



Episodio de hipotonía-hiporrespuesta tras administración de la vacuna antimeningococo B 4CMenB

Inés Galé Ansó^a, Nieves Delia Royo Pérez^a, Mercedes Cemeli Cano^a, M.^ª Esperanza Sáez de Adana Pérez^a, Raquel Pérez Delgado^b

Publicado en Internet:
14-septiembre-2020

Inés Galé Ansó:
irgale@salud.aragon.es

^aPediatra. CS Valdespartera-Montecanal. Zaragoza. España • ^bServicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

Resumen

Palabras clave:

- Efectos adversos
 - Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
 - Inmunización
- Vacuna meningococo B

El episodio hipotonía-hiporrespuesta (EHH) es un tipo muy inusual de efecto adverso después de la vacunación. Se ha observado con mayor frecuencia tras las vacunas de células enteras contra la tosferina. El EHH se caracteriza por el inicio repentino de hipotonía, hiporrespuesta y el cambio de color de la piel (palidez o cianosis) en las primeras 48 horas después de la administración de una vacuna en niños. Se ha descrito que los episodios pueden durar entre 6 y 30 minutos. Se desconoce la patogénesis. Aunque se ha clasificado dentro de las reacciones adversas graves, no se han demostrado efectos a largo plazo y no se contraindica la administración de una nueva dosis de la vacuna, si así está indicado para completar el calendario de vacunación del niño. Presentamos el caso de una lactante de 5 meses de edad que presentó un EHH tres horas después de la administración de una segunda dosis de la vacuna antimeningocócica B 4CMenB (Bexsero).

Hypotonic-hyporesponsive episode after antimeningococcal B vaccine, 4CMenB

Abstract

Key words:

- Adverse events
 - Hypotonic-hyporesponsive episode
 - Immunization
 - Meningococcal serogroup B vaccine

Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) is a very unusual type of adverse effect following immunization. HHE has been observed more frequently following whole-cell pertussis vaccines. HHE is characterized by sudden onset of reduced muscle tone, hyporesponsiveness and change of skin colour (pallor or cyanosis) in the first 48 hours after the administration of a vaccine in children. It has been shown that episodes can last between 6 and 30 minutes. The pathogenesis is unknown. Although it has been classified within the severe adverse reactions, long-term effects have not been shown and it does not contraindicate the administration of a new dose of the vaccine, as well as for the vaccination schedule of the child. Introducing the case of a 5-month-old breastfeeding infant who presented a HHE 3 hours after the administration of a second dose of the antimeningococcal B vaccine, 4CMenB (Bexsero).

INTRODUCCIÓN

Un episodio de hipotonía-hiporrespuesta (EHH) se caracteriza por el inicio repentino de hipotonía, hiporrespuesta y cambio de color de la piel (palidez o

cianosis) en las primeras 48 horas después de la administración de una vacuna en niños. Los EHH fueron descritos con el inicio del uso de la vacuna celular contra la tosferina.

En 1998 se estableció por primera vez la descripción de caso de EHH¹. En 2004 el grupo de trabajo

Cómo citar este artículo: Galé Ansó I, Royo Pérez ND, Cemeli Cano M, Sáez de Adana Pérez ME, Pérez Delgado R. Episodio de hipotonía-hiporrespuesta tras administración de la vacuna antimeningococo B 4CMenB. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:283-6.

internacional del episodio de hipotonía-hiporrespuesta revisa la definición de caso e intenta establecer pautas prácticas para estandarizar la recogida, el análisis y la presentación de los datos sobre los EHH establecen tres niveles de certeza diagnóstica²:

- Nivel 1 de certeza diagnóstica. El inicio repentino de: hipotonía muscular y reducción de la capacidad de respuesta (hiporrespuesta) o falta de respuesta y palidez o cianosis.
- Nivel 2 de certeza diagnóstica. El inicio repentino de dos de los tres criterios de inclusión que definen el nivel 1.
- Nivel 3 de certeza diagnóstica. El inicio repentino de dos de los tres criterios de inclusión que definen el nivel 1 y el tercer criterio está ausente.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es importante conocer la diferencia entre los términos *serious* y *severe adverse events*. Un *serious adverse event* es un término reglamentario que, según lo definido por el Centro de Monitorización de Uppsala, es cualquier evento médico desfavorable que resulta en la muerte, requiere hospitalización o la prolongación de la hospitalización existente, provoca discapacidad/incapacidad significativa persistente o es potencialmente mortal. Un *severe adverse event* es un término no reglamentario, más amplio y menos preciso, que incluye las *serious* reacciones, pero también otras reacciones. La OMS clasifica a los EHH dentro de las *severe adverse event* a vacunas.

CASO CLÍNICO

Presentamos una niña de cinco meses, primera hija de padres sanos, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude a la consulta de su pediatra por un episodio autolimitado de palidez, cianosis peribucal, hipotonía e hiporrespuesta de diez minutos de duración, con recuperación espontánea. La madre aporta fotografías en las que se visualiza a la niña con importante palidez facial, ojos entreabiertos y brazos en actitud hipotónica. No refieren desconexión del medio ni movimientos anómalos de extremidades ni oculares. Refie-

ren que el episodio remitió coincidiendo en el tiempo con la realización de una deposición abundante de consistencia normal y sin productos patológicos. La última toma de leche materna había sido administrada hacía más de dos horas y el episodio no coincide con vómitos. La niña estaba afebril y sin síntomas catarrales. Tres horas antes del episodio se había administrado en la consulta de enfermería la segunda dosis de la vacuna antimeningococo B, 4CMenB (Bexsero), sin incidencias.

Ante dicho episodio se plantean diferentes entidades como diagnóstico diferencial: crisis epiléptica, invaginación intestinal resuelta espontáneamente, "episodio aparentemente letal", episodio hipotonía-hiporrespuesta posvacunal. Se decide ingreso para estudio donde se realizan las siguientes pruebas: gasometría capilar, hemograma, bioquímica general, perfil hepático, metabolismo del hierro, investigación de virus respiratorios (gripe A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS) y metaneumovirus (MPVh) y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de *Bordetella* en aspirado nasofaríngeo, estudio de heces (coprocultivo y virus), electrocardiograma, ecocardiograma, electroencefalograma y ecografía transfontanelar resultando todos los estudios normales.

DISCUSIÓN

La aparición de EHH ha sido documentada tras la administración de las vacunas contra la difteria, tétanos, tosferina, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B, entre otras. Su aparición es más frecuente tras la inmunización primaria, principalmente tras la primera dosis de vacuna. El tiempo medio de aparición de los síntomas tras la vacunación es de 3-4 horas, con un rango que va desde inmediatamente a las 48 horas tras la vacunación. La media de duración de los síntomas es de 6-30 minutos, con resolución espontánea de los mismos. Además de la tríada sintomática, no existe ninguna prueba que confirme el diagnóstico. La patogénesis es desconocida, pudiendo ser multifactorial, resultado de factores idiosincrásicos del niño e inherentes a la propia vacuna³.

Los EHH tras la vacunación con Bexsero[®] son poco frecuentes. En la propia ficha técnica de la vacuna aparece en el apartado de efectos adversos con frecuencia desconocida⁴. En un estudio realizado en Alemania entre 2013 y 2016 se establece una frecuencia relativa del 0,2% y una tasa de aparición de 0,4 por cada 100 000 dosis administradas⁵. *The Lancet* publicó en 2018 una revisión sistemática y metaanálisis sobre la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación con Bexsero en niños y adolescentes en la que se nombran únicamente dos EHH tras la administración de dicha vacuna⁶. Así, en un estudio realizado en Canadá, en el que se monitorizó de forma activa los efectos adversos aparecidos tras la administración de más de 59 000 dosis de la vacuna, no se describe ningún caso de EHH⁷. Dada la excepcionalidad del caso nos parece interesante ponerlo en conocimiento de la comunidad profesional y hacer hincapié en la importancia que tiene la notificación de posibles efectos adversos tras la administración de cualquier medicación para la monitorización de la seguridad de esta. Dicha notificación debe realizarse conforme a la normativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (www.notificaram.es), teniendo en cuenta que las vacunas autorizadas después del 1 de enero de 2011 se encuentran dentro de los llamados “medicamentos sometidos a seguimiento especial”. Di-

chos medicamentos son aquellos que, por tener una experiencia de uso limitada, se considera que deben someterse a una vigilancia más estricta de su seguridad. Estos medicamentos se identificarán por un triángulo negro (▲) en el embalaje y prospecto y se consideran prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas⁸; Bexsero es uno de estos productos.

Es muy importante también aclarar que el antecedente de haber padecido un EHH no contraindica la administración de otra dosis de la vacuna si es necesaria para completar el calendario vacunal pero se aconseja control más estrecho tras la vacunación, aun sabiendo que el episodio puede aparecer hasta 48 horas después⁹. Igualmente es importante destacar que no se han descrito secuelas a largo plazo tras la aparición de un EHH.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios • **EHH:** episodio de hipotonía-hiporrespuesta • **MPVh:** metapneumovirus • **RAM:** reacción adversa a medicamentos • **VRS:** virus respiratorio sincitial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braun MM, Terracciano G, Salive ME, Blumberg DA, Vermeer-de Bondt PE, Heijbel H et al. Report of a US public health service workshop on hypotonic- hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics*. 1998;102:e52.
2. Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg DA, Braun M, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22: 563-8.
3. Vaccine safety basics. Adverse events following immunization. Vaccine reactions. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 09/09/2020]. Disponible en <http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html>
4. Bexsero. Ficha técnica. En: Centro de Información de Medicamentos de España. [Internet] [consultado el 09/09/2020]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112812001/FT_112812001.html
5. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23: 17-00468.

6. Vesicari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, *et al.* Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;18:461-72.
7. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toht E, Landry M, *et al.* Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2018;36:8039-46.
8. Medicamentos de uso humano. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: AEMPS [en línea] [consultado el 09/09/2020]. Disponible en www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/
9. Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). En: Centers for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 09/09/2020]. Disponible en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf