PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES
PARAGUAY
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

Manual para la Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) en PARAGUAY

PARAGUAY 2021

BORRADOR

Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud Américas
TESÃI HA TEKO PORÃVE
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
GOBIERNO NACIONAL
Paraguay de la gente

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

AUTORIDADES NACIONALES

Dr. Julio César Borba Vargas
Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dra. Lida Mercedes Sosa Arguello
Viceministra de Rectoría y Vigilancia de la Salud

Dr. Víctor Hernán Martínez Acosta
Viceministro de Atención Integral a la Salud

Dr. Víctor Guillermo Sequera Buzarquis
Director General de Vigilancia de la Salud

Dr. Héctor Raúl Castro Leguizamón
Director del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles y Programa Ampliado de Inmunizaciones

BORRADOR

Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS.

Con la asesoría técnica de la Organización Panamericana de la Salud:

Dra. Fabiana Michel
Asesora de Inmunización Integral de la Familia

Dra. Norma Coluchi
Consultora Nacional HEFA (Health For All)

GLOSARIO

Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación e Inmunización (ESAVI): cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurra posterior a la vacunación/inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

Evento adverso de Interés Especial: Un EVADIE o AESI (por sus siglas en inglés), es un evento preidentificado y predefinido, que es significativo desde el punto de vista médico, y tiene el potencial de estar asociado causalmente con una vacuna. Los eventos de interés especial se detallan en el Anexo 8.

Reacción adversa a la vacuna: Es el daño que se produce después de la administración de una vacuna (a dosis indicada por el fabricante) y en un tiempo determinado; cuando existe una relación entre cualquiera de los componentes del biológico administrado y el daño observado.

Asociación causal: relación causa –efecto entre un factor denominado causal y un desenlace denominado efecto.

Conglomerado (Clúster): dos o más casos del mismo evento adverso, relacionados en tiempo, lugar o vacuna administrada.

Error programático: cualquier desviación en los procedimientos estandarizados, recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacuna desde su distribución por el fabricante, hasta su uso e incluyendo el desecho de residuos.

ESAVI grave: es un ESAVI que resulta en la muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolonga la misma, resulta en discapacidad significativa o permanente, en aborto o es una anomalía congénita.

ESAVI no grave: ESAVI que no cumple los criterios de gravedad y en consecuencia no genera riesgos de afectar permanentemente la salud del vacunado.

Evaluación de causalidad: revisión sistemática de los datos sobre un caso de ESAVI para determinar la probabilidad subjetiva de una asociación causal entre el evento y la vacuna recibida. Esta evaluación debe ser hecha por un grupo de expertos.

Evento coincidente: un ESAVI que no es causado por la vacuna, ni por un error programático, ni por el estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna.

Falla de la vacunación: Falla de la vacuna en lograr el estímulo inmunológico que permita la protección en contra de la enfermedad objetivo. Se mide en términos de desenlaces

BORRADOR

clínicos e inmunológicos o por desenlaces subrogados cuando existen. Se diferencian dos tipos, falla primaria cuando no se genera seroconversión o seroprotección y falla secundaria cuando la seroconversión lograda se reduce rápidamente o no es suficiente para proteger de la enfermedad objetivo.

Farmacovigilancia de vacunas: conocimiento y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y comunicación de ESAVI y otros aspectos relacionados con la vacunación e inmunización para proveer información que permita garantizar la seguridad de las vacunas.

Práctica de inyección segura: Prácticas que garantizan que el proceso de administración parenteral de un medicamento (vacuna) no genere ningún riesgo para la salud del vacunado, de otras personas o para el medio ambiente.

Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación: ESAVI generado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socio-culturales.

Evento relacionado con un error programático: ESAVI causado por manipulación y/o uso inapropiado de la vacuna, también por mala prescripción de esta. Un error programático que no conduce a manifestaciones en el estado de salud no es un ESAVI.

Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes: ESAVI que es causado por una o más propiedades inherentes de la vacuna, ya sea el principio activo o cualquier otro de sus componentes (i.e. adyuvantes, preservantes o estabilizantes).

Evento relacionado con cualquier defecto de calidad de la vacuna: ESAVI que es causado por uno o más defectos en la calidad de fabricación de la vacuna, incluyendo el dispositivo de administración cuando éste sea suministrado por el fabricante.

Seguridad de vacunas: orientación de las conductas institucionales y humanas hacia la búsqueda de minimización de los riesgos generados por las vacunas y la vacunación y hacia el mantenimiento de su efectividad.

Señal (señal de seguridad): información (de una o múltiples fuentes) que sugiere una asociación causal nueva o potencialmente nueva o una variación en una asociación causal conocida, entre una intervención y un evento adverso o grupo de eventos adversos. La probabilidad de que la señal sea cierta debe ser considerable para que se justifique su verificación.

Tasa basal: corresponde a la tasa de incidencia de la condición de salud o enfermedad en población no vacunada y que puede tener una relación temporal con la vacunación.

Tasa esperada: es la tasa de incidencia conocida de una condición de salud o enfermedad con relación confirmada con la vacuna. Esta incidencia usualmente se ha medido en ensayos clínicos.

Tasa en exceso: tasa de incidencia no esperada, de una condición de salud o enfermedad con relación confirmada con la vacuna y adicional a la tasa esperada de dicha condición o enfermedad.

Tasa observada: es la tasa de incidencia medida de un ESAVI en una población. Está compuesta por la tasa basal de la condición en población vacunada y por la tasa esperada. Según el caso.

Vigilancia es Salud Pública: gestión de la información sobre un riesgo para la salud de la población. Gestión de la información es el proceso de colecta sistemática, almacenamiento, análisis y uso con un propósito definido.

BORRADOR

ABREVIATURAS

AESI	Adverse Events of Special Interest
ANR	Autoridad Nacional Reguladora
CONAES	Comité Nacional de ESAVI
DGVS	Dirección General de Vigilancia de la Salud
DINAVISA	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
ESAVI	Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización
EVADIE	Eventos Adverso de Interés Especial
MSPBS	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAI	Programa Ampliado de Inmunización
PNEI	Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles
RAM	Reacción adversa a medicamentos
UMC	Uppsala Monitoring Center

BORRADOR

INDICE

CAPITULO 1 - INTRODUCCIÓN _____ *1*

CAPITULO 2 – VACUNACION SEGURA _____ *4*

*CAPITULO 3 – MARCO CONCEPTUAL*_____ *7*

*CAPITULO 4. EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACION O INMUNIZACIÓN (ESAVI)*_____ *13*

*CAPITULO 5. MODELOS DE VIGILANCIA DE ESAVI*_____ *18*

CAPITULO 6. PASOS PARA LA INVESTIGACIÓN Y ANÁLISIS DE UN ESAVI _____ *26*

CAPITULO 7. GESTION DE DATOS E INDICADORES DE LA VIGILANCIA DE ESAVI _____ *30*

CAPITULO 8. ACCIONES Y RESPUESTA POSTERIOR A LA NOTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN FINAL DE UN ESAVI _____ *35*

CAPITULO 9. COMUNICACIÓN DE RIESGO RELACIONADA A ESAVI _____ *38*

*REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS*_____ *39*

ANEXOS _____*Error! Bookmark not defined.*

BORRADOR

CAPITULO 1 - INTRODUCCIÓN

La prevención de las enfermedades infecciosas mediante la inmunización representa una de las intervenciones en salud pública más exitosas y costo efectivas de todas las épocas, logrando dentro de sus hitos la erradicación de la viruela, lo que ha sido uno de los logros más grandes de la humanidad. Asegurar el acceso a vacunas seguras es esencial para la atención de la salud de la población general, considerando el beneficio que éstas aportan.

Las vacunas incluidas en el esquema nacional de vacunación establecido por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) son seguras, eficaces y de calidad comprobada, pero pueden ocurrir eventos adversos después de su administración. Aunque generalmente estos son leves, deben ser notificados e investigados para mantener la confianza de la población en la seguridad de las vacunas para evitar el rechazo de las mismas que puede contribuir a la disminución de la cobertura de vacunación, el incremento de la población susceptible y a la aparición o reaparición de epidemias.

Por otra parte el acceso a las innovaciones en inmunización, sobre todo para emergencias en salud pública, como la generada por el SARS-CoV-2, incrementó la disponibilidad de vacunas que se basan en nuevas plataformas de producción y presentan diferentes perfiles de eficacia y seguridad, determinando la necesidad de contar con un sistema que permita monitorear permanentemente y en tiempo real la seguridad de las vacunas y de la vacunación, identificando e investigando oportunamente cualquier evento que pueda ser atribuible a la vacunación o inmunización.

Un ESAVI se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurra posterior a la vacunación/inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.
La vigilancia de ESAVI tiene como objetivo la detección temprana y el análisis de eventos adversos para elaborar una respuesta rápida y apropiada que permita minimizar el impacto negativo en la salud de los individuos y ene el programa de inmunización. La información generada por el sistema de vigilancia de ESAVI proporciona información para identificar riesgos no reconocidos hasta el momento y potencialmente derivados de la interacción del producto biológico con l sistema inmune del receptor, desviaciones del proceso de uso de la vacuna o problemas de calidad en la producción de la vacuna, así como discriminar de aquellos asociados de manera errónea a la vacunación, entre otros (1).

El sistema de vigilancia de ESAVI en Paraguay se sustenta en la Ley N° 4621 "Nacional de Vacunas", que dispone en su Artículo ***17*** ***"****establece la obligatoriedad para todos los Directores o Administradores de los establecimientos públicos, privados y de seguridad social, estarán obligados a registrar y notificar la presencia de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización ocurridos en el interior de las sedes a su cargo. Asimismo,*

deberán garantizar el manejo adecuado del caso y hacer el seguimiento [1]correspondiente hasta su clasificación final conforme a las normativas del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
La Autoridad Nacional Regulatoria deberá definir la Reglamentación correspondiente para el cumplimiento de estas funciones y actualizarlas periódicamente, según las necesidades sanitarias de regulación"[1].

Los eventos esperados después de la vacunación son en su mayoría leves, autolimitados y desaparecen sin tratamiento, no producen trastornos a largo plazo; los eventos graves son muy raros. Es importante que el personal de salud sepa identificar para notificar oportunamente, brindar una atención adecuada y responder a cualquier inquietud pública respecto al uso de vacunas. La vigilancia regular que se realiza en la red de servicios de salud debe incluir el seguimiento a los ESAVI y reportar inmediatamente al nivel inmediato superior. Este documento es una herramienta para que el personal de la red de establecimientos de salud del país conozca el procedimiento a seguir ante los ESAVI.
El manual identifica el mecanismo correcto de notificación, investigación y análisis, con la finalidad de determinar la causalidad de los ESAVI y sugerir medidas de mitigación de riesgos y mejoramiento de calidad. Los datos del sistema de vigilancia ayudan también a evaluar el desempeño de los programas de vacunación, y generar datos sobre eficacia y seguridad posterior a la comercialización de vacunas.

1.1. MARCO LEGAL

Base legal para el reporte de los ESAVI

- Ley 836/80 "Código 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)

1.2. CONFORMACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA DE ESAVI, ROLES Y FUNCIONES

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social integra la implementación de la vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), con una responsabilidad nacional compartida entre el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) el

[1] Ley Nacional de Vacunas

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Autoridad Reguladora Nacional (ARN)buscando establecer información completa sobre la causalidad, la frecuencia, la identificación de los factores de riesgo asociados a la aparición de los mismos, socialización de los resultados e implementación de las acciones correctivas que sean necesarias.

Dentro de sus funciones regulatorias la ARN es responsable del registro, garantía de la calidad y vigilancia de la seguridad de los medicamentos, incluidas las vacunas. Como parte de estas funciones, cuenta con el mandato oficial de implementar el reporte y análisis de todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM) incluidas las vacunas, al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Vigilancia Farmacéutica Internacional (UMC por su sigla en inglés).

En el caso del PAI, su rol principal consiste en la notificación e investigación oportuna y eficiente de los rumores y de todos los ESAVI graves, incluyendo los que ocurren en un grupo de personas.

La responsabilidad de la clasificación final de los casos reportados es del Comité Nacional de ESAVI (CONAES).

BORRADOR

CAPITULO 2 – VACUNACION SEGURA

Uno de los mayores logros en cuanto a la salud pública ha sido la prevención de las enfermedades infecciosas mediante la inmunización. Son pocas las intervenciones en este campo que han evitado tantas defunciones y enfermedades como las vacunas aplicadas mediante programas organizados de inmunización., alcanzando niveles de aceptación y confianza bastante altos.

La vacunación segura es el resultado de una serie de actividades coordinadas entre entidades, que comprenden los componentes de vacunas de calidad, transporte y almacenamiento adecuado, prácticas de inyección segura, monitoreo de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) y el componente del sistema de comunicación del riesgo.

Estos componentes deben interactuar permanentemente y desarrollar actividades paralelas por diferentes instituciones a nivel nacional (Figura 1).

Figura 1. Sistema regional de seguridad de vacunas OPS/OMS

1- CALIDAD E INOCUIDAD DE LAS VACUNAS

El primer componente del sistema de vacunación segura es la fabricación o importación de vacunas de alta calidad. Esta tarea es controlada por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) mediante la evaluación documental que contiene todas las pruebas de eficacia y de seguridad obtenidas en todos los ensayos clínicos desarrollados con la vacuna, el expediente documental contiene además los resultados de la pruebas fisicoquímicas de la vacuna y las pruebas de calidad en la producción que incluyen principalmente el control de los materiales usados como insumos, control del proceso de producción y control del producto final (2,3).

La ANR debe verificar y ayudar a garantizar que las vacunas que son producidas bajo estándares de alta calidad sean transportadas y almacenadas en las mejores condiciones que permitan conservar las características alcanzadas en su producción.

En el caso de las vacunas compradas por el Fondo Rotatorio de la OPS, el proceso de evaluación se cumple siguiendo el procedimiento de precalificación de las vacunas implementado por la OMS (4).

Una de las actividades de monitoreo que acompaña este proceso es el control de calidad de los lotes de las vacunas importadas una vez que se encuentran en el país, el cual consiste en el muestreo de viales para la realización de pruebas de seguridad como identidad, toxicidad, esterilidad, pirógenos; pruebas de eficacia como la potencia y la estabilidad térmica y algunas pruebas fisicoquímicas tales como variación de volumen o de pH entre otras (5).

2- TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO SEGURO

Las vacunas son "productos biológicos", su correcta conservación y transporte es indispensable para garantizar su efectividad y evitar eventos adversos.
Para garantizar la potencia inmunizante de las vacunas desde su elaboración hasta su administración la vacuna debe estar conservada en cadena de frío a fin de mantener su acción biológica y su seguridad.

El monitoreo de la temperatura durante el transporte y en los diferentes niveles de la cadena de frío debe ser continuo. El registro de temperatura es obligatorio en la recepción y entrega de las vacunas en todos los niveles.

3- INYECCIONES SEGURAS

Se define como inyección segura aquella que no perjudica al sujeto, no expone al proveedor del servicio a ningún riesgo evitable y no genera ningún desecho que pueda ser peligroso para otras personas. (6)

5 - VIGILANCIA DE LOS ESAVI

La vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) tiene como objetivo la detección temprana y el análisis de eventos adversos para la generación de una respuesta rápida y apropiada que permita minimizar el impacto negativo en la salud de los individuos y en el programa de inmunizaciones. La informacion generada por el sistema de vigilancia de ESAVI brinda herramientas a todos los responsables de la seguridad de las vacunas, para identificar riesgos no reconocidos previamente y potencialmente derivados de la interacción del producto biológico y el sistema inmune del receptor, desviaciones del proceso de uso de la vacuna o problemas de calidad en la produccion de la vacuna y también discriminar de aquellos falsamente asociados a la vacunación, entre otros (7).

Todas las vacunas que el PAI incluye en su esquema nacional son seguras y eficaces, son pre calificadas por la OMS y recomendadas por expertos mundiales, regionales y nacionales. La adquisición de estas vacunas se realiza a través del Fondo Rotatorio de la OPS/OMS. La vigilancia de los ESAVI es uno de los procesos que contribuye de manera importante en la vigilancia post mercadeo (fase 4) de las vacunas.

6- COMUNICACIÓN DEL RIESGO

Un último componente esencial es la comunicación del riesgo, tanto para los tomadores de decisiones como para la comunidad. Con la información generada y disponible, proveniente de las actividades regulatorias y de la vigilancia de la seguridad en el uso de las vacunas, se deben prever crisis en la confianza y dar un manejo adecuado sin que haya un impacto negativo en la aceptabilidad y financiación de todo el sistema. La comunicación del riesgo debe estar suficientemente fundamentada en información científica válida y confiable.

BORRADOR

CAPITULO 3 – MARCO CONCEPTUAL

1- INMUNIDAD

Es la capacidad del organismo de combatir o eliminar cualquier material o substancia que sobrepase las barreras biológicas entre el cuerpo y el exterior, con la habilidad adicional de reconocer y tolerar todos los componentes propios del mismo organismo (8). La respuesta del sistema inmune opera a través de células que se especializan en la función de proteger el cuerpo de cualquier material o substancia extraña y que circulan por todos los tejidos y sistemas. Dichas células usan proteínas denominadas anticuerpos para marcar elementos extraños y permitir que sean eliminadas por las líneas celulares de defensa.
El ser humano recién nacido viene equipado con herramientas de defensa (inmunidad innata) que le permiten defenderse del contacto con microorganismos y al mismo tiempo cuenta con la capacidad de entrenar su sistema inmune para hacer más eficaz dicha respuesta innata.
Existen dos mecanismos por los que el cuerpo humano puede potenciar la respuesta inmune: la inmunización activa y la inmunización pasiva.

a- **Inmunidad activa:** Consiste en la estimulación del sistema inmune a través de la exposición a un microbio o a un antígeno (vacuna), lo que produce una respuesta humoral o de producción de anticuerpos y activación de líneas celulares de defensa.
b- **Inmunidad pasiva:** Es la que adquiere una persona sin haber estado jamás expuesta al microorganismo, mediante la transferencia adoptiva de anticuerpos o linfocitos T específicos frente al microbio desde una persona dotada de una inmunidad específica (plasma). Otro ejemplo de inmunización pasiva es el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta al feto, que permite a los recién nacidos combatir las infecciones antes de adquirir la capacidad para producirlos por sí mismos.

2- INMUNIDAD DE REBAÑO

Es la protección de individuos no vacunados, por la presencia en su entorno de individuos que han sido vacunados. Los mecanismos de protección son múltiples, en algunos casos hay protección directa de los individuos no vacunados por la transferencia del antígeno desde los individuos vacunados como en el caso de la vacuna de polio oral o simplemente por ausencia de individuos susceptibles que no transmiten el microorganismo a los no susceptibles (9).
Teóricamente una enfermedad puede ser eliminada antes de que los niveles de vacunación de la población alcancen el 100% de individuos, según lo demuestra el modelo del caso de la viruela. La proporción de individuos inmunes sobre el que una enfermedad ya no es transmitida, se denomina el umbral de inmunidad de rebaño. Este umbral depende de factores como la virulencia o transmisibilidad de la enfermedad, eficacia y cobertura de la

vacuna, cobertura en la población a riesgo de la enfermedad y de la facilidad y frecuencia de contacto de riesgo entre los miembros de la población (10).

3- VACUNAS

Las vacunas son suspensiones de microorganismos vivos, inactivos o muertos, fracciones de los mismos o partículas proteicas sintéticas, que al ser administrados inducen una respuesta inmune que previene la enfermedad a la que está dirigida.

El objetivo de la vacunación es la producción de linfocitos de memoria prolongada que respondan de una forma rápida y organizada al estímulo externo.

El primer contacto con la vacuna dispara una respuesta humoral en la que se producen anticuerpos que señalan el objetivo a eliminar y permiten su reconocimiento por las células efectoras. Además de eliminarlo, las células efectoras estimulan linfocitos que son capaces de generar memoria para reconocer el mismo antígeno e iniciar una respuesta más eficaz cuando haya un nuevo contacto con dicho antígeno.

En la respuesta inicial se secreta inmunoglobulina M (IgM) que se produce en pequeñas cantidades y no se adhiere muy bien al antígeno. Posteriormente, cuando se genera la memoria inmunológica hay secreción de inmunoglobulina G (IgG) que se secreta en grandes cantidades y se adhiere muy bien al antígeno. En una segunda exposición a la vacuna, se estimula la producción de masiva de IgG tempranamente. La vacunación busca generar células inmunes y anticuerpos suficientes y específicos (IgG) en contra del microorganismo o el agente extraño, para generar protección de larga duración.

3.1. CLASIFICACION DE LAS VACUNAS

Dependiendo del método de desarrollo y del componente principal de la vacuna, se clasifican en dos tipos: vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivas; éstas a su vez pueden dividirse en vacunas enteras, polisacáridas y fraccionadas, las ultimas incluyen las vacunas de subunidades (con antígeno purificado) y los toxoides (compuestos tóxicos inactivados) (Tabla 1). Cada vacuna tiene propiedades particulares que explican cómo funcionan y qué tipo de respuesta se puede observar.

Dos tipos de innovaciones están siendo probadas para situaciones especiales de emergencia en salud pública (vacuna anti COVID-19): vacuna de ácidos nucleicos que se subdividen en subtipos de ADN y de ARN y vacunas de vectores virales de las que se conocen dos tipos, replicantes y no replicantes (11).

a- Vacunas vivas atenuadas o replicativas: son producidas por modificación del virus o bacteria en laboratorio, el organismo resultante retiene su capacidad de replicación y de

producir inmunidad duradera, usualmente no causa enfermedad. Entre sus desventajas están la replicación sin control y la interacción con otros antígenos y anticuerpos, por lo que estas vacunas no se aplican en personas portadoras del virus del VIH, leucemia y personas que están utilizando algunos medicamentos. Las vacunas vivas atenuadas pueden ser virales o bacterianas.

b- Vacunas inactivadas o muertas (no replicativas): se componen de microorganismos inactivados, térmica o químicamente, o de fracciones o subunidades de los mismos, incapaces de reproducirse, y por ello incapaces de producir la enfermedad en el huésped o de transmitirse a otro sujeto. Se destruye la capacidad del patógeno para replicarse, pero se mantiene "intacto" para que el sistema inmune lo pueda reconocer.

Estas vacunas generalmente no son afectadas por los anticuerpos maternos circulantes en los primeros meses de vida y por lo tanto generan respuesta inmune a menor edad. Además, son más estables y toleran mejor las condiciones ambientales.

Por lo general estimulan fundamentalmente la inmunidad humoral y preparan la memoria inmunológica e incluso en algunos casos, sobre todo cuando se administran con adyuvantes o sistemas de liberación, pueden estimular la inmunidad mediada por linfocitos T, requieren siempre de múltiples dosis.

c- Vacunas fraccionadas: son un subtipo de las vacunas inactivas que contienen solamente una parte del microorganismo que induce la respuesta inmune. Existen múltiples mecanismos de producción de estas vacunas, desde el fraccionamiento del microorganismo después de su crecimiento en cultivo hasta el uso de técnicas de ingeniería genética que permiten producir solamente la molécula que genera la respuesta inmune.
Los toxoides son toxinas producidas por algunas bacterias, que son inactivadas a través de métodos químico de ingeniería genética, como el toxoide tetánico. Para aumentar la respuesta inmune, la toxina inactivada se combina con un adyuvante.
Dado que los toxoides no son altamente inmunogénicos se requieren dosis de refuerzo. Estas vacunas son estables, duran un tiempo largo y tiene un buen perfil de seguridad (12,13).

d- Vacunas de Polisacáridos: son vacunas que contienen solamente polisacáridos de la superficie de algunas bacterias que se conoce como las responsables de estimular la respuesta inmune en los humanos. Estas se encuentran disponibles para las siguientes bacterias: Neumococo, Meningococo, Salmonella typhi y Haemophilus influenzae tipo b (12). Estas vacunas tienen la tendencia a generar respuestas inmunes débiles y cortas, particularmente en niños y estimulan una respuesta dependiente de un mecanismo mediado por células T, sin la participación de células T colaboradoras que generen memoria a largo plazo. Las dosis repetidas de estas vacunas generalmente no producen un

fortalecimiento progresivo de la respuesta inmune, lo que está asociado a un estímulo que produce principalmente IgM y poca IgG.

e- Vacunas conjugadas: resultan de la combinación de los antígenos polisacáridos capsulares con proteínas transportadoras, estas vacunas son inmunógenas desde los primeros meses de vida, confieren inmunidad duradera. Las dosis repetidas generan un aumento en la respuesta inmune humoral.

Están siendo desarrolladas nuevas técnicas para la producción de vacunas que incluyen por ejemplo medicamentos de terapia génica que implican el uso de vectores para introducir el material genético en las células inmunes. Ya no se introduce un microorganismo extraño, sino directamente el material genético que está involucrado en la respuesta inmune.

Tabla 1. Clasificación de las vacunas y algunos ejemplos de vacunas.

CLASIFICACIÓN		TIPO DE VACUNA
A. Vivas atenuadas		
• Virales		Sabin (polio oral u OPV) SPR, SR (MMR o MR) Varicela Fiebre amarilla
• Bacterianas		BCG
B. Vacunas inactivas o muertas		
Enteras	• Virales	Salk (polio inyectable o IPV) Rabia Influenza Hepatitis A
	• Bacterianas	Pertusis Tifoidea Cólera
Fraccionadas	• Subunidades	Hepatitis B, Influenza, Pertusis acelular
	• Toxoides	Difteria, Tétanos
Polisacáridas	• Polisacáridos puros	Neumocócica 23 valente Meningocócica
	• Polisacáridos conjugados	*Haemophilus influenzae* tipo b Neumocócica 7 valente Meningocócica C conjugada

3.2. COMPONENTES ADICIONALES DE LAS VACUNAS

a- Adyuvantes: son sustancias agregadas a las vacunas con el objetivo de aumentar la respuesta inmune en grado y duración, logrando de esta manera reducir la cantidad de antígeno por dosis o el número de dosis necesarias para alcanzar protección. Algunos adyuvantes demoran la liberación del antígeno en el sitio de la inyección para prolongar el contacto entre el antígeno y el sistema inmune del receptor. El adyuvante usado con mayor

frecuencia son las sales de aluminio (fosfato de aluminio y potasio y sulfato de aluminio y potasio) que estimulan la respuesta del sistema inmune a extractos proteicos. También se usan productos de origen natural como el escualeno que es un componente encontrado en el hígado de tiburón. En años recientes se han usado las emulsiones de aceite en agua (ASO3 y ASO4).

En raras ocasiones los adyuvantes pueden ocasionar reacciones locales incluyendo nódulos subcutáneos, abscesos estériles, inflamación granulomatosa e hipersensibilidad de contacto, sobre todo si la administración es subcutánea. Todas las vacunas con adyuvantes deben ser administradas por vía intramuscular.

b- Antibióticos: Se usan para prevenir la contaminación bacteriana del producto durante su fabricación. Por ejemplo, las vacunas triple viral (SRP) y polio inactivada (IPV), cada una contiene menos de 25mcg de neomicina por dosis. La presencia de neomicina o de cualquier antibiótico puede generar una respuesta de hipersensibilidad en algunos individuos, por lo que es necesario estar atento a los signos de dicha reacción en el ámbito clínico.

c- Preservantes: Son substancias que se adicionan a las vacunas para inactivar virus como en el caso de las vacunas inactivadas o de subunidades, también para inactivar toxinas bacterianas y para evitar contaminación bacteriana o fúngica de viales multidosis. El tiomersal contiene etil-mercurio y ha sido sometido a escrutinio público por riesgos teóricos asociados de los que no hay evidencia que demuestre la asociación con esta substancia. La OMS ha emitido conceptos y recomendaciones que son ampliamente conocidas (14).

d- Estabilizadores: son usados para mantener las propiedades fisicoquímicas de la vacuna durante el almacenamiento. Para garantizar la calidad del producto biológico, se agregan algunos compuestos para minimizar problemas con los cambios en la acidez, alcalinidad, estabilidad y temperatura. Los estabilizadores son esenciales sobre todo en condiciones en las que es difícil mantener estable la cadena de frio. Las vacunas bacterianas pueden inestabilizarse debido a hidrólisis y agregación de moléculas de carbohidratos y proteínas. Algunos agentes estabilizadores son $MgCl_2$ cloruro de magnesio, $MgSO_4$ sulfato de magnesio, sorbitol-lactosa, sorbitol-gelatina.

4- CONTRAINDICACIONES

Una contraindicación es una "condición inherente o adquirida en un individuo que aumenta la probabilidad de ocurrencia de una reacción adversa a una vacuna". En el individuo con la

condición mencionada la probabilidad de ocurrencia de la reacción es muy alta y las consecuencias esperadas generalmente son graves (15).

5- PRECAUCIONES

Son condiciones que "pudieran (con una probabilidad menor que en el caso de la contraindicación) incrementar la probabilidad o la gravedad de una reacción adversa a una vacuna o que pudieran comprometer la habilidad de generar inmunidad por parte de la vacuna" (15).

Las contraindicaciones para la vacunación siempre deben ser consideradas para evitar la ocurrencia de eventos adversos. Un problema frecuente en la práctica de la vacunación son las falsas contraindicaciones derivadas de la falta de conocimiento del personal de salud del manejo de situaciones específicas relacionadas con comorbilidades de los receptores (16). La ocurrencia de una reacción anafiláctica es una contraindicación absoluta para la administración de dosis subsiguientes de la misma vacuna y se debe interrogar previo a la vacunación de cualquier persona. La presencia de infecciones agudas con o sin fiebre o el tratamiento con esteroides son contraindicaciones relativas y temporales (17). Se deben diferenciar las precauciones de las contraindicaciones, ambas mencionadas en los insertos del producto. Las contraindicaciones generalmente son situaciones en las que identifica un riesgo mayor derivado de condiciones médicas del potencial vacunado, por lo que se debe balancear dicho riesgo con los beneficios de la vacunación.

No hay evidencia disponible del daño al feto cuando se usan vacunas inactivadas en mujeres embarazadas. Las vacunas vivas atenuadas poseen algunos riesgos teóricos durante el embarazo. Cuando la probabilidad de adquirir la enfermedad es alta y/o cuando las consecuencias de la infección de la mujer embarazada y/o del feto pueden ser graves, los beneficios generalmente superan a los riesgos de vacunación y se puede considerar el uso de vacunas vivas atenuadas en situaciones especiales y valorando rigurosamente el balance riesgo-beneficio (18). En el caso de personas inmunocomprometidas se debe evaluar el grado y tipo de inmunocompromiso para decidir la vacunación con vacunas atenuadas como MMR. Se debe consultar a un especialista en la enfermedad del paciente y las guías nacionales e internacionales para evaluar los riesgos de administrar una vacuna con los beneficios de protegerle de una enfermedad que puede tener consecuencias más serias que la misma vacuna. En estos pacientes la administración de vacunas vivas atenuadas puede llevar a la replicación no controlada del virus o la bacteria vacunal.

BORRADOR

CAPITULO 4. EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACION O INMUNIZACIÓN (ESAVI)

Un ESAVI se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurre posterior a la administración de una vacuna y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna. La vigilancia de los ESAVI comprende un conjunto de acciones permanentes y sistemáticas que va desde la identificación, investigación hasta

la retroalimentación de la clasificación final de los casos reportados y tiene como objetivo la detección temprana y el análisis de eventos adversos para la generación de una respuesta rápida y apropiada que permita minimizar el impacto negativo en la salud de los individuos y en el programa de inmunizaciones.

4.1. CLASIFICACIÓN DE LOS ESAVI

Los ESAVI se clasifican según su causa específica, según su gravedad o según su frecuencia como se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de los ESAVI

SEGÚN SU CAUSA ESPECIFICA	.Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes. .Evento relacionado con una desviación en la calidad del producto. .Evento relacionado con un error programático. .Evento no clasificable (no concluyente) .Evento coincidente. .Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o después del proceso de vacunación.
SEGÚN SU GRAVEDAD	.Graves .No graves
SEGÚN SU FRECUENCIA	.Muy común .Común .Poco común .Raro .Muy raro

Adaptado de: Manual para la vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) en la Región de las Américas. Organización Panamericana de la Salud, Enero 2021.3 y Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, Organización Mundial de la Salud, 2014.

A- TIPO DE ESAVI SEGÚN SU CAUSA ESPECIFICA

1- Evento relacionado a la vacuna o cualquiera de sus componentes

Evento relacionado al tipo de vacuna, composición y a la condición inmunológica del vacunado. Situaciones en las que la interacción entre el producto o antígeno vacunal genera una respuesta no deseada en el organismo del receptor. La caracterización de algunos ESAVI según algunas vacunas asociadas, gravedad, periodo de riesgo e incidencia se incluyen en la Tabla 3.

Tabla 3. Caracterización de algunos ESAVI según algunas vacunas asociadas, gravedad, periodo de riesgo e incidencia.

REACCION	VACUNA	CLASIFICACION POR GRAVEDAD **	PERIODO DE RIESGO	TASA DE INCIDENCIA
Fiebre	Hepatitis B	No Grave	1 – 2 días	1 – 6%
	DPT	No Grave	1 – 2 días	50%
	SPR	No Grave	1 – 2 días	10,5%
	Influenza	No Grave	6 – 12 horas	12%
Enrojecimiento local o dolor	BCG	No Grave	2 – 4 semanas	Casi todos los vacunados
	Hepatitis B	No Grave	24 horas	3%
	Neumococo (PVC)	No Grave	Minutos a pocas horas después de la aplicación	10%
	SRP	No Grave	1 – 10 días	16,7%*
	DPT-Td	No Grave	1 – 2 días	Hasta 50%
Irritabilidad	DPT	No Grave	1 – 2 días	Hasta 60%
Exantema	SPR	No grave	1 – 10 días	6,24%*
Meningitis aséptica	SPR	Grave	2 – 3 semanas	1-10 / 100.000
Enfermedad neurotrópica**	Fiebre amarilla 17D-204	Grave	3 – 18 días	4-8 / 1.000.000
	Fiebre amarilla 17DD	Grave	3 – 18 días	5,6 / 1.000.000
Enfermedad viscerotrópica**	Fiebre amarilla 17D-204	Grave	3 – 60 días	3,1 – 3,9 / 1.000.000
	Fiebre amarilla 17DD	Grave	3 – 60 días	0,19 / 1.000.000
Trombocitopenia	SPR	Grave	8 – 9 días	1 / 30.000
Anafilaxis	Hepatitis B	Grave	0 – 1 hora	1 – 2 / 1.000.000
	SPR	Grave	0 – 1 hora	1 – 2 / 1.000.000
	Influenza	Grave	0 – 1 hora	1 / 500.000
Convulsiones febriles	Hepatitis B	Grave	1 mes	0,20%
	DPT	Grave	3 días	60 / 100.000
Poliomielitis asociada a la vacuna	OPV	Grave	4 – 30 días	1,4 – 3,4 / 1.000.000

El listado de eventos y de vacunas no es exhaustivo
La gravedad puede variar según el caso particular. La clasificación dada aquí corresponde al escenario frecuente.
***Referencia consultada no incluida en tabal original**
****Referencias consultadas no incluidas en tabla original**

2- Evento relacionado con una desviación en la calidad del producto

Durante el proceso de fabricación de las vacunas pueden ocurrir errores que lleven a introducción de riesgos para los receptores. El ejemplo común es la contaminación microbiológica de los viales en donde se encuentra almacenado el producto biológico, con la consecuente infección en el receptor que se puede manifestar con infecciones locales y sistémicas.

3- Evento relacionado a errores programáticos

Evento relacionado a problemas de transporte, almacenamiento, manipulación, prescripción (dosis, adherencia, edad, entre otros) y/o administración del biológico. Frecuentemente por mala técnica de administración, por error humano, por materiales inadecuados o vacuna contaminada, confusión en el uso de los diluyentes, las dosis empleadas u otro.
Algunos tipos de eventos relacionados a errores programáticos se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Tipos de errores programáticos

Error en la manipulación o uso		Reacción relacionada
Error en la manipulación de la vacuna	Exposición al exceso de calor o frio como resultado de transporte inapropiado, almacenamiento o manipulación de la vacuna (y sus diluyentes cuando es aplicable)	Reacciones sistémicas o locales debidas a cambios en la naturaleza física de la vacuna, tales como aglutinación de excipientes basados en aluminio en vacunas sensibles a la congelación.
	Uso del producto después de la fecha de expiración	Falla en la protección inmunológica como resultado de la pérdida de potencia o no viabilidad del producto atenuado.
Error en prescripción de la vacuna o no adherencia a las recomendaciones de uso.	Falla en la adherencia a una contraindicación	Anafilaxis, infección diseminada con vacuna viva atenuada, polio por virus vacunal, trombocitopenia.
	Falla en la adherencia a una indicación o prescripción (dosis o esquema)	Reacciones locales y/o sistémicas, neurológicas, musculares, vasculares o daño óseo debido a técnica de inyección incorrecta, equipo incorrecto o sitio de inyección incorrecto.
Errores en la administración	Uso del diluyente incorrecto o inyección de un producto distinto a la vacuna esperada.	Falla en la vacunación debido al diluyente incorrecto, reacción debida a las propiedades inherentes de la sustancia que se haya administrado en lugar del diluyente o la vacuna
	Técnica estéril incorrecta o procedimiento inapropiado con un vial multidosis.	Infección local en el sitio de aplicación o infección sistémica también derivada de la aplicación de vacuna contaminada.

4- Evento no clasificable

Evento definido operativamente cuando dada la falta de información el evento no se puede clasificar en ninguna otra categoría.

5- Evento coincidente

Evento reportado en el que se identifica una etiología o patología que explica de manera razonable el cuadro clínico, y no está relacionado a la vacuna. La administración de las vacunas puede coincidir con el inicio de un proceso patológico que llevará en el corto plazo a enfermedad o con una enfermedad con manifestaciones discretas en el momento de la administración de la vacuna, que no se detectó previo a la vacunación y que posteriormente se hace evidente.

6- Un evento por estrés generado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación

Por proceso de vacunación se entiende como antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación. Es importante notar que los factores socio-culturales pueden influenciar en la percepción de enfermedad y salud de las personas que la rodean. Las respuestas psicológicas al proceso de vacunación son diversas y pueden generar respuestas físicas observables que simulan alteraciones neurológicas o condiciones médicas reales.

B- TIPOS DE ESAVI SEGÚN SU GRAVEDAD

1- ESAVI GRAVE

Un ESAVI es grave cuando cumple con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Resulta en la muerte del vacunado
- Amenaza la vida del vacunado
- Resulta en la hospitalización o prolongación de la estancia
- Resulta en discapacidad o incapacidad persistente o significativa
- Se sospeche que produjo una anomalía congénita, aborto o muerte fetal
- Se sospeche que produjo un aborto

2- ESAVI NO GRAVE

Un ESAVI se considera no grave cuando el ESAVI:

- No pone en riesgo la vida del vacunado (o del embrión, feto o recién nacido)
- Desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático
- No es necesario hospitalizar al afectado
- No ocasionan trastornos a largo plazo ni discapacidad

C- TIPOS DE ESAVI SEGÚN SU FRECUENCIA

Se pueden clasificar de acuerdo con la frecuencia de ocurrencia como presenta la Tabla 5.

BORRADOR

Tabla 5. Clasificación de ESAVI por frecuencia de ocurrencia

Categoría de Frecuencia	Frecuencia expresada como razón	Frecuencia expresada en porcentaje
Muy común	≥ 1/10	≥ 10%
Común (frecuente)	≥ 1/100 y < 1/10	≥ 1% y < 10%
Poco común (infrecuente)	≥ 1/1000 y < 1/100	≥ 0,1% y < 1%
Raro	≥ 1/10000 y < 1/1000	≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raro	< 1/10000	< 0,01%

Adaptado de: Manual para la vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) en la Región de las Américas. OrganizaciónPanamericana de la Salud, Enero 2021.3 y Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, Organización Mundial de la Salud, 2014. 5.

BORRADOR

CAPITULO 5. MODELOS DE VIGILANCIA DE ESAVI

Por medio del análisis de los datos provenientes de las notificaciones de ESAVI adecuadamente reportados, investigados, analizados y clasificados, es posible conocer los factores determinantes de su ocurrencia y poder formular estrategias que las reduzcan, eliminen y eviten el daño a la población y al medio ambiente.

El comportamiento de la confianza y aceptación de las vacunas está muy relacionado con la epidemiología y la ocurrencia de eventos de riesgo en seguridad de las vacunas, por lo tanto, la disponibilidad de evidencia confiable y la preparación de la respuesta en comunicación son esenciales para sostener los programas de vacunación. Los métodos que se utilizarán serán:

Vigilancia pasiva:

Se basa en la notificación voluntaria y espontánea de quienes identifican el evento adverso en el establecimiento de salud o por notificación de la persona vacunada o sus familiares. Se debe llenar la ficha de notificación en la que se registran todos los datos relevantes del evento (Anexo 1). La ficha se encuentra disponible en el sitio web del PNEI/PAI (https://pai.mspbs.gov.py/documentos-esavi/).

Vigilancia activa:

Consiste en la implementación de estrategias de búsqueda activa y sistemática de los ESAVI en la comunidad o en los establecimientos de salud, se pueden identificar casos no reportados buscando los registros del evento adverso deseado y evaluando retrospectivamente el momento de la vacunación. Por la intensidad de las actividades, se requiere la asignación de personal y recursos adicionales. Sin embargo, la sensibilidad es mucho mayor y las frecuencias calculadas de ocurrencia de los eventos son más cercanas a la realidad. Las actividades de vigilancia activa se pueden realizar periódicamente, priorizando algunos eventos, regiones geográficas y/o grupos poblacionales o vacunas específicas (como pueden ser aquellas de más reciente introducción).

Se aplicarán estrategias adicionales como el:

- Monitoreo estructurado del riesgo o de datos clínicos, que aumenta la probabilidad de detección y evaluación de nuevas reacciones adversas a vacunas, en personal de salud, asilos o internados en los que se debe realizar una evaluación de la causalidad.
- **Vigilancia centinela** de ESAVI específico para medir su frecuencia con mayor precisión e implementar diseños observacionales que permitan la comparación entre vacunados y no vacunados. Esta monitorización de eventos podría estar asociada a los EVADIE (Eventos Adversos de Interés Especial) o AESI (Adverse Events of Special Interest) antes de la introducción de la vacuna y observar los cambios en la frecuencia una vez se introducen.
- Vigilancia de ESAVI en gestantes, es decir de vacunas existentes durante el periodo de gestación o bien eventos adversos durante el embarazo por edad gestacional. Consecuencias para el desarrollo fetal y para el neonato, de la administración de vacunas en el periodo gestacional.

Otras investigaciones:

- Riesgos relacionados con la administración de dosis excesivas de la vacuna
- Riesgos de las vacunas polivalentes.
- Medición de la variación en el riesgo cuando se administran múltiples vacunas simultáneamente.
- Eventos adversos y seguridad en general de nuevas vacunas.
- Grupos de edad, dosificaciones (ejemplo: uso de dosis fraccionada para vacuna de fiebre amarilla) o indicaciones no incluidas en las recomendaciones del fabricante Campañas de vacunación.

ESTUDIOS "AD HOC" PARA LA SEGURIDAD DE VACUNAS

En los casos en los que el evento corresponda a una reacción nueva no descrita previamente, puede ser necesario el diseño e implementación de estudios epidemiológicos que permitan realizar la prueba de las hipótesis formuladas por la vigilancia pasiva y activa. Algunos diseños frecuentemente usados para este propósito son los estudios de casos y controles, estudios de cohortes y series de casos autocontrolados. Dependiendo de la frecuencia del evento, se puede requerir la participación de múltiples centros hospitalarios o de múltiples países de una sola región o de múltiples regiones para lograr reclutar la muestra suficiente de eventos. El sistema de farmacovigilancia debe adicionalmente considerar la información contenida en los planes de gestión de riesgos, presentados por el fabricante a la ARN y los Informes periódicos de seguridad que se actualizan periódicamente según la frecuencia acordada por la normativa nacional y contienen información internacional relevante en relación a la ocurrencia de eventos adversos. Estos documentos ofrecen información de gran valor para prevenir, mitigar, comunicar y gestionar en general potenciales riesgos.

5.1 ETAPAS DE LA VIGILANCIA DE ESAVI

La vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) constituye una responsabilidad compartida entre el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y el Centro Nacional de Farmacovigilancia a nivel de la ARN, es importante establecer un trabajo colaborativo entre ambas instituciones que permita una adecuada detección, notificación, investigación, análisis de datos y clasificación de los ESAVI, en función de la protección de la seguridad de los pacientes, el fortalecimiento del Programa Ampliado de Inmunizaciones, la confianza pública en las vacunas y en los esquemas de vacunación.

ALCANCE DE LA VIGILANCIA DE ESAVI:

BORRADOR

El Ministerio de Salud en su nivel central de gestión y todos los establecimientos de salud públicos y privados deberán implementar la vigilancia de los ESAVI basados en los lineamientos operativos de este manual.

Figura 2. Etapas de la vigilancia de ESAVI

1- DETECCION

Se debe sospechar que cualquier condición que afecte a la salud de una persona vacunada en los primeros 30 días posteriores a su vacunación, pudo haber sido ocasionada por la vacuna. Cada ESAVI debe ser detectado por el personal de salud, padres, maestros, farmacéuticos y otros actores locales.

MECANISMOS DE DETECCION:

Vigilancia pasiva o por búsqueda de atención por parte de los afectados o familiares.
Vigilancia activa, se realiza por búsqueda activa de casos de ESAVI, institucional a través de la revisión de registros de los hospitales y puestos de salud, del sector público y privado.
Por medio de rumores y monitoreo de medios de comunicación.

En el pías se realiza vigilancia centinela de ESAVI por vacunas anti COVID-19 en hospitales seleccionados que forman parte de la Red regional de Vigilancia Centinela.

2- NOTIFICACION

¿Qué se notifica?

Se deben notificar todos los ESAVI graves y no graves, clústers, los asociados a las vacunas recientemente introducidas, los asociados a errores programáticos y a eventos que causen preocupación.

¿Cuándo notificar?

La notificación del ESAVI debe enviarse de inmediato, no más de 24 horas para los casos graves y en no más de 72 horas después de haberse identificado para los casos no graves.

¿Quién notifica?

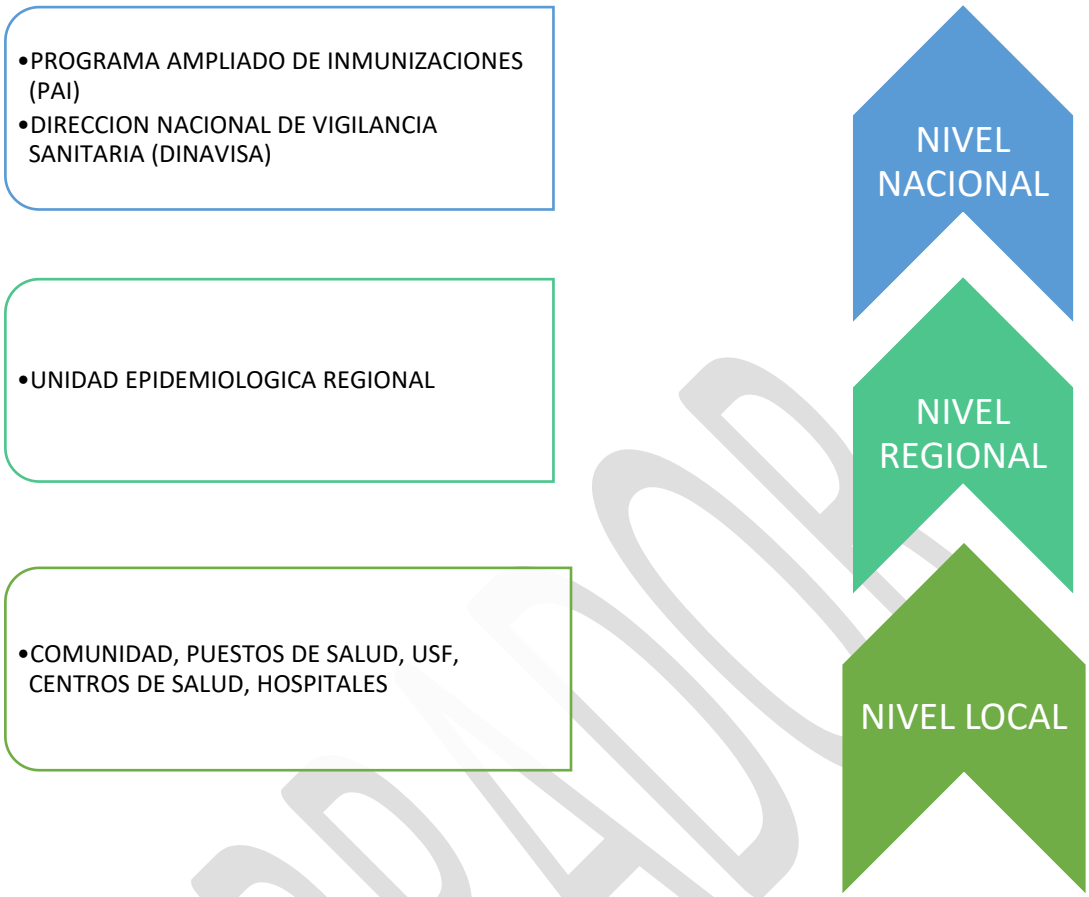
La ficha de notificación la completa quien detecta el caso e incluye una descripción clínica, diagnóstico y clasificación inicial del evento. Pueden existir situaciones especiales donde se requieran flujogramas específicos del proceso de vigilancia de ESAVI por la implementación de una vacuna nueva, como es el caso de las vacunas contra el COVID-19. (Anexo 1). Estos se incluirán en los planes de vacunación pertinentes.

¿A quién notificar?

La ficha de notificación se debe notificar desde el nivel local a la Unidad Epidemiológica Regional y de esta al PAI nacional, quien a su vez reportará los casos al Centro Nacional de Farmacovigilancia de DINAVISA (Figura 3). La notificación se realizará por correo electrónico, vía telefónica o por la que se disponga para tal fin.
En todos los casos se establecerá medidas para mantener la confidencialidad de los datos.

BORRADOR

Figura 3. Flujograma de notificación de los ESAVI.



RESPONSABILIDADES EN LA NOTIFICACION DE ESAVI

Programa Ampliado de Inmunización:

- Recepcionar la notificación de ESAVI
- Monitorear la notificación de ESAVI
- Actualizar semanalmente la base de datos de ESAVI
- Envío semanal de reporte
- Evaluación periódica de las notificaciones
- Presentar documentos e informe para la investigación de los casos al CONAES.

Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- Atención prioritaria a eventos moderados y graves
- Recepción de las notificaciones de ESAVI por medio de los instrumentos disponibles
- Notificar inmediatamente la ocurrencia del evento a la OPS/OMS
- Notificar a la ANR del país de origen del productor fabricante
- Codificación y registro de las notificaciones
- Archivo de documentación
- Registro provisional en base de datos
- Evaluación de las notificaciones

BORRADOR

3- INVESTIGACION

La investigación es la principal acción de la vigilancia de ESAVI, debe ser iniciada de inmediato por el personal de salud local, en las siguientes 24 horas, no es una responsabilidad exclusiva del vacunador, sino del equipo del establecimiento de salud apoyada de ser necesario simultáneamente u obligatoriamente complementada por el equipo técnico de la UER y en casos complejos por el equipo de vigilancia del PNEI/PAI. Se deben investigar los ESAVI moderados y graves, además de los ESAVI inesperados y clúster de ESAVI.

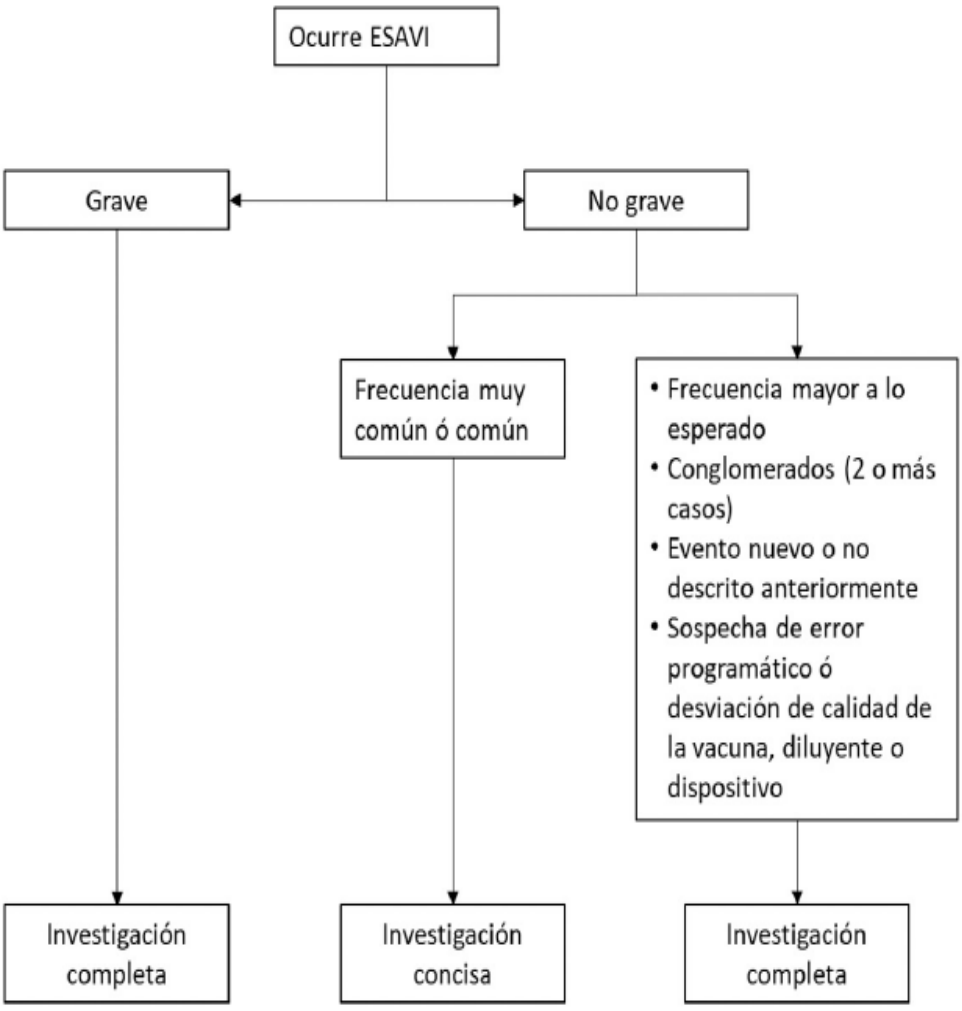
Según el nivel de gravedad y la frecuencia de los ESAVI, se puede realizar investigaciones concisas o completas (Figura 4).

Investigación concisa: Corresponde a eventos de bajo impacto en salud pública (no graves, y muy comunes o comunes).
a. Recolectar información básica del evento, incluyendo datos personales del afectado y de la vacuna.
b. Utilizar la ficha de notificación (Anexo 2).

Investigación completa: Corresponde a eventos graves, o no graves, pero de alto impacto (que sean poco comunes, raros, o casos de conglomerados).
a. Recolectar información completa, precisa y detallada de las situaciones que rodearon la administración de la vacuna, notificar el caso (Anexo 3).
c. La CONAES a nivel nacional revisa la investigación para determinar causalidad.

Figura 4. Diagrama de investigación de ESAVI según tipo de gravedad

BORRADOR



Solamente se investigarán los ESAVI graves, los ESAVI no graves serán investigados si:

- Se identifican conglomerados de casos ya sea en tiempo o espacio.
- La frecuencia del evento es anormalmente alta
- Es un evento nuevo o no descrito previamente
- Hay hallazgos que llevan a sospechar que el evento fue ocasionado por un error programático o un defecto de la calidad de la vacuna.

CAPITULO 6. PASOS PARA LA INVESTIGACIÓN Y ANÁLISIS DE UN ESAVI

Los procesos de investigación completa y análisis de un ESAVI se realizarán siguiendo los siguientes pasos:

1. Definir el problema: Para definir el problema responder las preguntas básicas:

a. ¿Quién?: ¿Cuántas personas afectadas?, ¿Sexo?, ¿Edades?, ¿Fueron inmunizados o no?, ¿Hay diferencias entre los inmunizados y no inmunizados?, ¿Hay mujeres embarazadas?

b. Lugar donde se iniciaron los signos o síntomas:
¿Ocurrió en casa?, ¿Ocurrió en el hospital/servicio de salud?, ¿En Unidad de Cuidados Intensivos?, ¿Salas de cirugía?, ¿En el lugar donde se vacunó?

c. Forma de presentación de signos o síntomas:
¿Espontáneo?, ¿Agudo?, ¿Crónico?, ¿Chequeo regular?, ¿Incidental?

d. Tiempo transcurrido entre administración de vacuna y aparición de signos o síntomas:
¿El evento ocurrió inmediatamente después de la vacunación?, ¿Horas/días/meses después de la vacunación?, ¿Después del inicio de un nuevo medicamento?
Establecer si la frecuencia del evento se encuentra en las tasas esperadas. Revisar el perfil completo de seguridad de la vacuna para evaluar si hay eventos similares descritos o relacionados. Con base en la información recabada, se evalúa si el caso cumple los criterios de definición de caso estándar para algún evento adverso ya conocido para alguna vacuna.

2. Planear la recolección de datos y organización de la investigación:

Considerar dos fuentes de información primaria:

a. La revisión de registros clínicos y de laboratorio de la persona o personas afectadas por el evento adverso, y los registros de vacunación e información de la vacuna administrada. Esta información debe obtenerse de los registros del establecimiento de salud.

b. La revisión de la fuente de información, contacto directo o entrevista con el vacunado, en caso de ser menores de edad, padres o encargados, y con los profesionales o el personal de salud involucrados.

3. Recolectar datos clínicos, de laboratorio, de la vacuna y/o diluyentes:
Completar la ficha de investigación de ESAVI tomando en cuenta lo siguiente:

• Registrar todos los datos clínicos del evento, la línea de tiempo de los signos y síntomas, si es posible incluir fotos.

• Verificar antecedentes de vacunación, de otras enfermedades o intervenciones, reacciones o eventos con otras inmunizaciones, historia familiar, tratamiento y evolución de la condición clínica.
• Registrar el lote exacto de la vacuna administrada, fecha y hora de administración y su relación con el inicio de síntomas. Documentar el vacunador.
• Verificar preservación de la cadena de frio tanto de la vacuna como del diluyente si corresponde, fechas de fabricación y vencimiento, condiciones de transporte y almacenamiento, procedimiento de reconstitución.
• Verificar origen y almacenamiento de insumos, condiciones de los insumos, capacitación de personal para manejo y técnica de administración de vacunación.
• Análisis de laboratorio de muestras vacunales: No se realizan de rutina, considerar los datos previamente recolectados y la utilidad de las pruebas. Especificar qué tipo de prueba, su propósito y cómo interpretar los resultados. Ver información adicional en el Anexo 4.

4. Establecer una línea de tiempo y ubicar todos los hechos que rodean el ESAVI:
Identificar los tiempos de ocurrencia de los eventos, incluyendo el momento de vacunación y los eventos que lo rodearon, la identificación y presentación de signos/síntomas, notificación y seguimiento del ESAVI (entre otros); ubicar cada hallazgo en el tiempo es indispensable.

5. Identificar los factores relacionados con la prestación del servicio de vacunación y atención en salud:
Evaluar la organización de los servicios de vacunación y atención en salud involucrados.
Identificar oportunidades de mejora y posibles factores relacionados que hayan podido estar involucrados en la ocurrencia del evento, aun cuando sea poco probable que el evento haya sido debido a un error programático (ver ficha de investigación en Anexo 3).

6. Agrupar los factores relacionados y contribuyentes:
Con toda la información individual, analizar y agrupar en factores que pudieran estar relacionados. Conectar todas las condiciones, eventos o situaciones identificadas e intentar establecer una conexión que ayude en la formulación de recomendaciones.

7. Presentar la investigación de ESAVI:
Registrar todas las evidencias recolectadas durante el proceso de investigación, pueden incluir además fotos, resultados de exámenes de laboratorio, radiografías, etc. Resumir las conclusiones que se establecieron y organizar la presentación de la información para presentarlo al CONAES.

8. Análisis de causalidad:
El CONAES analizará la investigación completa del ESAVI para determinar que cuentan con evidencia suficiente y puedan clasificarse y establecer causalidad. Se utilizan los criterios y las herramientas presentadas en el Anexo 5. Posteriormente se emiten las recomendaciones para el mejoramiento de las prácticas, y dan la clasificación final del caso. Este es un análisis complejo que debe evaluar evidencias técnicas robustas que incluyen

BORRADOR

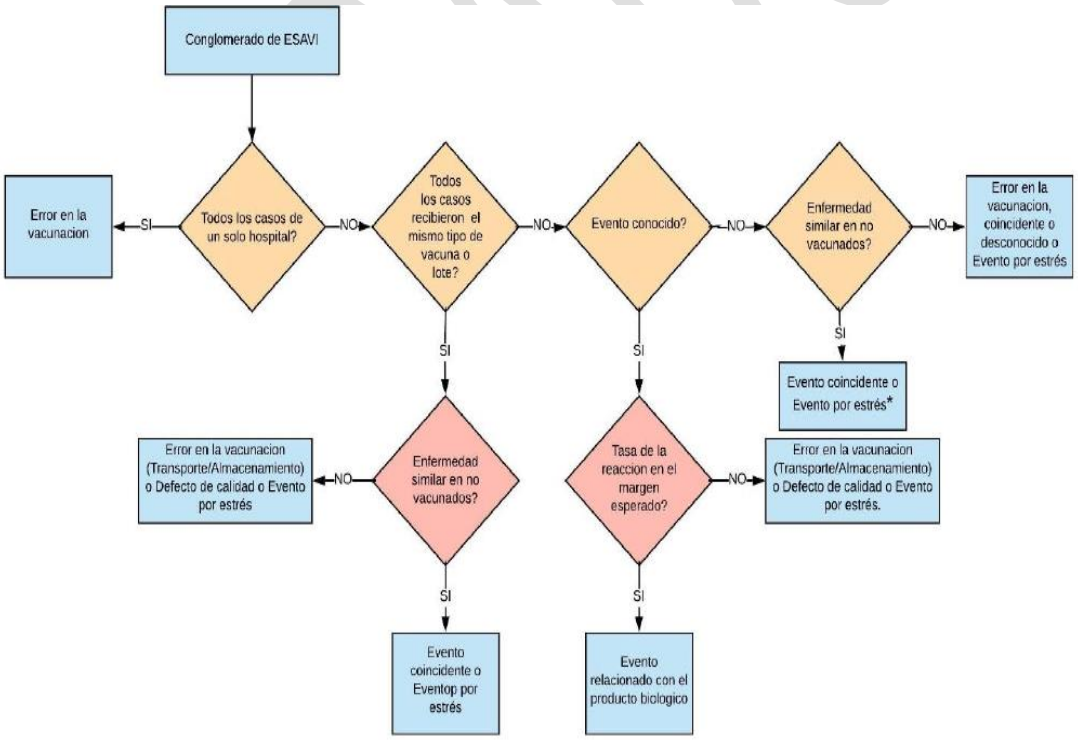
datos epidemiológicos, resumen de evidencia en la literatura y análisis complejo de datos de múltiples notificaciones.

6.1. INVESTIGACIÓN DE CONGLOMERADOS (CLÚSTER)

Un clúster es definido como tres o más casos semejantes del mismo lote de vacuna y en el mismo lugar.
Para la investigación de ESAVI que tienen una relación en tiempo y/o en ubicación geográfica, o relacionados con un grupo de vacunación, es necesario primero investigar cada caso de manera individual.
Los eventos secundarios a errores programáticos pueden presentarse como conglomerados. En estos casos es frecuente que haya más de un afectado con el mismo patrón de síntomas o signos. Para nuevas vacunas, es posible que un conglomerado corresponda a nuevos eventos adversos no identificados en ensayos clínicos.

La figura 5 presenta preguntas relevantes y análisis de las respuestas para la clasificación de los conglomerados.

Figura 5. Pasos para el análisis de conglomerados de ESAVI



*: En casos de conglomerados de Eventos por estrés puede encontrarse personas con los con los síntomas que no fueron inmunizados; desarrollaron síntomas cuando escucharon del evento o son eventos coincidentes.

6.2. INVESTIGACIÓN DE MUERTES CLASIFICADAS O SOSPECHOSAS DE SER CAUSADAS POR UN ESAVI

En caso que la persona que experimenta un ESAVI fallece, se solicitará la autopsia verbal, siguiendo las normativas establecidas por el MSPBS (Anexo 8). El diagnóstico válido debe reflejar la condición médica que la causó, con base en una revisión completa de datos clínicos del caso. En la mayoría de los casos se realiza una necropsia para determinar la causa de la muerte. Se deberá realizar una toma de muestra de hisopado nasofaríngeo para realizar un análisis de antígeno o RT-PCR para SARS-COV-2 hasta cuatro horas posterior al deceso. Las consideraciones para la toma de muestras en una necropsia se detallan en el Anexo 4. Los ESAVI que posiblemente pueden estar asociados a muertes de origen no claro son los siguientes:

Tabla 6. Descripción de ESAVI asociados a muertes de origen no claro

Posible causa de muerte	Descripción
Anafilaxias	Ocurrencia variable dependiendo de la vacuna de la que se trate. La letalidad es de alrededor del 10%. Los signos y síntomas varían, incluyendo síntomas neurológicos y/o cardiovasculares. Investigar los síntomas relacionados previos a la muerte para identificar algunos de los signos.
Enfermedad viscerotrópica	Reacción específica a la vacuna de fiebre amarilla que se presenta sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes y que se caracteriza por un síndrome de disfunción multiorgánica progresivo que puede conducir a la muerte. Ocurre generalmente al 4 día posterior a la administración de la vacuna. Para la confirmación del caso es necesario que se aísle el virus y se identifique que el mismo corresponde a la cepa de la vacuna.
Infecciones vacunales en pacientes inmunocomprometidos	Las vacunas con microorganismos vivos atenuados pueden desencadenar enfermedad severa y con las características del virus salvaje. El patrón clínico y patológico corresponderá al de la enfermedad ocasionada por el virus salvaje.
Intususcepción o Invaginación intestinal	Es un trastorno conocido en niños que se asocia a síntomas gastrointestinales, puede llegar a la muerte por necrosis, perforación intestinal y sepsis. Está asociada únicamente con la vacuna para el rotavirus.
Problemas de calidad de la vacuna	Cualquier contaminación biológica o química en un vial podría causar la muerte si corresponde a un agente que ocasione daño grave en el cuerpo humano (i.e. sepsis severa, intoxicación fulminante por tóxico etc.). Pueden ocurrir desde el proceso de fabricación de la vacuna hasta su manipulación durante su aplicación.

6.3. CLASIFICACIÓN FINAL DEL O LOS ESAVIS

El CONAES realizará la clasificación final de la siguiente manera:

Caso confirmado: Es un ESAVI que fue investigado completamente, es decir: clínica, laboratorial y epidemiológicamente, se descartan otras posibles causas y se atribuye a un elemento de la vacuna.

Caso descartado: Es un ESAVI que fue investigado completamente, es decir: clínica, laboratorial y epidemiológicamente y se concluye que el evento definitivamente no está asociado a la vacuna, son eventos coincidentes.

Caso no concluyente: Es un ESAVI que fue investigado completamente, es decir: clínica, laboratorial y epidemiológicamente y no cumple con los criterios de asociación causal (asociación significativa, plausibilidad biológica, replicabilidad, relación dosis efecto). Cuando no tienen todas las evidencias científicas que corroboren el diagnóstico final.

BORRADOR

CAPITULO 7. GESTION DE DATOS E INDICADORES DE LA VIGILANCIA DE ESAVI

El departamento de vigilancia del PNEI/PAI analizará las bases de datos de las notificaciones de ESAVI de manera periódica para evaluar el comportamiento agregado de los eventos. La notificación de ESAVI permite identificar la frecuencia y patrones de distribución para comparar con las frecuencias y patrones esperados. La secuencia de análisis para todos los niveles es la siguiente:

1. Limpieza de datos y evaluación de calidad

Evaluar la frecuencia de datos faltantes, inconsistencias entre variables y los errores potenciales en el registro de variables. Si se identifican errores repetitivos y sistemáticos, es necesario hacer la revisión del origen del error para corregirlo y evaluar si tiene un efecto de desviación de los resultados del análisis.

2. Análisis descriptivo

Caracterizar las personas afectadas y la vacuna utilizada con un resumen descriptivo de medidas (medias, medianas, desviaciones estándar, proporciones, etc.) para variables de interés. Se sugiere la presentación de datos en tablas como se presenta a continuación:

Tabla 7. Análisis descriptivo de ESAVI en Paraguay

Variable	Datos a presentar
Número acumulado de ESAVI	Distribución de ESAVI según SE
Tipo de vacuna	Tasa por dosis administradas
Tipo de ESAVI (Grave/ No grave)	%grave/no grave
Edad	Media (rango)
Sexo	%masculino/femenino
Manifestaciones clínicas	% evento

3. Análisis de Tasas

Se calculará la tasa de ocurrencia de ESAVI en el periodo de análisis establecido (mes, semestre, año). Se usará como denominador la cifra más confiable disponible, a partir del sistema de información de vacunas. Las tasas se presentan por 100,000 habitantes (o lo que corresponda de acuerdo al denominador utilizado).

Las tasas se calculan por:

- Tipo de evento adverso (grave o no grave), desagregado por edad, sexo tipo de vacuna, lote, etc.
- Tipo de vacuna
- Tipo de cepas en las vacunas
- Laboratorio productor
- Grupos de edad
- Sexo
- Sitios geográficos

Adicionalmente se analizarán las tendencias de las tasas en el tiempo midiendo las diferencias durante el período de interés y los períodos anteriores.

Tasa de incidencia basal: es la incidencia de la condición médica en población no vacunada, es decir sin el efecto de la vacuna. Esta tasa no es tan fácil de obtener para todos los eventos conocidos.

También se debe conocer la tasa esperada o tasa conocida del ESAVI, que es la tasa observada en los ensayos clínicos o estudios observacionales en el grupo de intervención, es decir la frecuencia conocida de ocurrencia del evento asociado a la vacuna.
Una tasa observada alta, superior a la tasa esperada, puede ser debida principalmente a dos situaciones, a) un exceso de casos generado por causas que deben ser investigadas (ej. Problemas de calidad de la vacuna o errores operativos) o b) un aumento en la incidencia basal de la condición de base, por ejemplo meningitis aséptica por causa de un brote de un virus en la población general; en este caso se deben complementar los datos del análisis con datos del sistema de vigilancia epidemiológica de otras enfermedades o condiciones de salud.
En el caso de nuevos eventos (señales) o de vacunas con perfiles de seguridad no completamente conocidos (ejemplo, en el caso de emergencias en salud pública del tipo COVID-19) monitorizar las tasas de incidencia basal y compararla con las tasas observadas en personas vacunadas, es útil para poder evaluar si lo observado puede corresponder a un evento coincidente o es realmente debido a la vacuna (19).

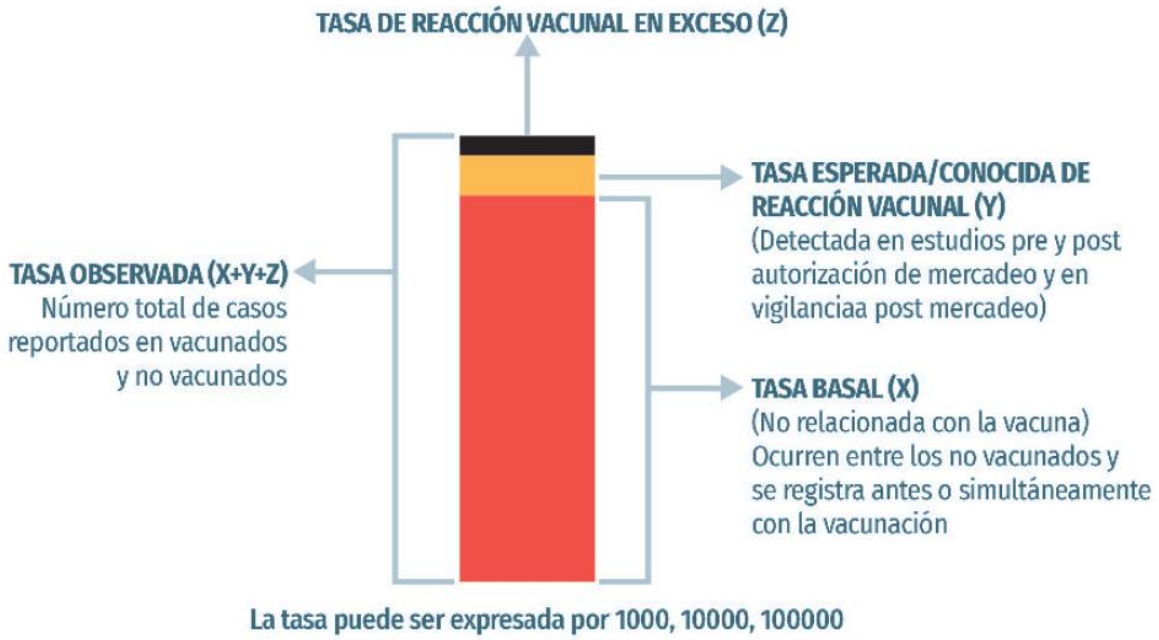


Figura 6. Tasas de incidencia de ESAVI, tasa de incidencia basal y tasa de incidencia esperada de reacción vacunal. Tomado de: (16)

Interpretar los resultados de la comparación de los indicadores calculados exige la consideración del origen de los datos en relación con las siguientes variables:

a) Tipo de vacuna: Es posible que haya variaciones en la fabricación de la vacuna con el mismo antígeno. Las técnicas de producción del antígeno pueden variar y modificar de alguna manera la reactogenicidad o los componentes agregados a la vacuna como los adyuvantes pueden explicar cambios en la frecuencia de los eventos adversos.

b) Edad: Diferencias en las edades de aplicación de los esquemas, también pueden estar relacionadas con la ocurrencia de nuevos eventos adversos o aumento en la incidencia de eventos ya conocidos.

c) Dosis de vacunas: El número de dosis también puede estar relacionado con un cambio en la frecuencia de eventos adversos. Un ejemplo es la vacuna de DPTa que puede estar asociada a un incremento la frecuencia de reacciones locales cuando se aplica como refuerzo que cuando se aplica por primera vez.

d) Definición de caso: La definición del evento adverso pudo haber sido distinta en los ensayos clínicos y por lo tanto la frecuencia de eventos adversos puede variar dependiendo de la sensibilidad o especificidad de dicha definición. Cuando sea posible usar los criterios de Brighton, los resultados del análisis reducen su variabilidad por este factor.

e) Periodo de tiempo: Es posible que los tiempos hayan sido distintos y que el momento de medición del evento adverso haya ocurrido en un momento distinto posterior a la administración de la vacuna. No es igual la frecuencia de ciertos eventos en el periodo post vacunación inmediato que un mes después de la administración de la vacuna.

f) Métodos de vigilancia: Los datos de farmacovigilancia post mercadeo en general reflejan menos la realidad de la frecuencia de un evento adverso si el sistema de captura está basado en una notificación pasiva. Si es notificación activa, el tipo de detección puede acercar las cifras mucho más a la vida real. Los datos de ensayos clínicos dada la rigurosidad de su colecta, generalmente son los más confiables.

g) Condiciones de base: La ocurrencia de eventos epidemiológicos particulares, pueden aumentar la frecuencia de enfermedades coincidentes y también de errores o problemas en la interpretación. Por ejemplo, un brote de meningitis en una región puede aumentar la coincidencia de este evento con la vacunación y por tanto la asociación numérica.

4. Cálculo de indicadores de calidad de la vigilancia

Los mismos datos de las notificaciones de eventos adversos pueden ser usados para construir indicadores que permitan monitorizar la calidad de las actividades de vigilancia.
Ejemplos de indicadores para medir la calidad de la vigilancia de ESAVI

INDICADOR	FORMULA
Tasa de reporte de ESAVI	Número de eventos/ denominador escogido La tasa de ESAVI para control de calidad se calcula usando como denominador el número de lactantes sobrevivientes.
Oportunidad de notificación	.Fecha de notificación – Fecha de inicio de síntomas .Porcentaje de casos de ESAVI reportados a tiempo al nivel nacional (<24 horas de notificación desde la notificación primaria)
Oportunidad de la investigación	.Fecha de inicio de la investigación – Fecha de inicio de síntomas .Porcentaje de eventos graves cuya investigación inició en las primeras 48 horas .Porcentaje de investigaciones de ESAVI cuyas conclusiones fueron soportadas por resultados de investigación clínica, epidemiológica y laboratorio (muestras clínicas, hallazgos post-mortem, hallazgos de laboratorio de muestras de vacunas) .Porcentaje de casos en los que la evaluación de causalidad por el CONAES se completó en los primeros 30 días posteriores a la recepción de la documentación .Porcentaje de casos de ESAVI revisados por el CONAES no evaluable debido a la falta de información.
Completitud de la notificación	.Porcentaje de eventos sin datos faltantes en la variables obligatorias .Porcentaje de eventos con al menos un dato faltante
Validez de los datos	.Porcentaje de eventos sin errores*en el registro de variables
* Error: Los más frecuentes son inconsistencias entre fechas, errores en la clasificación diagnóstica o en el registro de la clasificación final de causalidad del evento etc.	

Se recomienda que cada nivel de la vigilancia calcule los indicadores que le permita la información disponible. Desde el inicio de la vigilancia y para la implementación del sistema de vigilancia de ESAVI se debe prever la necesidad de cuantificar estos indicadores.

7.1. DETECCIÓN DE SEÑALES DE SEGURIDAD DE VACUNAS

La detección de señales en seguridad de vacunas puede ser aplicada a diferentes fuentes de información, incluyendo bases de datos de información vinculada de múltiples fuentes como por ejemplo registros clínicos, administrativos y registros de vacunación.

BORRADOR

El primer paso para lograr la gestión de datos que permita la aplicación de métodos de detección de señales es lograr estandarizar la fuente de información. Por ejemplo, si se quiere detectar correctamente una señal por análisis de desproporcionalidad en las notificaciones de eventos como meningitis aséptica asociados a una vacuna, es necesario que todos los casos diagnosticados con meningitis aséptica compartan el mismo término y código en la base de datos y que efectivamente no haya casos con el diagnóstico clínico pero codificados de otra manera.

Por lo anterior, múltiples iniciativas nacionales y globales buscan aumentar el repositorio de datos combinando múltiples fuentes de información, tal es el caso de la tarea que desarrolla el UMC-Uppsala Monitoring Center, que se encarga de recibir las notificaciones globales de seguridad de medicamentos y vacunas y aplicar métodos estadísticos de análisis de datos para la detección de señales y la caracterización de la seguridad de los productos de uso en humanos. Hasta el momento el UMS no ha detectado ninguna señal relacionada con vacunas.

En el caso de la vigilancia de ESAVI, es fundamental obtener la información del estado vacunal de la persona afectada, lo que exige que el sistema de información nominal de inmunizaciones sea interoperable o esté vinculado al sistema de vigilancia de ESAVI.

RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN DE SEÑALES

Algunas recomendaciones para la detección de señales, son:

1- Concentre muchos de sus esfuerzos en garantizar que la calidad de las notificaciones en términos de completitud y validez sea muy alta. Si la información en sus bases de datos no es confiable, los resultados del proceso de detección de señales serán equivocados.
2- Planifique el entrenamiento del personal que atiende y notifica ESAVI que investiga y clasifica correctamente los casos en base a los estándares establecidos.
3- El proceso de detección de señales puede hacerse al nivel términos preferidos según la nomenclatura MedDRA o desde niveles de clasificación detallada según CIE-10 o CIE-11. El nivel de análisis puede ser variable.
4- La base de datos debe incluir como mínimo las variables mínimas definidas previamente en el capítulo de notificación de datos. Se debe agregar también los códigos de clasificación de los eventos adversos**.**

CAPITULO 8. ACCIONES Y RESPUESTA POSTERIOR A LA NOTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN FINAL DE UN ESAVI

El establecimiento de salud donde se identifica el ESAVI atenderá la condición de salud de la persona (dependiendo del tipo de evento). La respuesta debe incluir comunicar oportunamente a la persona y su familia o acompañantes explicando el origen de la condición médica. El mecanismo para la mayoría de los eventos adversos asociados con el principio activo tiene que ver con la respuesta inmunológica estimulada por el contacto con el antígeno de la vacuna o por el efecto tóxico que puedan tener cualquiera de los componentes de la vacuna. El tratamiento de estos ESAVI es la modulación de la respuesta inmunológica o el tratamiento sintomático esperando la resolución espontánea de la condición clínica.
En el caso de los errores programáticos, el daño es generado por problemas en el procedimiento de inyección o de las condiciones a cumplir previo a la administración de la vacuna. El tratamiento médico también es sintomático y específico para el tipo de evento, por ejemplo para infecciones del sitio de la inyección corresponde el uso de antibiótico sistémico.
Presentar claramente el balance riesgo-beneficio de la vacunación. El establecimiento de salud debe revisar el cumplimiento de todas las guías nacionales y estándares para centros de vacunación publicadas por el PAI.

ACCIONES POSTERIORES A LA CLASIFICACIÓN DE UN ESAVI

Las acciones generales por tipo de evento adverso son las siguientes:

A. Asociación causal consistente con la vacuna o con el proceso de vacunación

A1. Evento relacionado con la vacuna o con alguno de sus componentes.

En caso de ser un evento conocido y descrito previamente, se debe dar la atención clínica al paciente y garantizar el seguimiento necesario. Si es un evento no descrito previamente, es necesario que el subcomité nacional de seguridad de vacunas emita recomendaciones y tome las medidas necesarias.
En este caso se evaluará en conjunto con la ARN y el fabricante si es necesario poner en cuarentena el lote o retirarlo de distribución y realizar la compra de otro fabricante.

A2. Evento relacionado con un defecto de calidad de la vacuna

Si después del análisis se identifica que el defecto de calidad ha afectado a un lote o más de un lote, se debe seguir el protocolo de retiro del mercado de dicho lote defectuoso. Esta decisión deberá ser tomada en conjunto con el comité de seguridad de vacunas, la ARN y con el patrocinador o fabricante de la vacuna en el país.
La ARN debe crear la alerta e informar a la OPS para asegurar la diseminación de ésta a la región.

A3. Evento relacionado con un error programático.

BORRADOR

Se debe revisar los procedimientos completos del programa de vacunación para identificar errores o problemas que estén ocurriendo de manera sistemática. Aunque las actividades básicas de reentrenamiento y formación de capacidad deben realizarse, es necesario completar el análisis e identificar los factores raíz del problema.

A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.

Se debe garantizar que la vacunación se realice en un ambiente seguro y tranquilo.

B. Indeterminado

B1. La relación temporal es consistente, pero hay insuficiente evidencia definitiva de una relación causal con la vacuna (puede ser un evento recientemente asociado a la vacuna - Señal)

Es necesario revisar la ocurrencia de conglomerados en tiempo y lugar. Si no se identifican de manera inmediata es posible que posteriormente se identifiquen tendencias que se puedan interpretar como una señal de una nueva potencial asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida. Para el análisis de señales es necesario contar con una base de datos estandarizada con la información de todas las notificaciones.

B2. Factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacunación.

Se debe evaluar la documentación de los casos para asegurarse que la información necesaria para clasificar en otra categoría realmente no está disponible. Es posible que por la aparición de casos similares se pueda reclasificar algún caso que haya finalizado en esta categoría.

En caso de requerir ayuda, estos casos pueden remitirse a consulta con el subcomité nacional de seguridad de vacunas y si es necesario con la representación de la Organización Panamericana de la Salud para apoyo técnico.

C. Asociación causal inconsistente con la vacunación (evento coincidente)

Igual que para el resto de los eventos, se debe confirmar a los vacunados, profesionales de la salud y la comunidad la ausencia de asociación entre el evento y la vacuna. También se debe presentar la evidencia en contra de la asociación con la vacuna.

Después de la investigación y clasificación de un ESAVI, el CONAES debe realizar un informe (Anexo 6) que se presentará al PAI, Farmacovigilancia, y DGVS y en caso que hubiere

BORRADOR

recomendaciones o acciones sugeridas estas serán remitidas a través del PAI al servicio de salud que corresponda.

BORRADOR

CAPITULO 9. COMUNICACIÓN DE RIESGO RELACIONADA A ESAVI

Las expectativas de la población en relación con la seguridad de las vacunas son altas. Cualquier situación percibida como un riesgo puede tener consecuencias negativas en la

aceptación y confianza sobre las vacunas en la población; una óptima comunicación sobre la seguridad de las vacunas al público es fundamental. El establecimiento de salud debe informar a la población al momento de vacunación sobre la posibilidad de ESAVI y qué hacer en caso que se presenten. Para esto se diseñarán materiales educativos pertinentes de acuerdo con las necesidades de cada vacuna.

Un ESAVI puede generar una crisis comunicacional.
El ESAVI puede tener diferentes niveles de impacto:

- Bajo: No es grave o no es relevante en el contexto de la población.
- Medio: Es un evento grave y relevante en la población.
- Alto: Es un evento grave, desconocido, recibe atención mediática, puede presentarse como dramático. Puede ser un conglomerado, o darse en grupos especiales.

La comunicación de riesgo y manejo de crisis de comunicación relacionada a los ESAVI implica algunas acciones claves:

1. Estar preparados (desarrollar un plan de comunicación: planificar mensajes claves y denominar voceros)
2. Anticipar inseguridad y ansiedad por parte de la población, para abordarlo en el plan de comunicación y mensajes
3. Ser transparentes con la entrega de comunicación
4. Monitorear la respuesta por parte de la población a los mensajes comunicados
5. Coordinar, comunicar y monitorear cambios publicados por el PAI

Éstas se coordinan junto con el departamento de prensa, y se detallan en la estrategia presentada en los planes de comunicación de riesgo y manejo de crisis a nivel nacional. La comunicación de riesgo relacionada a los ESAVI se realizará por:

- A nivel nacional:
    - Los equipos de vigilancia
    - Los equipos de vacunación
- A nivel local:
    - Los equipos de vigilancia y vacunación en los establecimientos de salud (públicos y privados)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORRADOR

1. Organización Mundial de la Salud. Comunicación de riesgos en emergencias de salud pública: directrices de la OMS sobre políticas y prácticas para la comunicación de riesgos en emergencias (CRE). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.
2. World Health Organization. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. WHO Tech Reports. 1995;(858).
3. 6. Sheets RL, Fritzell B, Aguado de Ros MT. Human challenge trials in vaccine development: Strasbourg, September 29 - October 1, 2014. Biologicals [Internet]. 2016;44(1):37–50 Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607405158
4. World Health Organization, WHO Expert Committee on Biological Standardization (2010: Geneva S. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-first reports [Internet]. Geneva PP - Geneva; 2013. (WHO technical report series; no. 978). Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/89148
5. Pless R, Heininger U, Wise R, Jefferson T, Bentsi-Enchill A, Bonhoeffer J, et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. Vaccine. 2008;27(16):2289–97.
6. Organización Panamericana de la Salud. Modulo III. Prácticas de inyección segura. In: Vacunación segura: módulos de capacitación. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2007.
7. Maure CG, Dodoo AN, Bonhoeffer J, Zuber PLF. The Global Vaccine Safety Initiative: enhancing vaccine pharmacovigilance capacity at country level. Bull World Health Organ [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2019 Feb 26];92(9):695–6. Available from: http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/92/9/14-138875.pdf
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Preceded by: Abbas AK. Cellular and molecular immunology. 545 p.
9. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev [Internet]. 1993 [cited 2019 Feb 26];15(2):265–302. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174658
10. Rockwell PG. Vaccine science and immunization guideline: a practical guide for primary care. Springer; 2017. 316 p.
11. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nat 2020 5807805. 2020 Apr 28;
12. Centers for Diseases Control and Prevention. Immunology and Vaccine-Preventable Diseases. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases [Internet]. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015 [cited 2019 Feb 27]. p. 8. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf
13. World Health Organization. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Ginebra: W. Press; 2014.
14. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012. Relev Epidemiol Hebd. 2012 Jul 27;87(30):281–7.

BORRADOR

15. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, for Immunization NC, Communication RD (U. S)., Branch E. Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2015. (CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Dise Series). Available from: https://books.google.com.co/books?id=uCI9rgEACAAJ.
16. WHO. VACCINE SAFETY AND FALSE CONTRAINDICATIONS TO VACCINATION. Training manual [Internet]. Copenhagen: World Health Organization.EURO; 2017. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf?ua=1%0Ahttp://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf.
17. ACIP Contraindications Guidelines for Immunization | Recommendations | CDC [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html.
18. Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncé A, Bayas JM. Vacunación integral en la embarazada. Vol. 57, Progresos de Obstetricia y Ginecologia. No longer published by Elsevier; 2014. p. 88–96.
19. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet. 2009; 374(9707):2115–22.

BORRADOR