



Protocolo para la Implementación de la Vigilancia de ESAVIs para las vacunas SARS-CoV-2 en PARAGUAY

La vigilancia pasiva de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) constituye un pilar fundamental para identificar e investigar eventos en el contexto de introducción de nuevas vacunas¹. Lo anterior adquiere una especial relevancia en el contexto de la pandemia actual, considerando que se está en presencia de un desarrollo acelerado de las vacunas, donde se superponen las etapas experimentales de los ensayos clínicos, que nos permitirán contar con vacunas contra SARS-CoV-2 que sean eficaces, seguras y de calidad². Considerando que, para estas nuevas vacunas, los datos de seguridad de los ensayos clínicos que estarán disponibles en el momento de la autorización serán limitados e insuficientes para detectar eventos adversos raros y eventos que se presenten con una latencia mayor a la duración de los ensayos clínicos; y, considerando que la información de seguridad será limitada en ciertas poblaciones, las actividades de farmacovigilancia serán particularmente importantes y deben verse reforzadas¹. En este contexto, el presente documento tiene como objetivo establecer lineamientos para la realización de la vigilancia de los eventos supuestamente atribuidos a vacunación o inmunización (ESAVI) de las vacunas SARS-CoV-2 que se utilizarán en el país. Para cumplir con este objetivo, se abordarán de manera resumida los siguientes contenidos:

- ✓ Base legal para el reporte de los ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2
- ✓ Priorización de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Investigación de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Evaluación de los ESAVI asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Solicitud de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de manejo de Riesgo (PMR) para Vacunas SARS-CoV-2 a los Titulares de Registros Sanitarios (TRS).



Base legal para el reporte de los ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2

- ✓ Ley 836/80 "Codigo Sanitario"
- ✓ Ley 4621/12 "Ley Nacional de Vacunas"
- ✓ Ley 1119/97 "Ley de Productos para la Salud y Otros"
- ✓ Resolución S.G. N° 509/2020 "Conformación del Comité Técnico para la evaluación de ESAVIs"
- ✓ Resolución S.G. N° 048/16 incorporación del Documento N° 5 de la Red Parf como guía para la implementación de "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas", (OPS/OMS)

Tipos de Farmacovigilancia

- **FARMACOVIGILANCIA PASIVA**

Notificación espontanea

- **FARMACOVIGILANCIA ACTIVA o INTENSIVA**

Sistemas centrados en el medicamento (vacuna)

Sistemas centrados en el paciente

Notificación de ESAVIs

- Mediante ficha de notificación
- Vía on line

Tiempos para notificar

- Casos leves y moderados: **72 horas**
- Casos graves: **inmediato, no más de 24 horas**

Priorización de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2

En el contexto de la pandemia debe priorizarse el reporte de los ESAVI serios, que se definen como aquellos que cumplan una o más de las siguientes condiciones:

- Ponen en peligro la vida del paciente.
- Causan la muerte del paciente.
- Provocan incapacidad o invalidez grave.
- Causan o prolongan la hospitalización.



- Generan anomalía congénita.

Dentro del presente contexto, de igual manera se deberá, monitorear y promover la notificación de los siguientes eventos, según los plazos de notificación establecidos:

- Eventos nuevos o no descritos (inesperados).
- Eventos adversos de especial interés (AESI, del inglés *adverse events of special interest*) priorizados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Ver anexo 1).
- Eventos cuya frecuencia sea anormalmente alta, o estén vinculados a algún tratamiento concomitante.
- Aquellos relacionados geográficamente (clúster) o que involucran a grupos vulnerables o específicos de personas.
- Eventos de contingencia nacional que, por su repercusión mediática, requieran de una pronta respuesta.
- Eventos asociados a falta de efectividad vacunal.

Los casos que requieren investigación **de los reportes de ESAVI asociados a vacuna SARS-CoV-2**, se iniciaran desde donde fue realizado el reporte y/o en donde el paciente fue vacunado o recibió atención médica.

La investigación de casos, comprende:

Recolección y envío de información: El PNEI-PAI, debe realizar la recolección y evaluación de la calidad de la información o notificación del ESAVI. Esta acción podrá corresponder a: verificar los datos aportados en el reporte inicial, recopilar antecedentes clínicos desde documentos en origen, verificar presencia o ausencia de causas alternativas que incluyen aspectos clínicos, psico-sociales, operativos (cumplimiento de protocolos, cadena de frío), seguimiento de los casos para conocer el estado y evolución del paciente. En caso de tratarse de un ESAVI serio-fatal, serio, inesperado, o algún evento adverso de especial interés, se solicitará que el envío de la información se realice lo más pronto posible y, en los casos que aplique, se continúe informando la evolución del paciente de manera periódica, hasta que el mismo haya sido dado de alta o se haya resuelto el evento reportado. En la



tabla 1, se presenta el tipo de información solicitada en la investigación de los distintos tipos de casos.

Revisión y Evaluación: En caso de tratarse de ESAVI serio-fatales, serios, inesperados y AESI, luego de la recolección de la información, se convocará al Comité Técnico de evaluación de ESAVIs, con dicho equipo conformado, y en base a la evidencia entregada por el PNEI-PAI, se realizará la evaluación de los antecedentes.

Concluir investigación: Se priorizará el envío de la conclusión de la investigación de los casos individuales al MSP y BS, en el que se indicara el resultado del análisis de causalidad y se dará indicaciones para continuar con el esquema de vacunación, dando prioridad al envío de los análisis correspondientes a casos fatales y serios de relevancia clínica (por ej.: se priorizara el envío del análisis de un caso de Síndrome de Guillain Barré sobre una convulsión febril). Cuando se trate del análisis de un clúster, aumento de la tasa de eventos serios o falta de eficacia, desde el PNEI-PAI se realizará el análisis y se comunicaran los resultados de la investigación al MSP y BS, de este modo se iniciaran o implementaran las acciones correctivas necesarias en caso de haberse identificado una circunstancia prevenible. Además, en caso de ser necesario, los resultados de las investigaciones se verán reflejados en la toma de decisiones regulatorias por parte del MSP y BS, por ej.: la actualización de los folletos de información al paciente y profesional (precauciones y contraindicaciones, etc.) de las vacunas SARS-CoV-2 utilizadas en el país, así como la publicación de notas informativas de seguridad de vacunas e información publicada en la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Tabla 1: Casos calificados para ser investigados y tipo de información solicitada.

TIPO DE CASOS	INFORMACIÓN SOLICITADA EN LA INVESTIGACIÓN DE LOS CASOS
Serios	Se enviará al notificador primario (nivel local), la solicitud de información del caso, que incluye verificar o completar la información enviada en la notificación de ESAVI, que falte o que se requiera aclarar. Para los ESAVI relacionados con las vacunas SARS-CoV-2, cobra especial relevancia registrar la marca, el fabricante y el número de lote de la vacuna administrada, en vista de que dispondremos de más de un tipo de vacuna, desarrolladas en plataformas distintas, con diferentes dianas antigénicas, adyuvantes, dosis y posología, por lo tanto, es de vital importancia poder relacionar correctamente los ESAVI con la vacuna administrada. Además, se deberá profundizar en los aspectos clínicos del paciente, conocer los elementos evaluados en de diagnóstico diferencial del ESAVI, como por ej.: exámenes, patología base, enfermedades y medicamentos concomitantes, factores de riesgo, entre otros.
Inesperados	
Eventos adversos de especial interés	
Aumento inesperado de las tasas de un evento	
Casos de contingencia	
Serio-Fatal	Se solicitará al notificador primario (nivel local), la información de los casos serios fatales que debe incluir los resultados de la auditoría interna y autopsia del paciente (la OMS recomienda que todos los casos fatales asociados a vacunas SARS-CoV-2, cuenten con autopsia) En caso de que sea aprobado el uso de vacunas SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos, se debe tener presente que, en el caso de defunción infantil, es obligatorio realizar la auditoría interna.
Clúster o conglomerados de casos	Se solicitará al notificador primario (nivel local) la siguiente información: lote de la vacuna involucrado, el nivel de entrenamiento de quienes realizaron la vacunación, revisión del cumplimiento de protocolos de administración de la vacuna, incluido verificación de cadena de frío. Además, describir si hay alguna circunstancia común en los casos detectados.
Falta de efectividad	Se solicitará al notificador primario (nivel local), además de la identificación del agente infeccioso: verificar el tiempo transcurrido desde que se administró la vacuna, hasta que se iniciaron los síntomas de infección; la condición inmunológica del paciente, así como conocer el lote de la vacuna, identificar el cumplimiento de protocolos de administración de la vacuna, incluido verificación de cadena de frío.

Evaluación de causalidad de ESAVI asociados a la administración de vacunas SARS-CoV-2

La evaluación de causalidad es definida como la revisión sistemática de la información de un caso ESAVI y tiene como objetivo determinar la



probabilidad de una asociación causal entre un evento adverso y las vacunas administradas⁷. Esta evaluación se realiza en conjunto entre el Departamento de vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación (D-EPV/PAI) y un equipo de expertos en ESAVI.

La evaluación de causalidad de los casos individuales se realizará solo para los ESAVI que cumplan con el criterio de seriedad, priorizando la evaluación de los casos con desenlace fatal, y los serios de relevancia clínica; además, la evaluación solo se realizará una vez que se cuente con toda la información de la investigación del caso (ver tabla 1). La evaluación consiste en la revisión de la evidencia disponible, sobre la base de los antecedentes clínicos, considerando, para ello, la ventana de tiempo en la que se presenta el evento, y así asignar una “probabilidad causal”⁶.

La evaluación de causalidad de los ESAVI asociados a las vacunas en general se realiza de acuerdo a la metodología recomendada por OMS. En el caso de vacunas SARS-CoV-2, se utilizará una adaptación de esta metodología, la que se basa en un algoritmo de preguntas que se muestran a continuación⁶

1. ¿Hay evidencia determinante que indique que otras causas originaron el ESAVI?: Se refiere a información o resultados de la investigación, incluidos historia clínica, procedimientos, resultados de exámenes, etc., que muestren la existencia de otras causas que expliquen el evento⁶. Para la evaluación de ESAVI asociados a vacuna SARS-CoV-2, será determinante poder descartar causas alternativas, considerando que, inicialmente, las vacunas serán utilizadas en población adulta, que muchas veces presentan patologías crónicas que pudieran ser la causa del evento⁵.

2.a ¿Hay una asociación descrita en la literatura médica, entre el ESAVI y la vacuna o la vacunación?: Esta pregunta pretende identificar si hay evidencia científica que respalde la asociación entre el ESAVI y la vacuna⁶; no obstante, al tratarse de vacunas SARS-CoV-2, la información disponible en literatura será limitada, por lo tanto, se utilizará información de los ensayos clínicos e información publicada en las plataformas de vacunas, además de la información contenida en los Planes de Manejo de Riesgo (PMR) y los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), elaborados por los titulares de registro sanitario⁵.

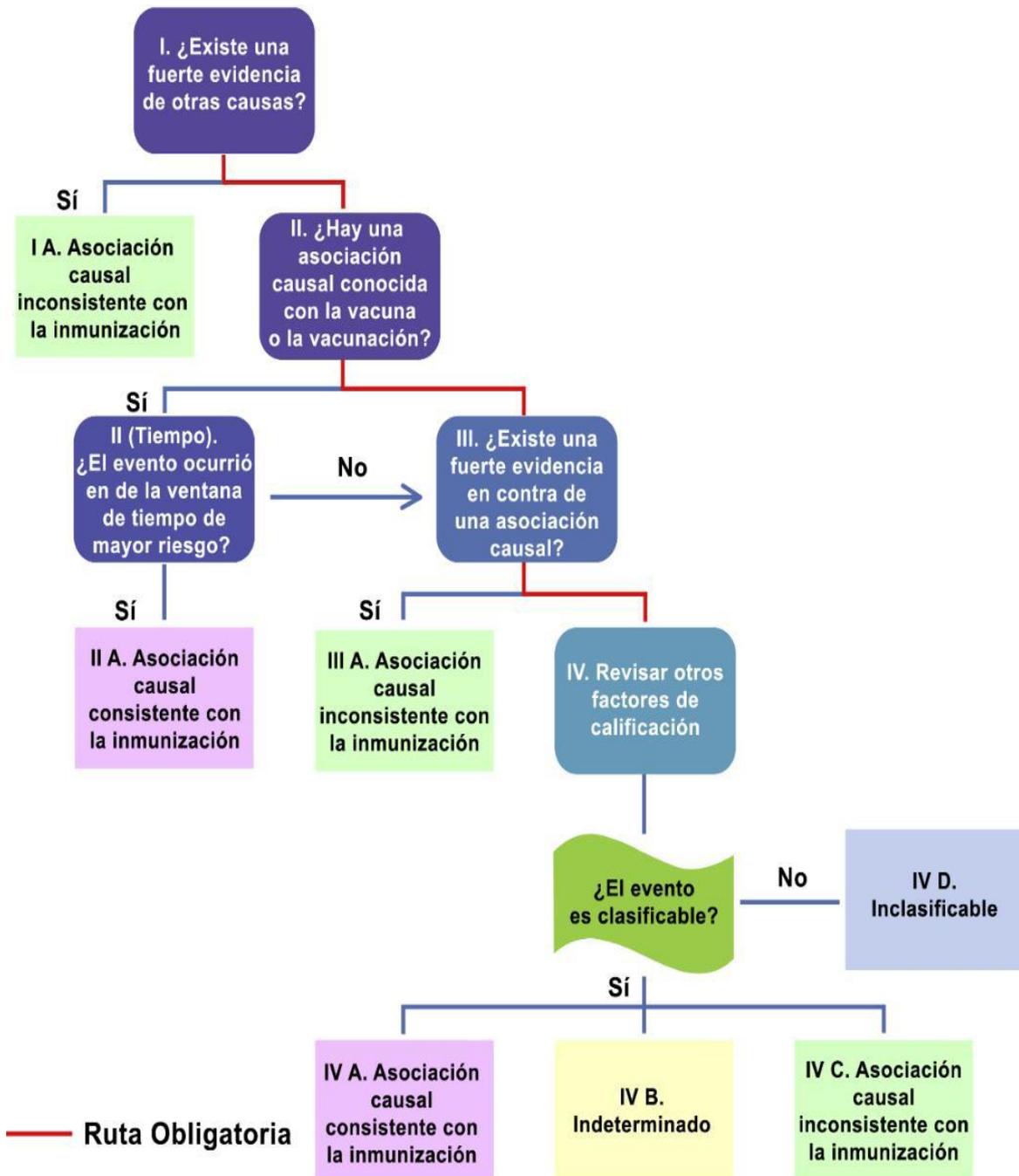


2.b ¿El evento estuvo dentro de la ventana de tiempo de mayor riesgo?: Se refiere a identificar si la temporalidad con la que se generó el evento, es la temporalidad descrita en literatura para que sea plausible su asociación con la administración de la vacuna⁶. Por lo tanto, al igual que en la pregunta anterior, para las vacunas SARS-CoV-2 se utilizarán las fuentes de información señaladas⁵.

3. ¿Hay evidencia en contra de una asociación causal?: Se refiere a si, luego de una investigación realizada por organismos técnicos entendidos en la materia, se concluye que existe evidencia en contra de una asociación causal con la vacuna⁶. Para las vacunas SARS-CoV-2, es probable que no esté disponible este tipo de información, siendo necesario continuar con la evaluación de otros factores que permitan asignar causalidad.

4. ¿Existen otras consideraciones o factores a considerar que pudieron haber impactado en el desarrollo del ESAVI?: Esta pregunta pretende identificar otros factores que son necesarios contemplar al momento de la evaluación, como por ej., la tasa basal del evento, la cual debe ser conocida no solo para los pacientes inmunizados con vacunas SARS-CoV-2, sino también para los pacientes no vacunados⁵, de manera de poder establecer una comparación. Además, es necesario evaluar antecedentes de salud no considerados anteriormente (por ej. condición inmune del paciente, medicamentos que pudieron haber generado alguna interacción o sintomatología y/o inmunosupresión, patología base etc.)⁶.

Figura 1. Algoritmo recomendado por OMS, para la evaluación de casos de ESAVI, traducido desde su versión original en inglés.



Una vez aplicado el algoritmo, se puede clasificar el ESAVI en 3 categorías de causalidad, las que se definen a continuación:



1. Asociación consistente con la vacuna o con el proceso de inmunización:

En esta categoría, se encuentran 4 tipos de reacciones que pudieran ser consistentes₆:

- Reacción relacionada con el antígeno o con alguno de los componentes de la vacuna.
- Reacción relacionada con un defecto de calidad de la vacuna.
- Reacción relacionada con error de la inmunización.
- Reacción relacionada con ansiedad a la inmunización. Para las vacunas SARS Cov-2, esta clasificación debe ser especialmente considerada ya que se puede producir un incremento de reportes de ansiedad y/o respuestas relacionadas con el estrés por la inmunización, considerando que las vacunas serán utilizadas en adolescentes y adultos jóvenes, cuyo grupo etario presenta una mayor incidencia de este tipo de eventos₅.

2. Indeterminado con la vacuna o con el proceso de inmunización:

En esta categoría, se encuentran 2 tipos de reacciones:

- La relación temporal es consistente, pero hay insuficiente evidencia definitiva de una relación causal con la vacuna₆.
- Los factores determinantes para la clasificación muestran contradicciones y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacunación₆.

3. Asociación causal inconsistente con la vacuna o con el proceso de inmunización:

- En esta categoría se clasifican los casos en los cuales no existe una asociación con la vacuna o el proceso de inmunización, y la causa del ESAVI es por una razón diferente, ya sea por la patología de base, una enfermedad concomitante, o un evento coincidente temporalmente₆.

4. Inclasificable:

- No es una categoría de causalidad como tal, sino un estado en el que se clasifica un reporte cuando no existen antecedentes suficientes que permitan asignarle una categoría de causalidad, en la cual se debiera



identificar la información específica que hace falta para asignarle una categoría de causalidad en el futuro⁶.

Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Manejo de Riesgo para Vacunas SARS-CoV-2.

Ante la necesidad de adoptar decisiones oportunas y efectivas para el manejo de la pandemia, los Titulares de Registros Sanitarios (TRS) deben garantizar el acceso a vacunas, asegurar su eficacia, seguridad y calidad. Esto incluye, como instrumento clave en apoyo a la vigilancia postcomercialización, la presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) para estas vacunas. Estos documentos son responsabilidad de los TRS de las vacunas y deben ser presentados ante la Autoridad Sanitaria, conforme al marco legal vigente, pudiendo ser requeridos al momento de solicitar el registro sanitario y/o la autorización de uso o en el periodo postcomercialización⁷.

Para concluir, recordamos que, en el posible escenario de autorización de emergencia, cobra gran importancia el cumplimiento de los plazos en los que los TRS deben realizar la notificación y el análisis de las sospechas de eventos adversos; la actualización permanente de la evidencia de los estudios que se encuentren en curso, la presentación y actualización de los IPS y PMR; y las modificaciones pertinentes en las condiciones de autorización y los folletos de información al paciente y profesional, en función de la evidencia que se encuentre disponible¹.



Anexo 1. Eventos de Especial Interés asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2

Los AESI, son aquellos eventos de importancia médica preidentificados y predefinidos que tienen el potencial para asociarse causalmente con la administración de la vacuna y que necesitan ser monitoreados cuidadosamente y confirmados por estudios específicos adicionales¹.

Los AESI asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2, han sido definidos por organismos internacionales que trabajan en seguridad de vacunas. Estos eventos fueron seleccionados en base a los siguientes fundamentos^{1,2}:

1. Asociación comprobada con la inmunización que abarca varias vacunas diferentes.
2. Asociación comprobada con la vacuna que teóricamente podría ser cierta para las vacunas de la Coalición para las Innovaciones en Preparación ante Epidemias (CEPI) en desarrollo.
3. Preocupación teórica basada en la inmunopatogénesis.
4. Preocupación teórica relacionada con la replicación viral durante la enfermedad de tipo salvaje.
5. Preocupación teórica porque se ha demostrado en un modelo animal con una o más plataformas de vacuna candidatas.

A continuación, se muestran los AESI relevantes para las vacunas SARS-CoV-2, se debe tener en cuenta, que no todos los AESI descritos en la lista poseen actualmente definiciones de caso desarrolladas por Brighton Collaboration (BC). Esta que es una colaboración internacional de expertos científicos que desarrollan criterios de inclusión y exclusión que permiten la clasificación de un evento que se sospecha pudiera estar asociado a la vacunación de acuerdo a su nivel de certeza diagnóstica. La tabla 2, contiene los AESI relevantes asociados a las vacunas SARS-Cov-2, junto con el enlace para acceder a las definiciones de casos disponibles, actualmente BC está trabajando en el desarrollo de las definiciones de casos faltantes^{1,2}.

Tabla 2. AESI relevantes para las vacunas SARS-CoV-2

Sistema	AESI asociado a la administración de vacunas SARS-CoV-2
Inmunológico	Aumento de la enfermedad después de la vacunación
	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños
	Anafilaxia
	Artritis aséptica aguda
Cardíaco	Lesión cardíaca aguda que incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Microangiopatía • Insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico • Miocardiopatía por estrés • Arteriopatía coronaria • Arritmia • Miocarditis, pericarditis
Hematológico	Trastorno de la coagulación <ul style="list-style-type: none"> • Trombosis venosa profunda • Embolia pulmonar • Accidente cerebrovascular • Isquemia de extremidades • Enfermedad hemorrágica
	Trombocitopenia
Renal	Falla Renal Aguda
Gastrointestinal	Falla Hepática Aguda
Neurológico	Síndrome de Guillain-Barré
	Anosmia, ageusia
	Convulsión generalizada
	Meningitis Aséptica
	Meningoencefalitis
	Encefalomielitis diseminada aguda
Dermatológico	Lesiones similares a sabañones
	Vasculitis cutánea de un solo órgano
	Eritema multiforme
	Alopecia



Tabla 3. Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización esperados

ESAVI supuestamente asociado a la administración de vacunas SARS-CoV-2	
Dolor	Fatiga
Calor	Cefalea
Rubor	Sudoración
Tumefacción	Malestar
Necrosis	Irritabilidad
Fiebre	Rash
Nauseas	Edema
Mialgia	Convulsión
Ictericia	Apnea



Referencias:

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica. Julio de 2020. [Internet]. Disponible en:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52513/OPSHSSMTCOVID-19200026_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Resumen sobre avances en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19. abril 2020. [Internet]. Disponible en:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52275/OPSFPLIMCOVID-19200009_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. World Health Organization (WHO). Global manual on surveillance of adverse events following immunization. 2014. [Internet].
Disponible en:
https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1.
4. Brighton Collaboration. Brighton Collaboration Publications and Related Tools. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/>.
5. World Health Organization (WHO). COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. [Internet].
Disponible en:
https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1
6. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). 2nd edition. 2018. [Internet].
Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/.
7. The European Medicines Agency (EMA). The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The Heads of Medicines Agencies (HMA). European Strategy for Influenza A/H1N1 Vaccine Benefit-Risk Monitoring. 2009.
8. European Medicines Agency (EMA). Consideration on core requirements for RMPs of COVID-19 vaccines [Internet]. 2020 [citado 23 de noviembre de 2020].
Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf.
9. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines [Internet]. 2020 [citado 23 de noviembre de 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf