sin predominio de sexo. Diez casos se presentaron luego de la 1^o dosis y todos antes de las 24hs. Recibieron quintuple celular 12 pacientes, hexavalente 1; recibieron otras vacunas 11 casos. Síntomas concomitantes más frecuentes: fiebre e irritabilidad. Realizaron consulta médica 12 y se internaron 9. Doce tuvieron recuperación total, de 1 no hay datos. Ocho continuaron el esquema con vacuna acelular, uno con celular y ninguno presentó complicaciones.

Conclusiones: Todos presentaron el EHH dentro de las 24hs post vacunación con componente *pertussis*, con recuperación completa. La mayoría luego de la primera dosis. Más del 80% requirió consulta médica y casi el 70% internación. La continuidad del esquema no se asoció con complicaciones.

Palabras claves: EHH, vacunación, efectos adversos, vacuna contra la tos ferina.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical manifestations, vaccination history, medical resources used and the continuity of the vaccination schedule in all the cases of hypotonic-hyporesponsive episodes (HHE) seen in the immunization center of Ricardo Gutierrez Children's Hospital.

Materials and methods: Descriptive study of a retrospective case series. All children diagnosed with HHE according to the Brighton Criteria, who were seen between January 2010 and August 2017, were included.

Results: There were 14 cases, one of which was dismissed due to insufficient data (n= 13). The mean age was 5 months, with no predominance of sex. Ten of the episodes occurred after the 1st dose and all of them within 24 hs. Twelve patients received pentavalent whole-cell vaccines, one received the hexavalent vaccine and eleven received other vaccines. The most frequent concomitant symptoms were fever and irritability. Twelve required medical consultation and nine, hospitalization. Evolution: 12 recovered completely and data were missing from 1. Eight of the patients who were followed up continued with acellular vaccines, one with pentavalent whole-cell vaccine. None presented complications.

a. División Promoción y Protección de la Salud, Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Vanesa Castellano: vane0108@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Conclusions: All patients presented the HHE within 24 hours after the administration of pertussis component vaccines, recovering completely HHE has been observed mainly after the first dose More than 80% required medical consultation and almost 70%, hospitalization. The continuity of the schedule was not associated with complications.

Keywords: HHE, vaccination, adverse effects, pertussis vaccine.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los agentes inmunizantes administrados en los calendarios nacionales, las vacunas con componente *pertussis* celular se han asociado con una elevada incidencia de efectos adversos, principalmente en menores de un año.^{1,2}

Con el comienzo de la administración de la vacuna celular contra la tos ferina (DPT) en la década de 1940, se obtuvo un descenso importante en la incidencia de la enfermedad, pero, a su vez, se registraron efectos secundarios neurológicos como crisis convulsivas y el EHH.³

El EHH se caracteriza por la pérdida súbita del tono muscular asociado a disminución de la respuesta a estímulos y palidez o cianosis cutánea.⁴ Se reporta principalmente luego de la primera dosis de vacunas con componente *pertussis* celular y con menor frecuencia con otras vacunas.⁵⁻⁷ La incidencia de este evento ha sido estimada en 1 cada 1750 dosis asociada a la aplicación de vacuna con componente *pertussis* celular,⁸ siendo este evento muy infrecuente.⁹

En la década de 1970 se impulsó el desarrollo de las vacunas acelulares formuladas con antígenos de *Bordetella pertussis* a los fines de disminuir la reactogenicidad.³ En los países donde se incorporó esta vacuna, el EHH se observa con menor frecuencia a una tasa de 4-140 episodios cada 100.000 dosis.¹⁰

Los efectos adversos de las vacunas también implican un impacto en la utilización de los recursos médicos, como prescripciones de medicamentos, consultas y hospitalizaciones entre otros. Sumado a ello pueden generar demoras en la vacunación o deserción en el esquema de vacunación.³

Los objetivos de este trabajo fueron describir las características clínicas, antecedentes de vacunación y recursos médicos utilizados de los casos de EHH presentados en el Vacunatorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, y evaluar la continuidad del esquema de vacunación.

MÉTODOS

Se revisaron los registros de los Eventos Suspectamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) reportados entre Enero de 2010 y Agosto de 2017. Se incluyeron todos los niños con diagnóstico de EHH. La definición de caso de EHH utilizada fue la propuesta por la *Brighton Collaboration*⁴, que se describe a continuación:

Nivel 1: inicio súbito de:

- Hipotonía muscular, e
- Hiporrespuesta (disminución o ausencia de respuesta), y
- Palidez o cianosis.

Nivel 2: inicio súbito de:

- Hiporrespuesta (disminución o ausencia de respuesta), y
- Palidez o cianosis, y
- Tono muscular desconocido.
- o
- Hipotonía muscular, y
- Hiporrespuesta (disminución o ausencia de respuesta), y
- Color de piel desconocido.

Nivel 3: inicio súbito de:

- Hiporrespuesta (disminución o ausencia de respuesta), y
- Palidez o cianosis, y
- Tono muscular normal.
- o
- Hipotonía muscular, y
- Palidez o cianosis, y
- Nivel de conciencia desconocido.

Para los casos que no cumplieron con los niveles de certeza diagnóstica, se establecieron dos categorías adicionales, según la *Brighton Collaboration*:

Nivel 4: evento de EHH notificado que no reúne pruebas suficientes para cumplir la definición de caso.

Nivel 5: No, no es un caso de EHH.

Se realizó un estudio descriptivo de una serie de casos sobre los ESAVI registrados en el Hospital como EHH entre Enero de 2010 y Agosto de 2017. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales, vacunas recibidas, dosis, tiempo transcurrido desde la vacunación al inicio



de los síntomas, síntomas, recursos médicos utilizados y continuidad del esquema de vacunación.

RESULTADOS

Se registraron 14 casos de EHH, de los cuales 1 se descartó por datos insuficientes (nivel 4). Todos los casos fueron vacunados en otros centros excepto uno, la procedencia fue de 5 casos de Ciudad de Buenos Aires y 7 de Provincia de Buenos Aires, de un paciente no se obtuvo el dato. La media de edad fue de 5 meses (rango: 2-21 meses), el modo fue de 2 meses (9/13). Eran mujeres el 54% (7/13). Diez (77%) de los episodios se presentaron después de la 1° dosis. Como antecedentes personales, dos pacientes presentaban prematuridad (15,4%).

En la *Tabla 1* se describen las características demográficas, antecedentes, clasificación del EHH y vacunas recibidas.

En cuanto al tiempo transcurrido entre la vacunación y el EHH, 9 (69,2%) casos ocurrieron dentro de las 6 hs y la totalidad dentro de las 24hs. En el *Gráfico 1* se describe el tiempo transcurrido en cada caso.

Los síntomas concomitantes más frecuentes fueron fiebre (4 casos) e irritabilidad (3 casos).

En cuanto a la utilización de recursos médicos, todos realizaron al menos una consulta mé-

dica, excepto uno, y 9 casos se hospitalizaron (ver *Tabla 2*).

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente con recuperación *ad integrum*. De los pacientes que realizaron seguimiento, ocho continuaron esquema con vacuna acelular y uno con quintuple celular, de dos no se disponía del dato y a dos aún no les correspondían nuevas dosis por edad. Ninguno presentó complicaciones al continuar con los esquemas ni se presentaron casos de reticencia a la vacunación.

Gráfico 1. Tiempo transcurrido desde la vacunación al inicio del EHH según intervalos definidos por la Brighton Collaboration

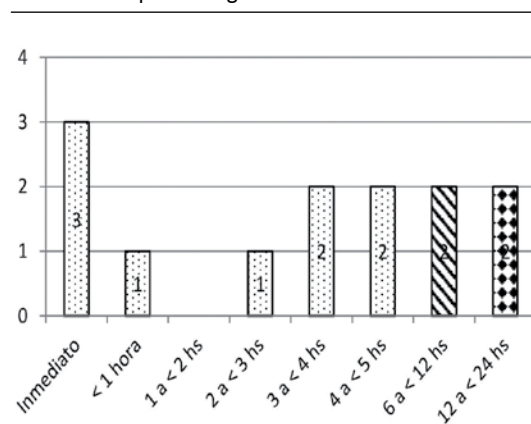


Tabla 1. Características demográficas, clasificación del EHH y vacunas recibidas.

| Caso | Sexo | Edad (meses) | Antecedentes | Nivel de EHH | Vacuna/s recibidas | Número de dosis |
|------|------|--------------|--------------|--------------|---|----------------------------------|
| 1 | F | 2 | Prematurez | 3 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² , Rotavirus, BCG | 1 ^o |
| 2 | M | 3 | Ninguno | 2 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² | 1 ^o |
| 3 | F | 2 | Ninguno | 1 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² | 1 ^o |
| 4 | F | 2 | Ninguno | 1 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² , PCV13 ³ | 1 ^o |
| 5 | M | 2 | Ninguno | 1 | DPT-Hib-HB ¹ | 1 ^o |
| 6 | F | 2 | Ninguno | 2 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² , PCV13 ³ | 1 ^o |
| 7 | M | 2 | Ninguno | 3 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² , PCV13 ³ , Rotavirus | 1 ^o |
| 8 | M | 2 | Ninguno | 3 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² , PCV13 ³ | 1 ^o |
| 9 | F | 2 | Ninguno | 1 | DPaT-Hib-HB-Salk ⁴ , PCV13 ³ , Rotavirus | 1 ^o |
| 10 | F | 2 | Ninguno | 2 | DPT-Hib-HB ¹ | 1 ^o |
| 11 | F | 21 | Ninguno | 2 | DPT-Hib-HB ¹ , Varicela, PCV13 ³ | 4 ^o 1 ^o |
| 12 | M | 6 | Prematurez | 2 | DPT-Hib-HB ¹ , IPV5, PCV13 ³ , MenACWY6 | 2 ^o |
| 13 | M | 18 | Ninguno | 1 | DPT-Hib-HB ¹ , OPV ² | 4 ^o |

DPT-Hib-HB: Vacuna quintuple celular.

OPV: Vacuna poliomiélica oral.

PCV13: Vacuna neumocócica conjugada 13 valente.

DPaT-Hib-HB-Salk: Vacuna Séxtuple.

IPV: Vacuna poliomiélica inyectable.

MenACWY: Vacuna meningocócica conjugada tetravalente.

DISCUSIÓN

Si bien el EHH asociado a la vacunación es un episodio poco frecuente, con la utilización de vacunas con componente celular en los Programas Nacionales de inmunización, este evento toma relevancia en términos absolutos. El EHH es uno de los eventos de más controversia en cuanto a la seguridad de las vacunas, generando en ocasiones posiciones en contra de la inmunización.

Nuestros hallazgos muestran que las características de los casos descriptos coinciden con la literatura.¹¹ En nuestro estudio, el EHH se observó con mayor frecuencia asociado a la vacuna quíntuple celular, aunque la mayoría de los pacientes recibieron otras vacunas en forma concomitante.

Los casos se presentaron principalmente en el menor de un año y luego de la primera dosis, coincidiendo con la bibliografía,¹² al igual que la aparición de fiebre como síntoma concomitante más habitual.¹³

En cuanto al tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición del cuadro, en nuestro estudio los síntomas se produjeron de inmediato y todos en las primeras 24 horas, sin embargo está descripto que el episodio puede presentarse dentro de las 48 hs.^{8,14-16}

En relación a la fisiopatogenia del episodio, su mecanismo continúa siendo desconocido debido a las limitaciones que plantea la investigación de una patología que produce síntomas transitorios.

Se han postulado diversas hipótesis, donde la activación de la vía inflamatoria podría tener

un rol estimulando el sistema nervioso autónomo, lo cual podría justificar los síntomas observados.^{4,17}

Este estudio también tuvo en cuenta la perspectiva de los recursos médicos que ocasiona esta entidad y se observó que la mayoría de los casos requirieron internaciones y/o consultas médicas, las cuales, en algunos casos, podrían evitarse de arribar a un diagnóstico precoz, reduciendo así los costos en salud.

Desde la perspectiva familiar y social, el EHH puede a su vez generar una distorsión en la gravedad del cuadro impactando en forma negativa en la adherencia posterior a la vacunación rutinaria.³

Como debilidad del diseño cabe mencionar que el presente estudio se realizó con datos tomados de la ficha de notificación de ESAVI, esto hizo que no pudiesen obtenerse algunos aspectos requeridos para completar la investigación, como el manejo inicial del episodio, duración del evento, horas/días de hospitalización y el tiempo transcurrido hasta la certificación diagnóstica.

Conocer las características de este cuadro es fundamental para realizar un diagnóstico adecuado y definir el episodio como evento adverso benigno y autolimitado. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra la convulsión atónica, shock séptico, eventos breves, resueltos e inexplicados: "BRUE" (*Brief Resolved Unexplained Events*) y síncope vasovagal, que pueden ser diferenciados por los antecedentes y características de cada uno.

En cuanto a la necesidad de internación, la cual

Tabla 2. Síntomas asociados, recursos médicos y vacunas utilizadas para continuar el esquema

| Caso | Síntomas asociados | Consulta médica | Internación | Vacunas para continuar esquema |
|------|-------------------------|-----------------|-------------|--------------------------------|
| 1 | Fiebre y apnea | Sí | Sí | Se desconoce |
| 2 | No | Sí | No | Se desconoce |
| 3 | Fiebre e irritabilidad | Sí | Sí | DPaT-Hib-HB1 |
| 4 | Desviación de la mirada | Sí | Sí | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 5 | No | Sí | Sí | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 6 | No | Se desconoce | No | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 7 | No | Sí | Sí | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 8 | Fiebre e irritabilidad | Sí | Sí | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 9 | No | Sí | No | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 10 | No | No | No | DPT-Hib-HB3 |
| 11 | No | Sí | Sí | No corresponde |
| 12 | No | Sí | Sí | DPaT-Hib-HB-Salk2 |
| 13 | Fiebre e irritabilidad | Sí | Sí | No corresponde |

DPaT-Hib-HB: Vacuna quíntuple acelular.

DPaT-Hib-HB-Salk: Vacuna séxtuple acelular.

DPT-Hib-HB: Vacuna quíntuple celular.



no está establecida, la misma debe ser evaluada en función de la certeza diagnóstica, diagnósticos diferenciales según el caso y posibilidad de observar al paciente durante las primeras horas luego del episodio. Dada la naturaleza del episodio ningún tratamiento está indicado.

En relación a la continuidad del esquema de vacunación, es preferible utilizar vacunas acelulares para las siguientes dosis. Teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia es muy bajo con las dosis sucesivas, si no se dispone de la vacuna acelular esto no debería impedir continuar con el esquema de vacunación correspondiente con vacuna celular. No está indicada la premedicación y se sugiere observación posterior a la vacunación en las siguientes dosis.

CONCLUSIONES

Todos los pacientes evaluados presentaron el EHH dentro de las 24hs posteriores a la aplicación de vacuna con componente *pertussis*. La mayoría (77%) lo hicieron luego de la primera dosis. La recuperación fue completa y sin secuelas en todos los casos. El 85% realizó consulta médica y casi el 70% fue hospitalizado. La continuidad del esquema no se asoció a recurrencias del cuadro ni a otras complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Silva SS, Oliveira VC, Ribeiro HC, et al. Analysis of adverse events following immunization in Minas Gerais, Brazil, 2011: a cross-sectional study. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Jan-Mar; 25(1):45-54.
- Mato ID, Cardeso ALC, López GJ, et al. Caracterización de eventos adversos asociados a vacunas que inmunizan contra enfermedades infecciosas: años 2006-2007. *Rev Cuba Farm*. Jul-Sept 2010; 44(3):325-35.
- Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 17;(9):CD001478. doi: 10.1002/14651858.CD001478.pub6
- Buettcher M, Heininger U, Braun M, et al. Brighton Collaboration HHE Working Group. 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 Aug 1; 25(31):5875-81. Epub 2007 May 8.
- Vigo A., Costagliola G., Ferrero E. et al. Hypotonic-hyporesponsive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine: a description of 12 cases', *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017; 13(6):1-4. DOI: 10.1080/21645515.2017.1287642
- Fotis L, Vazeaou L, Xatzipsalti M, et al. Hypotonic Hyporesponsive episode and the 13- Valent Pneumococcal Vaccine. *Turk J Pediatr*. 2014; 56 (4): 427-9.
- McPherson P, Powell KR. Hypotonic-hyporesponsive episode in a 7-month-old-infant after receipt of multiple vaccinations. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (11):1010-1.
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*. 1981 Nov; 68(5):650-60.
- Weekly epidemiological record. Pertussis Position Paper, WHO -AUGUST 2015; 35 (90): 433-460
- Heijbel H, Ciofi degli Atti MC, Harzer E, et al. Hypotonic hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies. *Dev Biol Stand* 1997; 89:101-3.
- Galindo Santana, B., Concepción Díaz, D., Galindo Sardiña, M. Episodio de Hipotonía e Hiporreactividad posterior a la aplicación de vacunas en Cuba durante el período 2012-2013. *Revista Cubana de Medicina Tropical, Norteamérica*, 2015;67(3):0-0.
- Vermeer-de Bondt PE, Van der Maas NA. The effect of age and dose number on the risk of collapse (hypotonic-hyporesponsive episode) after pertussis vaccination. *Pediatric Infect Dis J*. 2008; 27:355-7.
- Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*. 2002;21(3-4):298-302
- DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*. 2000; 106:52.
- Goodwin H, Nash M, Gold M. Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. *J Paediatr Child Health*. 1999; 35:549-52.
- Gold R, Scheiffele D, Halperin S, et al. Hypotonic hyporesponsive episodes in children hospitalized at 10 Canadian pediatric tertiary care centers, 1991-1994. *Can Commun Dis Rep*. 1997; 23:73-6.
- Blumberg DA, Mink CM, Lewis K et al. Pathophysiology of reactions associated to pertussis vaccine. *Devlop Biol Stanrdard* 1991; 73: 289-95.

Texto recibido: 6 de enero de 2018.

Aprobado: 29 de marzo de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Castellano, V., Pacchiotti, A., Umido, V. y col. Episodios de Hipotonía Hiporrespuesta (EHH) postvacunación: reporte de una serie de casos. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60(268):29-33.