

## Original breve

María Fernández-Prada<sup>1</sup>  
Alba Martínez-Torrón<sup>2</sup>  
María José Cuervo-Lage<sup>3</sup>  
Jesús Ruiz-Salazar<sup>4</sup>  
Carmen Martínez-Ortega<sup>5</sup>  
Federico Fernández-Noval<sup>6</sup>  
Ismael Huerta-González<sup>6</sup>

# Broncoespasmo y *flushing* tras la vacunación con neumococo polisacárida de 23 serotipos en pacientes crónicos

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Vital Álvarez Buylla. Asturias..

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Central de Asturias.

<sup>3</sup>Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Central de Asturias.

<sup>4</sup>Centro Autónomo de Farmacovigilancia del Principado de Asturias. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Valle del Nalón. Asturias.

<sup>6</sup>Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias.

### Article history

Received: 24 September 2018; Revision Requested: 27 November 2018; Revision Received: 17 December 2018; Accepted: 9 January 2019

## RESUMEN

**Objetivos.** Describir las características clínico-epidemiológicas en una serie de casos de sospecha de reacciones adversas sistémicas registradas tras la administración de la vacuna frente a neumococo polisacárida de 23 serotipos (PNEUMOVAX23®). Calcular la incidencia acumulada de dicha reacción y conocer si se han descrito casos similares y/o compatibles en la literatura científica o en Farmacovigilancia.

**Métodos.** Estudio observacional retrospectivo realizado entre 01/12/2015 y 30/09/2017 en la Unidad de Vacunas de un hospital autonómico de referencia. Se calculó la incidencia acumulada de la reacción adversa sistémica para esa vacuna. Se consultó la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

**Resultados.** Se registraron 9 sospechas de reacciones adversas sistémicas inmediatas (*flushing* + broncoespasmo + SatO<sub>2</sub> <95%). La incidencia acumulada fue 1,036%. El desenlace fue recuperado/resuelto para todos. No se encontraron casos similares y/o compatibles.

**Conclusiones.** Las reacciones descritas no constan en la ficha técnica de PNEUMOVAX23®. Epidemiológicamente no se puede establecer ninguna relación causal entre la aparición de los síntomas y las variables estudiadas. Esta información podría ser la base de investigaciones más amplias que supusieran la posible modificación de la ficha técnica.

**Palabras clave:** vacuna, *Streptococcus pneumoniae*, farmacovigilancia, vacuna neumococo polisacárida de 23 serotipos.

## Bronchospasm and flushing after vaccination with 23 serotype pneumococcal polysaccharide in chronic patients.

### ABSTRACT

**Objectives.** To describe the clinical-epidemiological characteristics of a series of suspected systemic adverse reactions registered with the 23 serotype pneumococcal polysaccharide vaccine (PNEUMOVAX23®). Calculate the cumulative incidence of the reaction and know if similar and/or compatible cases have been described in the scientific literature or in pharmacovigilance.

**Methods.** Observational and retrospective study realized between 01/12/2015 and 30/09/2017 in the Vaccines Unit of an autonomic reference hospital. We calculated the cumulative incidence of the adverse reaction for that vaccine. The common pharmacovigilance database (FEDRA) was consulted.

**Results.** Nine systemic adverse reactions were recorded (*flushing* + bronchospasm + SatO<sub>2</sub> <95%). The cumulative incidence was 1.036%. The outcome was recovered/resolved for everyone. No similar and/or compatible cases were found.

**Conclusions.** The reactions described do not appear in the PNEUMOVAX23® data sheet. Epidemiologically, no causal relationship can be established between the symptoms and the variables studied. This study could be the basis for more detailed research that could modify the vaccine data sheet.

**Keywords:** vaccine, *Streptococcus pneumoniae*, pharmacovigilance, 23 serotype pneumococcal polysaccharide vaccine.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* suponen, a día de hoy, una elevada morbilidad a nivel poblacional [1]. La inmadurez del sistema inmune durante la infancia, las enfermedades hematológicas, la inmunodeficiencia congénita o

Correspondencia:  
Alba Martínez-Torrón.  
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.  
Avda Roma s/n, 33011.  
Tlfno: (+34) 661.26.52.65  
E-mail: alba88\_9@hotmail.com

adquirida, la *diabetes mellitus*, la insuficiencia renal crónica y la asplenia funcional o anatómica representan, entre otros, los factores de riesgo más importantes para desarrollar enfermedad neumocócica invasora [2].

Es sabido que la vacunación en general constituye una medida preventiva y de Salud Pública que mejora y aumenta la calidad y esperanza de vida de la población [3]. Concretamente, la administración de las vacunas antineumocócicas se ha extendido tanto en población adulta por encima de cierta edad como en grupos de riesgo tanto por indicación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social como previamente por parte de algunas Comunidades Autónomas (CCAA) en España [4-6].

Los numerosos ensayos clínicos realizados en vacunas previa comercialización, así como los rigurosos controles de calidad durante los procesos de fabricación, hacen que estas se hayan convertido en fármacos muy seguros [7, 8]. En la mayoría de las ocasiones, las reacciones adversas que son infrecuentes o las que se dan en subpoblaciones específicas de pacientes, no son identificadas en las fases previas a la comercialización por lo que los estudios post-comercialización son imprescindibles para la detección de reacciones farmacológicas adversas [9].

La notificación a los Sistemas de Farmacovigilancia de cualquier sospecha o confirmación de reacción adversa es clave con cualquier medicamento, pero más aún en el caso de las vacunas ya que se aborda de manera sistemática la población infantil que, en general, representan una población sana [10].

Por tanto, el objetivo principal de la presente investigación es describir las características clínicas y epidemiológicas de una serie de casos de sospecha de reacciones adversas sistémicas relacionadas con la vacuna de neumococo polisacárida de 23 serotipos (PNEUMOVAX23®) en pacientes inmunodeprimidos y en situaciones especiales. Los objetivos secundarios son calcular la incidencia acumulada de dicha reacción adversa para esta vacuna en el período de tiempo de estudio y conocer si se han descrito casos similares y/o compatibles con los aquí expuestos.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de la sospecha de reacciones adversas sistémicas relacionadas con la vacuna PNEUMOVAX23® identificada entre el 1 de diciembre de 2015 (mes del primer caso) y el 30 de septiembre de 2017 (mes del último caso) en la Unidad de Vacunas de un hospital autonómico de referencia.

La vacunación se llevó a cabo siguiendo las indicaciones del Calendario de Vacunación del Adulto y Vacunación en Situaciones Especiales oficial de la CCAA.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico principal, tratamiento farmacológico activo, vacunación previa con neumococo conjugada de 13 serotipos, tiempo transcurrido entre la administración de neumococo conjugada de 13 serotipos y PNEUMOVAX23®, número de do-

sis previas de PNEUMOVAX23®, coadministración con otras vacunas, enfermera que administra la vacuna y lote de la vacuna.

Se calculó la incidencia acumulada de dicha reacción adversa para esa vacuna en el período comprendido entre la aparición de la primera y la última reacción adversa.

Para la búsqueda de notificaciones de reacciones adversas se consultó en la base de datos de FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) y las notificaciones realizadas al Centro de Farmacovigilancia de la CCAA por parte de la Unidad de Vacunas en el período de tiempo anteriormente mencionado.

## RESULTADOS

Se identificaron un total de 9 sospechas de reacciones adversas sistémicas relacionadas con PNEUMOVAX23® en la Unidad de Vacunas del hospital de estudio. De ellas, cinco tuvieron lugar en mujeres y las edades estuvieron comprendidas entre los 12 y los 73 años. Todos ellos eran pacientes en situaciones especiales aunque, desde el punto de vista farmacológico solamente uno tenía prescrito tratamiento inmunomodulador en el momento de administración de la vacuna. Todos los casos habían recibido previamente la vacuna conjugada frente a neumococo de 13 serotipos y la reacción se produjo siendo la primera vez que recibían PNEUMOVAX23®. En 7 de los 9 casos esta vacuna fue coadministrada con otras, siempre en el brazo opuesto. El lote de las vacunas coincidió en cuatro pacientes. La tabla 1 recoge las principales variables de estudio.

Desde el punto de vista clínico, la figura 1 describe la secuencia de los síntomas. Destaca el inicio inmediato tras la vacunación (primeros 60 segundos), el rubor facial y tronco (*flushing*) y la clínica respiratoria (broncoespasmo) con descenso rápido de la saturación de oxígeno en sangre. En todos los casos se administró oxigenoterapia mediante mascarilla con reservorio a un flujo de 15 lpm observando mejoría a los 2 minutos. El desenlace fue recuperado/resuelto para todos ellos.

Desde la fecha de aparición del primer y el último caso se administraron un total de 868 dosis. Por tanto, la incidencia acumulada de esta reacción adversa fue 1,036%.

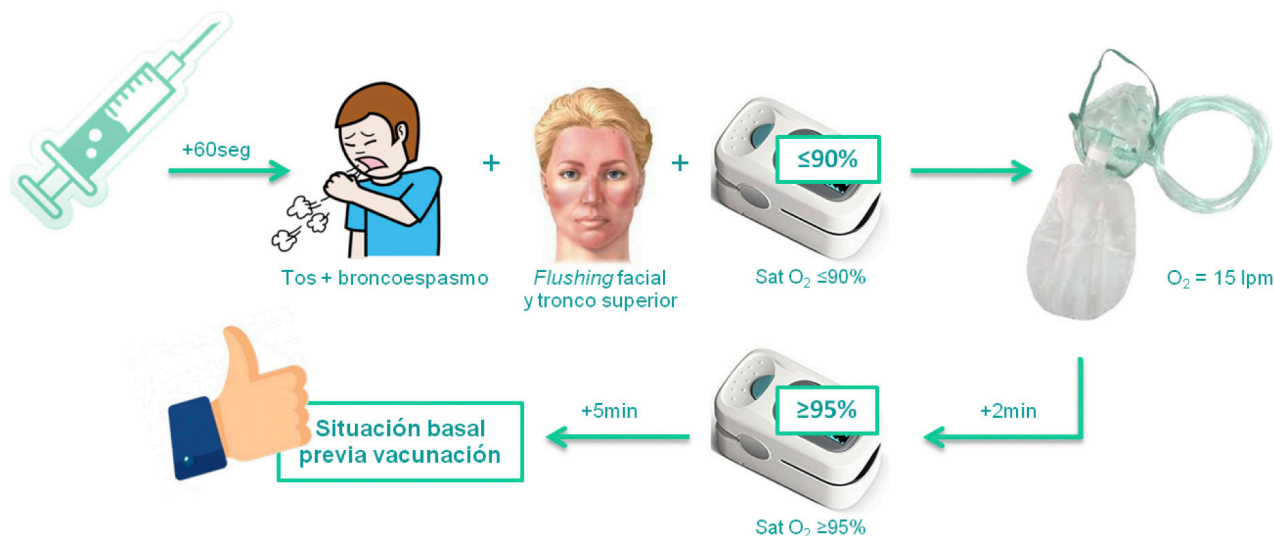
Todos los casos fueron notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. No se encontraron casos similares y/o compatibles mediante la búsqueda en FEDRA. El Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio responsable de la vacuna fue informado tras la aparición del segundo caso. No obstante, tras un análisis general de la situación no se consideró por su parte poner en marcha ningún tipo de medida específica adicional a la notificación.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha descrito una serie de casos relacionados con la sospecha de una reacción adversa sistémica no descrita en la ficha técnica de PNEUMOVAX23®. A pesar de

Tabla 1		Características clínicas de los pacientes que presentaron una reacción adversa sistémica tras la vacuna de neumococo polisacárida de 23 serotipos (PNEUMOVAX23®)									
Caso	Edad sexo	Diagnóstico principal	Tratamiento inmunosupresor / inmunomodulador activo	Fecha VNC13	Fecha VNP23	Tiempo entre VNC13 y VNP23	1ª o 2ª dosis de VNP23	Coadministración con otras vacunas	Lote vacuna	Enfermera que administra la vacuna	
1	12 H	TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	NO	24/06/2015 29/07/2015 27/08/2015	21/12/2015	114 DÍAS	1ª DOSIS	NO	PNEUMOVAX23® AK011922	Enfermera 1	
2	21 M	FIBROSIS QUIÍSTICA	NO	26/11/2015	16/03/2016	110 DÍAS	1ª DOSIS	NO	PNEUMOVAX23® L005688	Enfermera 2	
3	59 H	TRASPLANTE RENAL	NO	26/02/2016	06/05/2016	71 DÍAS	1ª DOSIS	Hepatitis B (FENDRIX®)	PNEUMOVAX23® L032310	Enfermera 3	
4	33 H	ENFERMEDAD DE CROHN	Sí (azatioprina)	19/01/2016	08/06/2016	140 DÍAS	1ª DOSIS	Hepatitis B (FENDRIX®)	PNEUMOVAX23® L032310	Enfermera 3	
5	58 H	PSORIASIS	NO	19/04/2016	22/06/2016	63 DÍAS	1ª DOSIS	Hepatitis B (FENDRIX®)	PNEUMOVAX23® L032310	Enfermera 3	
6	54 M	TRASPLANTE RENAL	NO	28/04/2016	26/06/2016	58 DÍAS	1ª DOSIS	Difteria-tétanos (DIFTAVAX®) Meningococo C (NEISVAC-C®)	PNEUMOVAX23® L032310	Enfermera 3	
7	38 M	PSORIASIS	NO	12/04/2016	26/10/2016	196 DÍAS	1ª DOSIS	Hepatitis B (FENDRIX®)	PNEUMOVAX23® L045657	Enfermera 3	
8	23 M	FIBROSIS QUIÍSTICA	NO	23/11/2016	13/02/2017	80 DÍAS	1ª DOSIS	Hepatitis B (ENGERIXB20®)	PNEUMOVAX23® L045657	Enfermera 4	
9	73 M	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	NO	30/05/2017	05/09/2017	96 DÍAS	1ª DOSIS	Hepatitis B (FENDRIX®)	PNEUMOVAX23® N010182	Enfermera 4	

H: hombre; M: mujer; VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13 serotipos; VNP23: vacuna de neumococo polisacárida de 23 serotipos



**Figura 1** Secuencia de la sintomatología clínica observada tras la vacunación con neumococo polisacárida de 23 serotipos (PNEUMOVAX23®).

que esta vacuna ha sido estudiada en pacientes con enfermedades autoinmunes, trasplantados de órgano sólido y progenitores hematopoyéticos, VIH y artritis idiopática juvenil, entre otros [11], no se han encontrado publicaciones científicas ni notificaciones a Farmacovigilancia similares.

En general, la incidencia acumulada de esta reacción adversa fue baja en comparación con otros fármacos (2,25% en el caso del acenocumarol [12] y hasta 4% en la carbamacepina [13], por ejemplo), sin embargo, no es despreciable cuando se compara con las reacciones descritas con otras vacunas [14].

Desde el punto de vista epidemiológico y con las variables recogidas para el estudio no se puede establecer ningún tipo de relación causal que explique la aparición de los síntomas, sin embargo, llama la atención que lo descrito parece haber tenido lugar solamente en pacientes en situaciones especiales y esto refuerza la necesidad de mejora de la Farmacovigilancia en este grupo. Además, es sabido que los adyuvantes utilizados para mejorar la respuesta inmunológica a las vacunas están relacionados con una mayor frecuencia de reacciones de tipo local [15], sin embargo, esta hipótesis se descarta ya que PNEUMOVAX23® no contiene ningún tipo de adyuvante y las reacciones adversas fueron sistémicas.

Pese a que este estudio describe una serie limitada de casos los autores consideran que su principal valor radica en el reconocimiento, abordaje y notificación de las reacciones adversas sistémicas asociadas a PNEUMOVAX23® que previamente no habían sido descritas en la literatura científica ni notificadas a Farmacovigilancia y que podrían ser la base de un estudio de mayor magnitud y la posible modificación de la ficha técnica.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010; 201(1):32-41. PMID: 19947881
- González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2):142-68. PMID: 28198169
- Sallera L. Beneficios de salud y económicos de las vacunaciones preventivas. *Vacunas [edición electrónica]*. 16 (2015), pp. 65-77 [consultado 30 julio 2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-beneficios-salud-economicos-las-vacunaciones-S1576988715000205>. DOI: 10.1016/j.vacun.2015.07.001
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

5. Huerta González, I. (2016). Calendario vacunación infantil Asturias 2016. [acceso 12 Mayo 2018]. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Disponible en: [https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/AS\\_Preencion/Vacunas%202016/Guia%20tecnica%20calendario%202016.pdf](https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Preencion/Vacunas%202016/Guia%20tecnica%20calendario%202016.pdf)
6. Gutiérrez Rodríguez MA, Ordobás Gavin MA, García-Comas L, Sanz Moren JC, Córdoba Deorador E, Lasheras Carbajo MD et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008–2011. *Euro Surv* 2014; 19 (40). PMID: 25323079
7. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination safety. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook*. 13a.; 2015
8. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B et al. Vaccine development: from concept to early testing. *Vaccine* 2016;34(52):6655–64. PMID: 27769596
9. Artículo 2 del Real Decreto núm. 577/2013, de 26 de julio. Regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
10. AEMPS [Internet]. Madrid: MSSSI; [actualizado 22 Nov 2017; citado 17 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>
11. Mellado Pena MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras R, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez M et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr*. 2011;75(6):413.e1–413.e22. PMID: 21963606
12. Castro C, Bustos L, Ocampo R, Molina E, Cabrero P, Vergara R et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation treatment with acenocoumarol in non-valvular atrial fibrillation. *Rev Med Chil*. 2017;145(10):1243–51. PMID: 29488564
13. Morales Acedo MJ, Mora García E, Martínez Blanco J. Reacciones adversas de la carbamacepina. A propósito de un caso. *Semergen*. 2000;26:325–7.
14. Batalla J, Urbiztondo L, Martínez T, Boldú M, Taberner JL. Incidencia de los efectos adversos asociados con la vacunación sistemática y los programas de vacunación en Cataluña. *Vacunas*. 2003;4:127–31. DOI: 10.1016/S1576-9887(03)70341-0
15. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)*. 2015;3:320–43. PMID: 26343190