

Episodio de hipotonía-hiporreactividad como evento supuestamente atribuido a la vacunación e inmunización. Reporte de un caso

Case study of a hypotonic-hyporesponsive episode from an alleged adverse effect following vaccination and immunization

Relato de caso de episódio hipotônico hiporresponsivo supostamente atribuído a um evento adverso pós-vacinação e imunização

Andrea Arriola¹, Mario Romero²

Resumen

El desarrollo de la vacunación a nivel mundial ha permitido el control de algunas enfermedades infecciosas, constituyéndose en una poderosa herramienta de salud pública. Asimismo, se han identificado algunos efectos secundarios neurológicos, como el denominado episodio de hipotonía-hiporreactividad, evento supuestamente atribuido a la vacunación e inmunización. Si bien es poco frecuente, se considera un efecto adverso severo. El objetivo de este artículo es reportar un caso y revisar la literatura sobre el tema. Se presenta una lactante de 2 meses que luego de tres horas de recibir la primera dosis de la vacuna combinada pentavalente, presenta episodio de hipotonía con cianosis de segundos de duración. Este episodio se caracteriza por presentarse horas después de la administración de la vacuna con un inicio súbito de hipotonía generalizada, hiporreactividad y palidez cutánea o cianosis. El diagnóstico es de exclusión, ya que se presenta en lactante de aspecto grave. La mayoría de los episodios se han relacionado con el componente pertussis, ya sea celular o acelular. La vigilancia de los

ESAVI es un pilar fundamental para desarrollar esquemas de vacunación eficaces y seguros para toda la población.

Palabras clave: Vacunación
Episodio hipotonía-hiporreactividad
Vacuna contra la tos ferina

Summary

The global development of vaccines has enabled us to control some infectious diseases and has become a powerful public health tool. Despite this, vaccines have some neurological side effects, such as the so-called Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE), an adverse event following vaccination and immunization (AEFI). Even though it is rare, it is considered to be a severe adverse effect. The objective of this article is to report about a HHE case and to review the literature on the subject. The case is of a 2-month-old infant who, after 3 hours of receiving the first dose of the combined pentavalent vaccine, developed a hypotonic episode with cyanosis of seconds of duration. HHE usually

1. Médica posgrado. Pediatría. ASSE Florida.

2. Médico pediatra. Jefe de Pediatría ASSE Florida.

Depto. Pediatría ASSE-COMEF.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de intereses.

La publicación se realiza con conocimiento y autorización de la familia del paciente.

Fecha recibido: 6 de noviembre de 2019

Fecha aprobado: 17 de febrero de 2020

doi: 10.31134/AP.91.1.5

happens hours after the vaccine is administered and it shows a sudden onset of generalized hypotonia, hyporesponsiveness, pale skin or cyanosis. A diagnosis of exclusion was made, since the symptoms looked serious on the infant. Most episodes have been linked to cellular or acellular pertussis. It is essential to carry out AEFI surveillance in order to develop effective and safe vaccination schedules for the entire population.

Key words: Vaccination
Hypotonic-hyporesponsive episode
Pertussis vaccine

Resumo

O desenvolvimento global de vacinas há permitido controlar algumas doenças infecciosas tornando-se uma poderosa ferramenta de saúde pública. Apesar disso, elas têm alguns efeitos colaterais neurológicos, como o chamado Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH), um evento adverso pós-vacinação e imunização (EAPV). Embora seja raro, é considerado um efeito adverso grave. O objetivo deste artigo é relatar um caso de EHH e revisar a literatura sobre o assunto. O relato de caso é de uma criança de 2 meses de idade quem, após 3 horas de recebimento da primeira dose da vacina pentavalente combinada, desenvolveu um episódio hipotônico com cianose de segundos de duração. O EHH geralmente ocorre horas após a administração da vacina e mostra um início repentino de hipotonia generalizada, hiporresponsividade, pele pálida ou cianose. O diagnóstico foi de exclusão, pois os sintomas no bebê eram sérios. A maioria dos episódios foi associada à pertussis celular ou acelular. É essencial realizar a vigilância da EAPV para desenvolver cronogramas de vacinação eficazes e seguros para toda a população.

Palavras chave: Vacinação
Episódio de hipotonia e hiperacitividade
Vacina contra coqueluche

Introducción

La vacunación como estrategia de salud pública ha demostrado ampliamente su eficacia. Su desarrollo ha permitido el control, e incluso la erradicación, de algunas enfermedades. El impacto en el desarrollo humano es significativo, constituyéndose en una importante herramienta para mejorar la calidad y la sobrevivencia de las poblaciones. La Organización Mundial de la Salud plantea que la inmunización debería considerarse como un componente clave del derecho humano a la salud. Como para cualquier intervención en salud, debe evaluarse su seguridad vigilando la aparición de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización (ESAVI)⁽¹⁻⁴⁾.

La definición de ESAVI incluye todo cuadro clínico desfavorable que ocurre luego de la administración de una vacuna; no implica que se trate de una verdadera reacción adversa por vacunas, para ello es necesario establecer su imputabilidad a través de un exhaustivo análisis⁽⁵⁾.

En el año 2018 se distribuyeron en nuestro país 2.124.992 dosis de vacunas incluidas en el Programa Nacional de Vacunaciones (PNV); en el mismo año, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud recibió 194 notificaciones de ESAVI, de ellas, 117 fueron catalogadas como tales. La frecuencia de ESAVI en Uruguay es 91,3 por millón de dosis administradas⁽⁶⁾.

A partir de la década de 1940 se comenzó a utilizar la vacuna antipertussis a células enteras (DTPw), con excelentes resultados al descender la incidencia y la gravedad de tos convulsa. Debido a su uso masivo, se comenzaron a identificar algunos efectos secundarios neurológicos, como el denominado episodio de hipotonía-hiporreactividad (EHH)⁽⁷⁾. El EHH se caracteriza clínicamente por presentarse horas después de la administración de la vacuna con un inicio súbito de hipotonía generalizada, hiporreactividad y palidez cutánea o cianosis. El diagnóstico es de exclusión, ya que generalmente se presenta en un lactante pequeño de aspecto grave.

Si bien es un evento poco frecuente, es considerado un efecto adverso severo. A nivel internacional las tasas de incidencia de EHH relacionadas con la vacuna pentavalente con componente pertussis celular varían de 36 a 250 episodios por 100.000 dosis, disminuyendo a 4-140 episodios por 100.000 niños vacunados con componente acelular^(8,9).

En Uruguay, en 2018, se confirmaron 16 casos de EHH relacionados a vacuna pentavalente con componente celular, ello significó un aumento en relación con los años previos⁽⁶⁾.

En el certificado esquema de vacunación de Uruguay la vacuna pentavalente que contiene el componen-

te pertussis a células enteras, se administra a los 2, 4, 6 y 15 meses; a los 5 años, la triple bacteriana (DPT), también con componente celular, y a los 11 años la triple bacteriana acelular (dpaT)⁽¹⁰⁾.

La ocurrencia de un EHH constituye una precaución para la administración de dosis sucesivas. Aquellos niños con antecedente de encefalopatía dentro de los siete días posteriores a la inmunización con DPT, DPaT, o dpaT, tienen contraindicación absoluta para recibir el componente pertussis⁽¹¹⁾.

El objetivo de este trabajo es comunicar un caso clínico de episodio de hipotonía-hiporreactividad posterior a la administración de vacuna pentavalente y realizar una revisión sobre el tema.

Caso clínico

Se presenta una lactante de 2 meses de edad. Calmetizada, con adecuado crecimiento y desarrollo. Alimentada con pecho directo exclusivo. Recibiendo vitamina D. Sin antecedentes patológicos a destacar, con buen control en salud. Antecedentes perinatales: producto de primera gestación. Embarazo bien controlado, complicado con tres infecciones urinarias a *Streptococcus* grupo B. La madre recibió la vacuna antipertussis durante la gestación. Paraclínica para búsqueda de VDRL, HIV y hepatitis B, negativas. Presentó una rotura prematura de membranas ovulares de 16 horas; se realizó quimioprofilaxis antibiótica completa para *Streptococcus* grupo B. Nacimiento por parto vaginal eutócico, en cefálica, a las 40 semanas de edad gestacional, pesó 3.760 g, siendo adecuada para la edad gestacional, vigorosa, sin patología perinatal y dada de alta a las 48 horas. No tiene antecedentes familiares a destacar.

De la enfermedad actual, se destaca que tres horas luego de recibir la vacuna pentavalente correspondiente a los dos meses, la notan poco reactiva, y mientras cambiaban el pañal, estando en vigilia, presenta episodio de hipotonía con cianosis central con quejido espiratorio de segundos de duración. Es trasladada, arribando a puerta de emergencia en escasos minutos. Tránsitos normales. Niega síntomas previos. No fiebre. No traumatismos. No consumo de tizanas ni tóxicos.

Al examen inicial: triángulo de evaluación pediátrico inestable por afectación de apariencia y circulación. Glasgow 13. Pupilas reactivas intermedias y simétricas. Temperatura axilar: 36,5 °C. Frecuencia respiratoria: 30 rpm. Frecuencia cardíaca: 140 cpm. Tiempo de recoloración: 2 segundos. Palidez cutánea, no mucosa. No lesiones en piel. No cianosis. Saturación O₂ VEA: 98%. No tirajes. Ventilan bien ambos campos pulmonares. No estertores. Cardiovascular: ritmo regular, sin soplos, ruidos bien golpeados. Abdomen: blando, depresible, indoloro. No visceromegalias.

Psiconeuromuscular: hiporreactiva, llanto débil, ojos cerrados. Fontanela anterior 2 por 2 cm normotensa, moviliza los cuatro miembros. Signo de Sell: negativo. Resto sin alteraciones a destacar. Presenta deposición líquida abundante sin elementos anormales.

Se realizan primeras medidas de estabilización con O₂ por máscara de flujo libre y carga de volumen i/v. Mejora coloración, pero persiste con alteración de conciencia, por lo que se realiza punción lumbar, se inicia ceftriaxona i/v. Paraclínica: glóbulos blancos 15.100/mm³, neutrófilos 49% - 7.420/mm³, linfocitos 42,2% - 6.380/mm³, hemoglobina 10,6 g/l, hematocrito 30%, plaquetas 488.000/mm³, proteína C reactiva 0,24 mg/dl, Na 137 meq/l, K 3,9 meq/l, glicemia 109 mg/dl, funcional y enzimograma hepáticos normales. Función renal normal. Gasesometría venosa: pH 7,4, pO₂ 62 mmHg, pCO₂ 34,7 mmHg, BE -2,8, HCO₃ 22 meq/l. Citoquímico de líquido cefalorraquídeo: aspecto límpido, cristal de roca, incoloro. Sobrenadante límpido, incoloro. No presenta sedimento. Proteínas 0,5 g/l, glucosa 0,72 mg/dl. No se observan glóbulos blancos ni rojos. Bacteriológico directo de líquido cefalorraquídeo: escasos leucocitos polimorfonucleares. No se observan bacterias. Coproviroológico: negativo para rotavirus y adenovirus.

En la evolución mejora su conciencia, Glasgow 15, con llanto enérgico, se prende a pecho directo con buena succión. Permanece ingresada 48 horas, asintomática. Se realiza electroencefalograma, que es normal. Se recibe hemocultivo sin desarrollo bacteriano; cultivo y virológico de líquido cefalorraquídeo negativos. Se realiza notificación al Ministerio de Salud por ESAVI.

Para continuar con el esquema de vacunación, a los cuatro meses se administró la segunda dosis de pentavalente con componente celular, manteniendo ingreso hospitalario por 24 horas sin reiterar el episodio.

Discusión

La definición de caso de EHH fue establecida por el Grupo de Trabajo de la Brighton Collaboration en 1998, siendo este el primer consenso internacional acerca de esta entidad. El EHH se caracteriza por la aparición repentina de pérdida de tono muscular, hiporrespuesta a estímulos y cambio de color de la piel, ya sea palidez o cianosis. Históricamente se han utilizado varios términos, *shock like*, síndrome o colapso, para describir el evento. Su definición es comparable con el síncope en niños mayores^(8,12,13). Se plantean niveles de certeza para su diagnóstico, que se muestran en la tabla 1.

Es una entidad clínica de difícil diagnóstico, ya que muchas veces la descripción del episodio puede no ser del todo precisa, y es posible que se presente en un lactante pequeño, de apariencia grave, que requiere inter-

Tabla 1. Niveles de certeza diagnóstica para EHH. Extraído de Brighton Collaboration⁽¹²⁾.

Nivel 1 de certeza diagnóstica
La aparición repentina de : <ul style="list-style-type: none"> • hipotonía muscular y disminución de la reactividad (es decir, hiporreactividad) o reactividad nula y lividez o cianosis.
Nivel 2 de certeza diagnóstica
La aparición repentina de : <ul style="list-style-type: none"> • dos de los tres criterios de inclusión que definen el nivel 1
Nivel 3 de certeza diagnóstica
La aparición repentina de : <ul style="list-style-type: none"> • dos de los tres criterios de inclusión que definen el nivel 1 y ausencia del tercer criterio.

venciones inmediatas para su estabilización, como ocurrió en el caso presentado.

El rango de tiempo en el que pueden aparecer síntomas se extiende desde la inmunización hasta las siguientes 48 horas, aunque no se puede descartar el cuadro si la latencia es mayor. La mayoría de los eventos informados se producen en las primeras 24 horas, como sucedió en este caso⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Existen casos documentados de EHH posteriores a la inmunización contra difteria, tétanos, haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B. Sin embargo, la mayoría de los episodios se han relacionado con vacunas con componente pertussis celular, y en menor medida con la pertussis acelular⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Se han publicado recientemente reportes de casos a nivel regional, en Argentina y Chile, sobre la ocurrencia de episodios con ambas vacunas con presentaciones clínicas similares^(22,23).

No se han aclarado aún los mecanismos fisiopatológicos que provocan el episodio. Probablemente se pongan en juego múltiples factores relacionados con las características o componentes de la vacuna, fenómenos inmunológicos, neurológicos, cardiovasculares y las características de las personas que presentan el evento^(8,22).

El EHH se ha observado con mayor frecuencia tras la administración de la serie primaria de vacunación, y particularmente tras la primera dosis, con escasa recurrencia con dosis posteriores. La decisión de administrar una segunda dosis debe individualizarse, ya que haber presentado un EHH no constituye una contraindicación^(11,12). En general, la recomendación de continuar con el esquema de vacunación se debe basar en la gravedad y evolución de la reacción previa, la probabilidad de

exposición del niño a la tos convulsa, y los posibles beneficios y riesgos de la vacuna. Al decidir administrar nuevamente la vacuna, se debe brindar apoyo y contención a la familia para afrontar la vivencia previa, siendo recomendable realizarla bajo supervisión clínica, como se efectuó en nuestro caso.

En estudios de seguimiento basados en información proporcionada por los cuidadores de los pacientes y en pruebas de valoración del desarrollo neurológico, se demostró que se trata de un evento autolimitado que no genera secuelas a largo plazo^(16,23-26).

Desde el año 2010, nuestro país ha fortalecido el sistema de vigilancia de ESAVI como parte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia⁽²⁷⁾. En 2018 se evidenció en Uruguay un aumento de los eventos notificados en relación con años anteriores, lo que coincide temporalmente con este caso. Del análisis realizado se comprendió que la tasa por millón de dosis distribuidas aumentó considerablemente con respecto al valor histórico, sin superar lo esperado a nivel internacional. Debido a ello, se solicitó a la Organización Panamericana de la Salud cambiar la marca de vacuna pentavalente ante la eventualidad de que pudiera tratarse de un problema de mayor reactogenicidad de una marca sobre otra. Luego de este cambio, no se recibieron más notificaciones hasta el cierre del año⁽⁶⁾.

Desde el Ministerio de Salud se plantea que aún no existen buenas prácticas sobre la notificación de los ESAVI entre los profesionales de la salud y los usuarios, por lo que es necesario continuar con la promoción, información y educación sobre este tema⁽⁶⁾.

Las notificaciones deben realizarse por medio de trámite vía web (trámites.gub.uy) o contactando con la Unidad de Inmunizaciones (teléfonos: 1934 4050 / 4051, de 9 a 14 horas).

Conclusiones

El EHH es un evento autolimitado, sin secuelas conocidas y que su ocurrencia no debe determinar la suspensión de dosis posteriores, pero sí requiere manejarse con precaución. Es fundamental conocer la existencia de esta entidad para sospecharla, así como notificar su ocurrencia para generar conocimiento a nivel nacional. Por otra parte, la escasa frecuencia de estos eventos ayuda a valorar la inocuidad de una vacunación segura, mejorando la confianza en el programa de vacunación nacional.

La inmunización como estrategia poblacional debe tener una rigurosa vigilancia de los efectos adversos atribuibles a su aplicación. Este es un pilar fundamental para desarrollar esquemas de vacunación eficaces y seguros para toda la población.

Referencias bibliográficas

1. **American Academy of Pediatrics.** Active and passive immunization. En: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, eds. Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases. 30 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:1-107.
2. **Australian Technical Advisory Group on Immunisation.** Fundamentals of immunisation En: Australian Government. Department of Health. Australian immunization handbook. Canberra: ATAGI, 2018. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/fundamentals-of-immunisation>. [Consulta: 20 marzo 2019].
3. **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). Atlanta, GA: CDC, 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. [Consulta: 20 marzo 2019].
4. **Organización Mundial de la Salud.** Plan de acción mundial sobre vacunas. EN: 65ª Asamblea Mundial de la Salud. 26 de mayo de 2012. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_R17-sp.pdf?ua=1. [Consulta: 3 febrero 2020].
5. **Uruguay. Ministerio de Salud.** Vigilancia de efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación. Montevideo: MS, 2013. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vigilancia-de-efecto-adverso-supuestamente-atribuibles-la-vacunacion-e>. [Consulta: 20 enero 2020].
6. **Uruguay. Ministerio de Salud. Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología - Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria.** Informe del sistema notificación de efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Año 2018. Montevideo: MS, 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Esavi%202018.pdf>. [Consulta: 20 enero 2020].
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** Pertussis. En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, ed. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13 ed. Washington, DC: Public Health Foundation, 2015:261-78. Disponible: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>. [Consulta: 20 marzo 2019].
8. **Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, 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.
9. **World Health Organization.** Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015, 90:433-60. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>. [Consulta: 30 enero 2020].
10. **Uruguay. Ministerio de Salud.** Esquema de vacunación vigente. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>. [Consulta: 20 enero 2020].
11. **Uruguay. Ministerio de Salud.** Guía nacional de vacunación en situaciones especiales. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-de-vacunacion-en-situaciones-especiales>. [Consulta: 20 enero 2020].
12. **Brighton Collaboration. Grupo de Trabajo sobre el EHH.** El episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) como evento adverso después de la inmunización: definición de caso y guías para la recogida, análisis y presentación de datos. Basilea, Suiza: Brighton Collaboration, 2003. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000497cnt-2013-10_vaccine_2007_hhe_spanish.pdf. [Consulta: 3 febrero 2020].
13. **Monteiro S, Takano O, Waldman E.** Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine* 2010; 28(18):3127-33.
14. **Galindo Santana B, Díaz D, Galindo Sardiña M.** Episodio de hipotonía e hiporreactividad posterior a la aplicación de vacunas en Cuba durante el periodo 2012-2013. *Rev Cuba Med Trop* 2015; 67(3):1-12.
15. **Braun M, Terracciano G, Salive M, Blumberg D, Vermeer-de Bondt P, Heijbel H, et al.** Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998; 102(5):E52.
16. **DuVernoy T, Braun M.** Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics* 2000; 106(4):E52.
17. **Schmitt H, Schuind A, Knuf M, Beutel K, Schulte-Wissermann H, Gahr M, et al.** Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 1996; 129(5):695-701.
18. **Gold M, Kempe A, Osbourn M.** A comparison of serious adverse reactions to whole cell and acellular pertussis vaccines in South Australia. *Med J Aust* 1999; 171(6):331-2.
19. **Miller E.** Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals* 1999; 27(2):79-86.
20. **Díaz Morales O, Martínez Pajares J, Trigo Moreno J, Ramos Díaz J.** Episodio de hipotonía-hiporreactividad posvacunación con DTPa. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(4):e97-100.
21. **Velasco J, Montero D, Guzmán M.** Episodio hipotonía-hiporreactividad posterior a la inmunización con vacuna combinada con pertussis de células enteras: reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88(6):771-5.
22. **Vermeer P, Dzaferagiæ A, David S, van der Maas N.** 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.
23. **Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C.** Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21(17-18):2003-14.
24. **Baraff L, Shields W, Beckwith L, Strome G, Marcy S, Cherry J, et al.** Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-te-

- tanus-pertussis immunization: follow-up evaluation. *Pediatrics* 1988; 81(6):789-94.
25. **Gold R, Scheifele D, Halperin S, Déry P, Law B, Lebel M, et al.** Hypotonic-hyporesponsive episodes in children hospitalized at 10 Canadian Pediatric Tertiary-Care Centres, 1991-1994. *Can Commun Dis Rep* 1997; 23(10):73-6.
26. **Blumberg D, Lewis K, Mink C, Christenson P, Chatfield P, Cherry J.** Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91(6):1158-65.
27. **Rodríguez A, Zunino C, Speranza N, Fernández S, Varela A, Picón T, et al.** Seguimiento de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) graves notificados al Ministerio de Salud Pública entre 2010 y 2014. *Rev Méd Urug* 2017; 33(1):47-58.

Correspondencia: Dr. Mario Romero.
Correo electrónico: marioeromero5@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Andrea Arriola ORCID 0000-0002-9517-282X, Mario Romero ORCID 0000-0003-1633-2862
