

RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE DOSIS DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2 POSTERIOR A PRESENTAR UN ESAVI NO SERIO

División de Prevención y Control de Enfermedades

Departamento de Inmunizaciones

Subsecretaría de Salud Pública

10 de agosto 2022



I. FARMACOVIGILANCIA PARA LAS VACUNAS SARS-CoV-2 EN CHILE

La farmacovigilancia pasiva de los **Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)** constituye un pilar fundamental para identificar, investigar y dar confianza en la seguridad del proceso de vacunación durante la introducción de nuevas vacunas SARS-CoV-2¹.

ESAVI: Corresponden a las manifestaciones clínicas que se presentan posterior a la administración de una o más vacunas, y que no necesariamente tienen una relación causal con el uso de estas. El evento adverso puede ser cualquier manifestación desfavorable, no intencionada, hallazgos de laboratorio anormales, síntomas o enfermedades².

Para la vigilancia de los ESAVI para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile, se han establecido lineamientos que permitan notificar y realizar el seguimiento de estos eventos relacionados a la vacunación y/o a la ejecución del programa, como lo es el documento *"Implementación de la Farmacovigilancia para vacunas SARS-CoV-2"*¹ y los *"Lineamientos Técnicos Operativos Vacunación contra SARS-CoV-2"*². Además, se encuentra disponible la *"Guía de Vacunación Segura"*³, en la que se establecen todas las directrices con respecto a la detección, notificación y evaluación de un ESAVI.

II. CLASIFICACIÓN DE LOS ESAVI

- a. **ESAVI serios:** Corresponden a aquellos que ponen en peligro la vida del paciente, requieren hospitalización, prolongan la hospitalización, causan secuela permanente (provocan incapacidad o invalidez grave), causan anomalía congénita y/o tienen un desenlace fatal. Los ESAVI serios, con mayor relevancia para el Subdepartamento de Farmacovigilancia (SDFV) del Instituto de Salud Pública (ISP), son evaluados por el Equipo de Farmacovigilancia en Vacunas (comité asesor de expertos nacionales multidisciplinario), con el fin de generar un análisis colaborativo, en el que se informa el resultado de la evaluación de causalidad y se da una recomendación, en relación con la continuación del esquema de vacunación.
- b. **ESAVI no serios:** Son aquellos eventos adversos esperables con la administración de una vacuna, que son leves y se resuelven de manera espontánea, corresponden a los que solo requieren de algún tratamiento farmacológico o tomar alguna medida de tipo ambulatorio. **No se realiza informe de causalidad de estos eventos**².

A continuación, se presentan los eventos adversos no serios identificados en cada uno de los ensayos clínicos realizados a mayores de 18 años de las vacunas autorizadas y disponibles para su uso de emergencia en Chile:

- En los estudios clínicos para la vacuna Comirnaty® (BNT162b2) del laboratorio Pfizer-BioNTech, las reacciones adversas en participantes de 16 años o más incluyeron dolor en el lugar de la inyección (84,1%), fatiga (62,9%), dolor de cabeza (55,1%), dolor muscular (38,3%), escalofríos (31,9%), dolor articular (23,6%), fiebre (14,2%), hinchazón en el lugar de la inyección (10,5%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (9,5%), náuseas (1,1%), malestar (0,5%) y linfadenopatía (0,3%)⁴.

1 Ministerio de Salud de Chile. Implementación de la Farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/IMPLEMENTACION%20C3%93N-DE-LA-FARMACOVIGILANCIA-PARA-vacunadas-SARS-Cov-2-VF.pdf>

2 Ministerio de Salud de Chile. Lineamientos Técnicos Operativos Vacunación contra SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/RE-N%C2%BA-1138-Lineamientos-SARS-CoV-2.pdf>

3 Ministerio de Salud de Chile. Guía de Vacunación Segura, Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de ESAVI-EPRO [Internet]. 2013. Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2014/03/Gu%C3%ada-de-Vacunaci%C3%B3n-Segura-2013.pdf>

4 U.S. Food & Drug Administration (FDA). Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Abril 2021). Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>

- En los estudios clínicos fase 3 para la vacuna CoronaVac® del laboratorio SINOVA Life Sciences, la reacción adversa más común fue dolor en el sitio de punción y la mayoría de las reacciones adversas fueron leves (que incluyen eritema, hinchazón, endurecimiento) y los pacientes se recuperaron en una media de 24 horas. Las reacciones adversas sistémicas más reportadas fueron fatiga (8,2%), mialgia (4,0%), escalofríos (2,5%) y náuseas (0,7%)⁵.
- En los estudios clínicos fase 3 para la vacuna Spikevax® (mRNA-1273) del laboratorio Moderna Biotech, las reacciones adversas locales más comunes fueron eventos en el sitio de inyección, con un porcentaje de 0,4% posterior a la primera dosis y menos de un 0,1% posterior a la segunda dosis. Las reacciones se caracterizaban por eritema, induración y dolor, que se resuelven en 4-5 días⁶.

Algunas de estas vacunas contra SARS-CoV-2 han sido autorizadas para su uso provisional en población pediátrica y adolescente en nuestro país, a continuación, se presentan los eventos adversos **no serios** identificados en cada uno de los ensayos clínicos realizados a estos grupos etarios:

- En los estudios clínicos para la **vacuna Comirnaty® (BNT162b2) del laboratorio Pfizer-BioNTech**:
 - En población entre 12-15 años, el dolor en el sitio de inyección fue el evento adverso local más reportado (86% después de la primera dosis y 79% posterior a la segunda), mientras que la fatiga (60% después de la primera dosis y 66% posterior a la segunda) y la cefalea (55% después de la primera dosis y 65% posterior a la segunda) fueron los eventos sistémicos más reportados⁷.
 - En población entre 5 y 11 años, el dolor en el sitio de inyección fue el evento más reportado, ocurriendo en 71-74% de los participantes que recibieron la vacuna, mientras que la fiebre (8,3%), fatiga severa (0,9%), linfadenopatía (0,9%), cefalea (0,3%), escalofríos (0,1%) y mialgia (0,1%) fueron los eventos sistémicos más reportados⁸.
- En los estudios clínicos fase 1/2 para la **vacuna CoronaVac® del laboratorio SINOVA Life Sciences**:
 - En población entre 3 y 17 años, los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección (13%) y fiebre (5%). Además, se observó que la prevalencia de reacciones adversas no serias era mayor en participantes de 12-17 años (35%), seguidos por participantes de 3-5 años (26%) y finalmente participantes entre 6-11 años (18%)⁹.
- En los estudios clínicos para la **vacuna Spikevax® (mRNA-1273) del laboratorio Moderna Biotech**:
 - En población entre 12 y 17 años, la reacción local más reportada fue dolor en el sitio de inyección (93,1% posterior a la primera dosis y 32,4% posterior a la segunda dosis). En relación con las reacciones sistémicas, la fatiga fue el evento más reportado (47,9%), y luego se encuentra la cefalea (44,6%)¹⁰.

5 Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, Güner HR, Azap Am Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021; 398: 213-222

6 El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1774-85.

7 Frenck R.W, Klein N.P, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, Perez J,L, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385:239-250.

8 Walter E.B, Talaat K.R, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen G.C, Barnett E.D, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022; 386:35-46.

9 Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 1645-1653.

10 Ali K, Berman G, Zhou H, Deng Wm Faughnan V, Coronado-Voges M, Ding B, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385:2241-2251.

- En población entre 6 y 11 años, la reacción local más reportada fue dolor en el sitio de inyección (94% posterior a la primera dosis y 95% posterior a la segunda dosis). En relación con las reacciones sistémicas, la fatiga fue el evento más reportado (43% posterior a la primera dosis y 65% posterior a la segunda dosis), y luego se encuentra la cefalea (31% posterior a la primera dosis y 54% posterior a la segunda dosis)¹¹.

Todos estos eventos adversos se encuentran descritos en las fichas informativas publicadas por el ISP de cada una de las vacunas¹²⁻¹³⁻¹⁴. Adicionalmente, se encuentran disponibles los informes estadísticos de ESAVI de vacunas contra SARS-CoV-2 en el siguiente link <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/informes-estadisticos-de-esavi-de-vacunas-sars-cov-2/>, que incluyen los datos de eventos adversos reportados en Chile al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), tanto en población mayor a 18 años, como en población pediátrica y adolescente.

11 Creech C.B, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz A.M, Melendez I, Finkelstein D, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2022; 386:2011-2023.

12 Instituto de Salud Pública (ISP). Ficha informativa vacuna COVID-19 Pfizer BioNTech [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/06/FIV-PfizerV06-20062022A.pdf>

13 Instituto de Salud Pública (ISP). Ficha informativa vacuna COVID-19 CoronaVac [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/12/FIV-CoronaVacV04-21122021B.pdf>

14 Instituto de Salud Pública (ISP). Ficha informativa vacuna COVID-19 Moderna Spikevax [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/06/FIV-ModernaV03-20062022A.pdf>

III. IDENTIFICACIÓN DE ESAVI NO SERIOS

Como en cualquier proceso de vacunación, el equipo de salud debe estar alerta a las potenciales reacciones adversas posteriores a la inmunización, esto significa: detectar, analizar y tratar de manera oportuna y correcta las manifestaciones, las cuales van desde una reacción local, así como una manifestación post inmunización de carácter grave que ponga en riesgo la vida del usuario.

Los riesgos asociados a vacunas pueden ser de diferentes tipos, aquellos inherentes a la vacuna, ya sea al principio activo o a cualquiera de sus componentes (adyuvantes, preservantes, etc.), condiciones propias del receptor, por errores programáticos (EPRO) y también por el estrés que significa el proceso de vacunación.

Para que se realice una correcta detección de un ESAVI no serio, es esencial que todo personal de salud que indique y administre vacunas revise previamente el **Folleto de Información al Profesional**, elaborado por el laboratorio fabricante, el que es específico para cada vacuna, ya que contiene la información oficial sobre los eventos adversos esperables post inmunización.

Además, deben poder diferenciar la presentación de un ESAVI no serio de uno serio, por lo que en la Tabla N°1 se comparan las principales características de ambos.

TABLA N°1: DIFERENCIAS DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESAVI SERIOS Y NO SERIOS.

	ESAVI SERIO	ESAVI NO SERIO
RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Amenaza la vida. ▸ Requiere y/o alarga hospitalización. ▸ Produce secuelas permanentes. ▸ Produce malformación. ▸ Desenlace fatal. 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Signos/Síntomas esperables, descritos para la vacuna. ▸ Son leves y desaparecen a los pocos días espontáneamente. ▸ Ceden a medidas no farmacológicas o tratamiento farmacológico sintomático.
SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> ▸ ISP realiza seguimiento de ESAVI ▸ Solicita información adicional (DAU, exámenes, entre otros). ▸ Se analiza en comité de expertos en farmacovigilancia (ISP). ▸ Se elabora un análisis colaborativo que incluye la evaluación de causalidad y recomendación para continuar esquema 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ No se realiza seguimiento (excepto en conglomerado de casos, frecuencia mayor a la esperada, contingencia nacional). ▸ Solo información entregada por notificación. ▸ No se elabora análisis colaborativo ni recomendación de cambio de vacuna.

Conceptos claves

Contraindicación definitiva: Condiciones crónicas, congénitas o adquiridas, que aumentan el riesgo de un evento adverso serio posterior a la inmunización (ej. vacunas vivas en inmunosuprimidos). Revisar Folleto de información al profesional e historia médica de la persona a vacunar.

Contraindicación temporal: Condiciones temporales que obligan a postergar inmunización, una vez pasado el evento puede recibir vacuna.

Precauciones: Antecedentes o condiciones, que no constituyen contraindicación definitiva, pero que “pudieran incrementar un riesgo potencial o teórico superior al de la población general de tener un evento adverso o comprometer la inmunidad generada por la vacuna”.

IV. NOTIFICACIÓN DE UN ESAVI

La notificación de un ESAVI se debe realizar por medio de alguna de las vías disponibles para ello:

- Sistema de reporte ESAVI-EPRO online, a través del siguiente link: <http://esavi.minsal.cl>.
- Formulario de notificación manual disponible en <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/como-notificar-esavi/>, el que debe ser enviado mediante correo electrónico a esavi@ispch.cl, con copia a la referente del PNI en la SEREMI de Salud correspondiente.
- Sistema de notificación REDRAM en el siguiente enlace: <http://sistemaredram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/login.aspx>.

En el contexto de la pandemia se debe priorizar el reporte de los ESAVI serios. Estos deben ser notificados en un plazo no superior a 72 horas, no obstante, los ESAVI no serios deben ser notificados con un plazo de hasta 30 días¹. Es importante que al realizar la notificación se completen todos los campos requeridos, ya que esto incide directamente en la evaluación inicial de la notificación.

V. SEGUIMIENTO DE UN ESAVI Y EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

En caso de tratarse de ESAVI serios fatales, serios, inesperados y Eventos Adversos de Especial Interés (AESI), el ISP, en conjunto con el Departamento de Inmunizaciones, solicitará información adicional al notificador, quien deberá realizar la recolección y envío de la misma, para posteriormente seleccionar los casos que serán presentados al comité de expertos¹ y realizar la evaluación de causalidad, que tiene como objetivo determinar la probabilidad de que exista una asociación causal entre el evento y la vacuna o las vacunas recibidas.

Una vez analizados, se emitirá un documento denominado “*Análisis Colaborativo*” donde se informa al notificador el resultado del análisis de causalidad y **se darán indicaciones para continuar con el esquema de vacunación**. Por lo tanto, solo a los casos evaluados de forma exhaustiva por el comité de expertos se les enviará una recomendación con respecto a la continuación del esquema de vacunación y la plataforma a utilizar.

VI. RECOMENDACIONES PARA ESAVI NO SERIOS

Los ESAVI no serios, son aquellos **eventos esperables** y que se encuentran descritos en la ficha informativa de cada vacuna, de forma general podemos resumir los siguientes:

TABLA N° 2: EVENTOS ADVERSOS ESPERABLES POST-INMUNIZACIÓN CON VACUNAS CONTRA SARS-COV-2

ESAVI LOCALES (SITIO INYECCIÓN)	ESAVI SISTÉMICOS
DOLOR	CEFALEA
ENROJECIMIENTO	FIEBRE
PICAZÓN	ESCALOFRÍOS
HINCHAZÓN	MIALGIA / ARTRALGIA
ENDURECIMIENTO	FATIGA

Durante el periodo de observación, el funcionario de salud, debe entregar información con respecto a los ESAVI no serios que son esperables y que estos habitualmente **se resuelven de forma espontánea y requieren una mínima intervención**, como líquidos abundantes, medidas físicas para la fiebre o dolor en sitio de inyección y/o analgesia según indicación médica.

Informar que, si la sintomatología persiste, aumenta o dificulta las actividades diarias, debe consultar a su médico o acudir al establecimiento de salud más cercano, para un diagnóstico y tratamiento adecuado del cuadro.

Por lo tanto, **un evento adverso leve o no serio luego de la administración de una dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 no contraindica una dosis posterior, ni tampoco amerita una indicación para cambio de esquema de vacunación.**

Reforzar que, **para lograr la protección contra el virus SARS-CoV-2 es necesario cumplir con el esquema completo**, incluyendo los respectivos refuerzos, por lo que **no se debe perder la oportunidad de vacunación debido a la presentación de un ESAVI no serio.**



 **PLAN DE ACCIÓN**
CORONAVIRUS
COVID-19