



Trabajando en el desarrollo de capacidades para la implementación de estudios observacionales en seguridad de vacunas

Prueba de concepto para la vigilancia de seguridad en vacunas, basada en hospitales centinela. OMS/OPS/MINSAL

*Autores: Dr. Guillermo Soza Contreras (Hospital HHA), QF. Adíela Saldaña Vidal, M.Sc (SDFV-ISP)
Revisor: Q.F. María Francisca Aldunate González (SDFV-ISP)*

Los estudios observacionales son la herramienta que nos permite comprobar o rechazar hipótesis de nuevos riesgos detectados en el uso de vacunas u otros medicamentos¹; su metodología es complementaria a la vigilancia pasiva, permitiendo mejorar las capacidades de los países en la detección de problemas en seguridad de vacunas. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y sus oficinas regionales, entre ellas Organización Panamericana de la Salud (OPS), han trabajado en generar capacidades para desarrollar este tipo de estudios en los países miembros. Es así como, en el año 2013, la OPS desarrolló un taller para la evaluación crítica de ensayos clínicos para la introducción de nuevas vacunas, orientado a la formación de una red de hospitales centinela para la vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI), al cual invitaron a participar a representantes de los Programas Ampliados de Inmunización, Autoridades Reguladoras de la región de las Américas e investigadores clínicos. Este fue el primer paso para desarrollar un proyecto de multi-colaboración, multi-país, entre 16 países del mundo, que se desarrolló entre los años 2013 y 2016, denominado “**Prueba de concepto para la vigilancia de seguridad en vacunas, basada en hospitales**

centinela”. En este proyecto participaron un total de 26 centros centinela y 49 hospitales; siendo chilenos cuatro de estos últimos (ver tabla N°1). Además de Chile, los otros países latinoamericanos participantes fueron: Argentina, Perú, Uruguay, Costa Rica, Honduras y Colombia. En todos los países se cumplió con la aprobación del estudio por parte de los respectivos comités éticos²⁻³.

Tabla N° 1:

Hospitales de Chile que participaron en proyecto “Prueba de concepto para la vigilancia de seguridad en vacunas, basada en hospitales centinela”

Ciudad	Centro asistencial	Investigador principal
Santiago	Hospital de niños Roberto del Río	Dra. Rossana Lagos
Viña del Mar	Hospital Gustavo Fricke	Dra. Marcela González
Concepción	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente	Dr. Marcelo Maturana
Temuco	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	Dr. Guillermo Soza

PROYECTO: PRUEBA DE CONCEPTO PARA LA VIGILANCIA DE SEGURIDAD EN VACUNAS, BASADA EN HOSPITALES CENTINELA

a. Objetivo principal

Probar la factibilidad, basada en información obtenida en hospitales, de contar con una red internacional para la evaluación de una asociación epidemiológica entre eventos adversos serios y de rara frecuencia.

b. Metodología

Estudio observacional retrospectivo basado en datos de centros centinela, conducido como una "Prueba de Concepto", vale decir, se investigó una asociación ya conocida de dos ESAVI: vacuna Sarampión-Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) y vacuna Parotiditis- Meningitis Aséptica (MA). Se utilizaron dos métodos analíticos, orientados sólo al análisis de casos con intervalo de riesgo donde el propio caso es su control (self-controlled) y cruce

de casos (case-crossover). Se incluyeron individuos entre 9 y 23 meses de edad, admitidos en el hospital desde el año 2010 hasta el 2014 con los diagnósticos MA y PTI según los códigos específicos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9 y CIE-10) y que hubiesen sido vacunados con las vacunas Sarampión y Parotiditis que en el caso de Chile fueron administradas en forma de vacuna triple viral (Sarampión, Rubeola, Paperas). Los efectos estudiados se analizaron con posterioridad a la aplicación de la primera dosis, cruzando la información con los datos de los registros oficiales de inmunización, que en el caso de Chile fue el Sistema en línea de Registro Nacional de Inmunización²⁻⁴.

Cabe destacar que este proyecto consideró la evaluación de la capacidad de los centros centinela, el entrenamiento de los equipos clínicos, así como la obtención de datos de registros hospitalarios, selección de los casos sospechosos, vaciamiento de datos, obtención del antecedente vacunal en registros electrónicos, encriptación electrónica de datos y posterior envío de casos al servidor remoto. En la figura 1, se detallan las seis etapas en las cuales se desarrolló el proyecto²⁻⁴

Figura N° 1:

Etapas de la realización del proyecto, figura adaptada desde la presentación *Proof-of-concept study for Surveillance of Vaccine Safety based on sentinel hospitals in GVSI meeting 2016, Saldaña A**.



* *Proof-of-concept study for surveillance of vaccine safety based on sentinel hospitals experience from Chile. 5th Meeting GVSI. 26 Oct 2016 Addis Ababa, Ethiopia. Adiel Saldaña Vidal. MSc Pharmacovigilance of Vaccine National Regulatory Authority*

La parte del estudio que fue realizada en la región de las Américas incluyó, en sus primeras etapas, la realización de dos talleres de capacitación de los países participantes, en Santiago de Chile, con participación activa de los investigadores, representantes del Programa de Inmunización y de la Autoridad Reguladora de los diferentes países y regiones³. Además, hubo contacto periódico con facilitadores/asesores en conferencias telefónicas o video conferencias. En el caso de Chile, se realizaron visitas de auditoría y verificación de la calidad del dato, por parte de una comisión compuesta por OPS/MINSAL/ISP, a los cuatro centros de investigación, lo que permitió dispersar dudas, confirmar o descartar casos clínicos.

c. Resultados

La prueba de concepto fue exitosa, ya que permitió confirmar la asociación ya conocida del riesgo de presentar PTI y MA asociado a vacuna Sarampión y Paperas, respectivamente. La incidencia de PTI en relación a los diferentes tipos de vacunas dio como resultado un Riesgo Relativo (RR) de 5,0 (95% CI: 2,5-9,7); destacando Edmonston-Zagreb y Enders-Edmonston como las cepas con mayor incidencia. En relación a MA y vacuna paperas, la mayor incidencia se produjo por la cepa Leningrado-Zagreb, con un RR de 10,8 (95% CI:1,3-87,4). El elevado riesgo encontrado de la cepa Leningrado-Zagreb de paperas fue consistente con estudios previos²⁻³.

d. Comentarios

La prueba de concepto en seguridad de vacunas basada en hospitales centinela en la que participó Chile, ha demostrado, por primera vez, que, utilizando un protocolo común y procedimientos estandarizados, es factible contar con una red internacional de estudios de ESAVI de frecuencia rara, en países de todas las regiones del mundo, incluyendo países con menor desarrollo².

Esta red produjo resultados confiables y concordantes con las investigaciones previas. La potencialidad y proyección de este estudio señala que, si se consolida y se amplía esta red en países de bajos y medios ingresos, especialmente tropicales, permitiría la evaluación de seguridad, tanto de las vacunas nuevas como de las ya existentes, en fase post comercialización, en todos los países, independientemente de su nivel económico o de desarrollo²⁻³.

Por otra parte, este estudio permitió analizar críticamente las dificultades que podría tener, en el futuro próximo, una vigilancia basada en registros hospitalarios. Los datos de diagnóstico de egreso fueron basados en códigos internacionales (CIE-9 y CIE-10), no obstante, pueden existir variaciones entre los clínicos al realizar esta estandarización de los diagnósticos. Por otro lado, es necesaria una mayor prolijidad en los antecedentes de vacunaciones recogidas en la historia clínica. Afortunadamente, desde el año 2011, Chile posee un sólido y confiable registro nacional de vacunaciones.

Desde el punto de vista nacional, ha sido muy gratificante y educativa la participación en este importante estudio. Esperamos que en el corto plazo se generen nuevas oportunidades que contribuyan a seguir desarrollando actividades de vigilancia activa de problemas de seguridad con el uso de las vacunas, con una mayor participación de centros centinela y profesionales de los diferentes servicios de salud.

Referencias:

1. European Medicine Agency. [en línea]ICH topic E2E pharmacovigilance planning. June 2005. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-25.pdf], (Consultada 25/02/2019).
2. Guillard-Maure C, Elango V, Black S, Perez-Vilar S, Castro JL. WHO Global Vaccine Safety-Multi Country Collaboration Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative. *Vaccine*. 2018; 36(3): 355-362.
3. Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, Black S, Maure C. WHO Global Vaccine Safety-Multi Country Collaboration. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine*. 2018; 36(3): 347-354.
4. Bravo-Alcántara P, Pérez-Vilar S, Molina-León HF, Sturkenboom M, Black S. Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: A hospital-based multi-country network. *Vaccine*. 2018; 36(3): 363-370.