Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Importancia de la vigilancia y monitorización de ESAVI

Jornada Regional
Actualización Programa Nacional de Inmunizaciones
SEREMI de Salud Región de Aysén
Coyhaique, 3 de marzo de 2020.

Q.F Ma Alejandra Rodríguez. MSc
Sección Farmacovigilancia de Vacunas
Subdepartamento Farmacovigilancia
Instituto de Salud Pública de Chile

Agenda

1.-Importancia de la vigilancia y monitorización de ESAVI.

2.- Evaluación de ESAVI.

3.- ¿Qué se hace con la information de las notificaciones de ESAVI?

Vacunas en la vida real

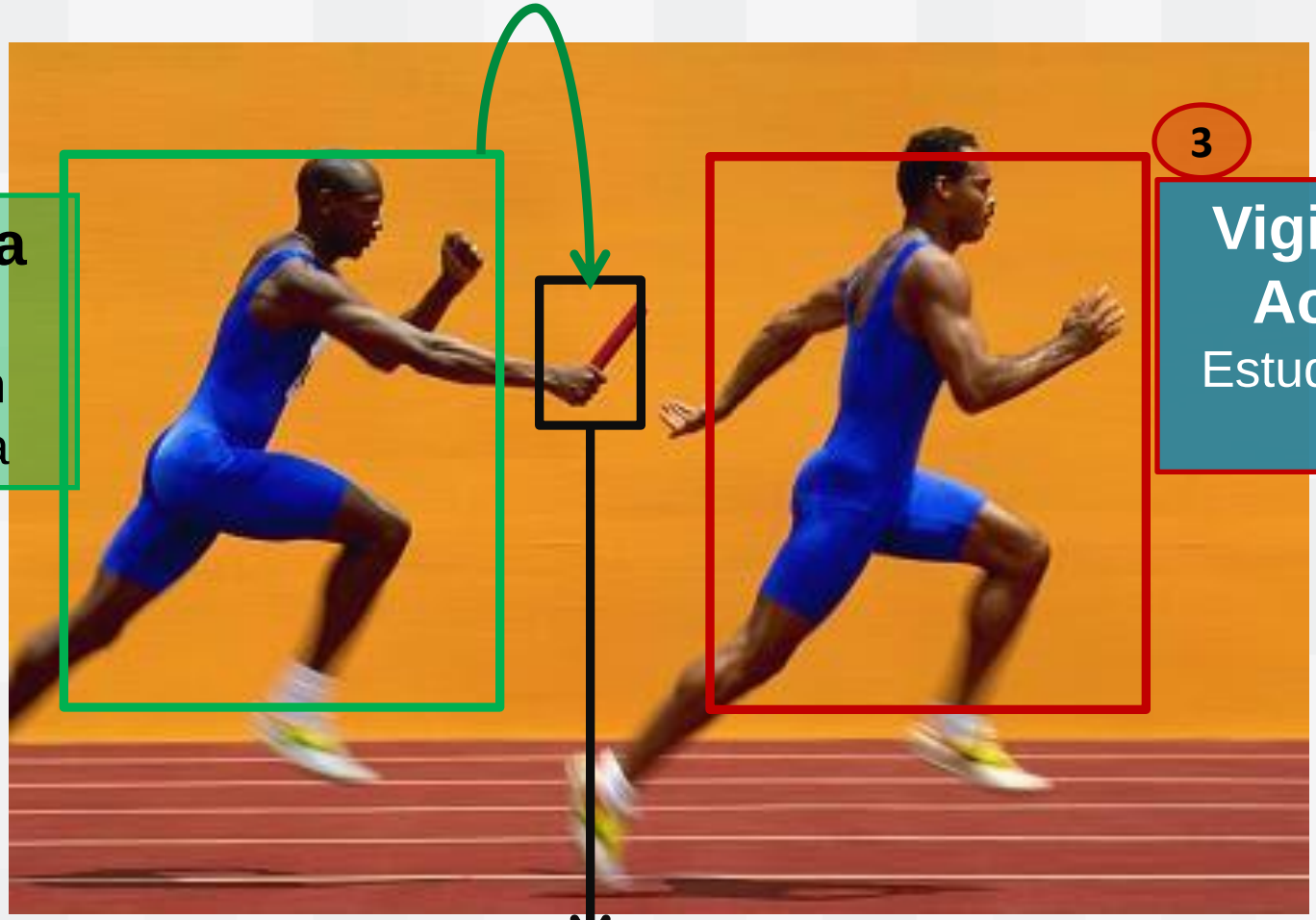
- Son usadas en poblaciones heterogéneras
- Población con enfermedades concomitantes
- Población utiliza vacunas y medicamentos en forma concomitante
- Uso en mayor número de personas

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Detección de ESAVI

1

Vigilancia Pasiva:
Notificación espontanea



3

Vigilancia Activa:
Estudios fase IV

2

Señal

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Importancia de la vigilancia y monitorización de ESAVI

Monitoreo del perfil de seguridad

Reacciones conocidas, frecuentes y no serias

-Aumento de frecuencia
-Reacciones no conocidas
-Serios

Evaluación

Medidas para mitigar el riesgo

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Metodología de Análisis:
Evaluación en notificación espontánea

1.- Evaluación caso a caso

- Evaluación de seriedad
- Frecuencia del ESAVI
- Evaluación de causalidad caso Individual
- Detección de Señales.

2.- Interpretación del conglomerados de los casos

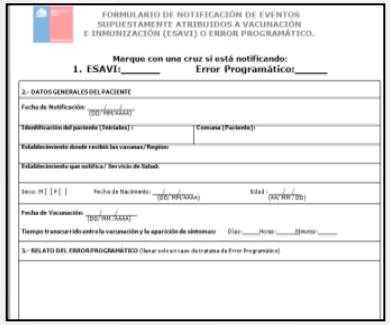
- Análisis descriptivo
- Frecuencia del ESAVI
- Determinación de frecuencias de ESAVI
- Detección de Señales

Evaluación de causalidad de casos individuales en Farmacovigilancia

❑¿Casual o Causal?

Sospecha

Caso Evaluado



FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI) O ERROR PROGRAMÁTICO.

Marque con una cruz si está notificando:
1. ESAVI:_____ Error Programático:_____

2.- DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Fecha de Notificación: ___/___/___ (DD/MM/AAAA)

Identificación del paciente (Iniciales) / Comuna (Paciente):

Establecimiento donde recibió las vacunas/Region:

Establecimiento que notifica/ Servicio de Salud:

Sexo: M [ ] F [ ] Fecha de Nacimiento: ___/___/___ (DD/MM/AAAA) Edad: ___/___/___ (AA/MM/DD)

Fecha de Vacunación: ___/___/___ (DD/MM/AAAA)

Tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición de síntomas: Días:____ Horas:____ Minutos:____

3.- RELATO DEL ERROR PROGRAMÁTICO (llenar solo en caso de tratarse de Error Programático)

- Recopilación de antecedentes
- Hipótesis posibles

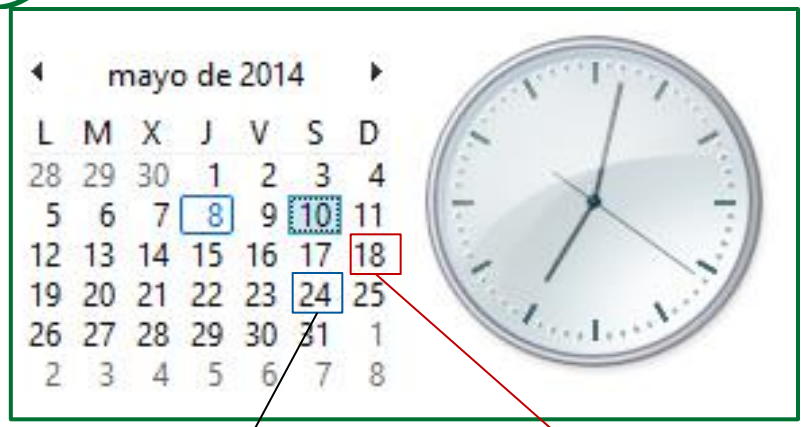
<u>Metodología</u> : Evaluación de causalidad (Recomendado por OMS)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

4 Criterios básicos al evaluar causalidad

Fuente:pharmacoepidemiol drug saf 1992;1:87.97

1 Asociación temporal



Vacuna

Sospecha ESAVI

2 Conocimiento previo

- Farmacología
- Folleto Producto

3 Plausibilidad Medica

4 Causas Alternativas

1

Asociación Temporal

- Tiene que existir una relación temporal plausible, vale decir que haga sentido…

Manifestación clínica	Ventana de riesgo
Síncope	15 min
SGB	0-45 días
Parotiditis post inmunización	10-28 días
Convulsiones febriles (dTpa)	> 3 días
Celulitis	7 días / 1° semana

2

Conocimiento Previo

❑ ***Acceso a información:***

a) Folleto de información del producto
b) Información de literatura, fichas OMS

Plausibilidad Medica

- Exista relación con mecanismos de los compuestos administrados y la sintomatología del paciente

Ej vacuna influenza.

4 Causas Alternativas

- Existen patologías concomitantes ?
- Pudo la patología concomitante causar la enfermedad?
- Existen antecedentes familiares?

¿Qué es la evaluación de la causalidad en la practica?

- Es la revisión sistemática de datos sobre un caso clínico (ESAVI)
- Su objetivo es determinar la probabilidad de una asociación causal entre el evento y la vacuna o vacunas recibidas.
- Para casos individuales, se intenta aplicar la evidencia disponible sobre la base de la historia y el marco temporal del evento para llegar a una probabilidad causal.

Realizada por un equipo multidisciplinario de especialistas, en base a un algoritmo de la OMS

Selección del caso a evaluar

Caso ESAVI

Asegurar que la investigación del ESAVI es completa y todos los detalles del caso están disponibles

Identificar Vacuna

Identificar una o más vacunas administradas antes del evento

Diagnostico Validado

Seleccionar el signo desfavorable, hallazgos anormales de laboratorio, síntomas o enfermedades que se piensa están causalmente ligados a la vacuna

Definición de caso

Asegurar apropiadamente la definición (Brigthon Collaboration, literatura estándar, Definiciones nacionales u otras) para evaluar la certeza diagnostica.

Adaptado de Vaccine 2013, 31: 5041–5046

Asegurar apropiadamente la definición (Brigthon Collaboration, literatura estándar, Definiciones nacionales u otras) para evaluar la certeza diagnostica.

ELSEVIER

ScienceDirect

Vaccine 25 (2007) 5675–5684

Vaccine

www.elsevier.com/locate/vaccine

Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data☆

Jens U. Rüggeberg[a,b], Michael S. Gold[c], José-Maria Bayas[d], Michael D. Blum[e], Jan Bonhoeffer[f], Sheila Friedlander[g], Glacus de Souza Brito[h], Ulrich Heininger[f,*], Babatunde Imoukhuede[i], Ali Khamesipour[j], Michel Erlewyn-Lajeunesse[k], Susana Martin[l], Mika Makela[m], Patricia Nell[n,1], Vitali Pool[o,2], Nick Simpson[p]

The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group[3]

[a] Pädiatrische Infektiologie, Universitätskinderklinik Düsseldorf, Germany
[b] St. Georges Hospital Medical School, London, UK
[c] South Australian Immunisation Coordination Unit, University of Adelaide, Australia
[d] Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain
[e] Wyeth Research, Collegeville, PA, USA
[f] University Children's Hospital, Basel, Switzerland
[g] University of California San Diego Medical Center, La Jolla, USA
[h] Sao Paulo State University, Sao Paulo, Brazil
[i] MRC Fajara, Banjul, The Gambia
[j] Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[k] University of Bristol, Bristol, UK
[l] EAP Santa Hortensia, Ama 2, Madrid, Spain
[m] University Central Hospital Helsinki, Finland
[n] Airforce Reserve Command, United States Air Force, Sharpson Bay, WI, USA
[o] Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA
[p] John Curtin School of Medical Research, Canberra, Australia

Available online 12 March 2007

Keywords: Anaphylaxis; Adverse event; Immunization; Guidelines; Case definition

1. Preamble

1.1. Need for developing case definitions and guidelines for data collection, analysis, and presentation for anaphylaxis as an adverse event following immunization

Anaphylaxis is an acute hypersensitivity reaction with multi-organ-system involvement that can present as, or rapidly progress to, a severe life-threatening reaction. It may occur following exposure to allergens from a variety of sources including food, aeroallergens, insect venom, drugs, and immunizations [1–4].

Anaphylaxis is triggered by the binding of allergen to specific immunoglobulin E (IgE). It implies previous exposure and sensitization to the triggering substance or a cross reactive allergen. When an allergen binds to the IgE receptors on

DOI of original article:10.1016/j.vaccine.2007.02.063.

☆ Disclaimer: The findings, opinions, and assertions contained in this consensus document are those of the individual scientific professional members of the working group. They do not necessarily represent the official positions of each participant's organization (e.g., government, university, or corporation). Specifically, the findings and conclusions in this paper are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention.

* Corresponding author at: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA. Tel.: +1 404 639 8073.
E-mail address: secretariat@brightoncollaboration.org (U. Heininger).

[1] Retired.
[2] Vitali Pool is currently employed by Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA.
[3] Brighton Collaboration homepage: http://www.brightoncollaboration.org/

0264-410X/$ – see front matter. Published by Elsevier Ltd.
doi:10.1016/j.vaccine.2007.02.064

http://www.brightoncollaboration.org/

0264-410X/$ – see front matter. Published by Elsevier Ltd.
doi:10.1016/j.vaccine.2007.02.064

For all levels of diagnostic certainty

Anaphylaxis is a clinical syndrome characterized by

- sudden onset AND
- rapid progression of signs and symptoms AND
- involving multiple (≥2) organ systems, as follows

Level 1 of diagnostic certainty

- ≥1 major dermatological AND
- ≥1 major cardiovascular AND/OR ≥1 major respiratory criterion

Level 2 of diagnostic certainty

- ≥1 major cardiovascular AND ≥1 major respiratory criterion OR
- ≥1 major cardiovascular OR respiratory criterion AND
- ≥1 minor criterion involving ≥1 different system (*other than* cardiovascular or respiratory systems) OR
- (≥1 major dermatologic) AND (≥1 minor cardiovascular AND/OR minor respiratory criterion)

Level 3 of diagnostic certainty

- ≥1 minor cardiovascular OR respiratory criterion AND
- ≥1 minor criterion from each of ≥2 different systems/ categories

The case definition should be applied when there is no clear alternative diagnosis for the reported event to account for the combination of symptoms.

Categorías de clasificación de la evaluación de causalidad de un caso.

A.-Consistente

- Reacción relacionada con la vacuna
- Reacción relacionada con la calidad de la vacuna
- EPRO
- Ansiedad

B.-Indeterminado

- Hay insuficiente evidencia definitiva para que la vacuna cause el efecto**
- Existe factores en contradicción

C.-Inconsistente

Coincidente

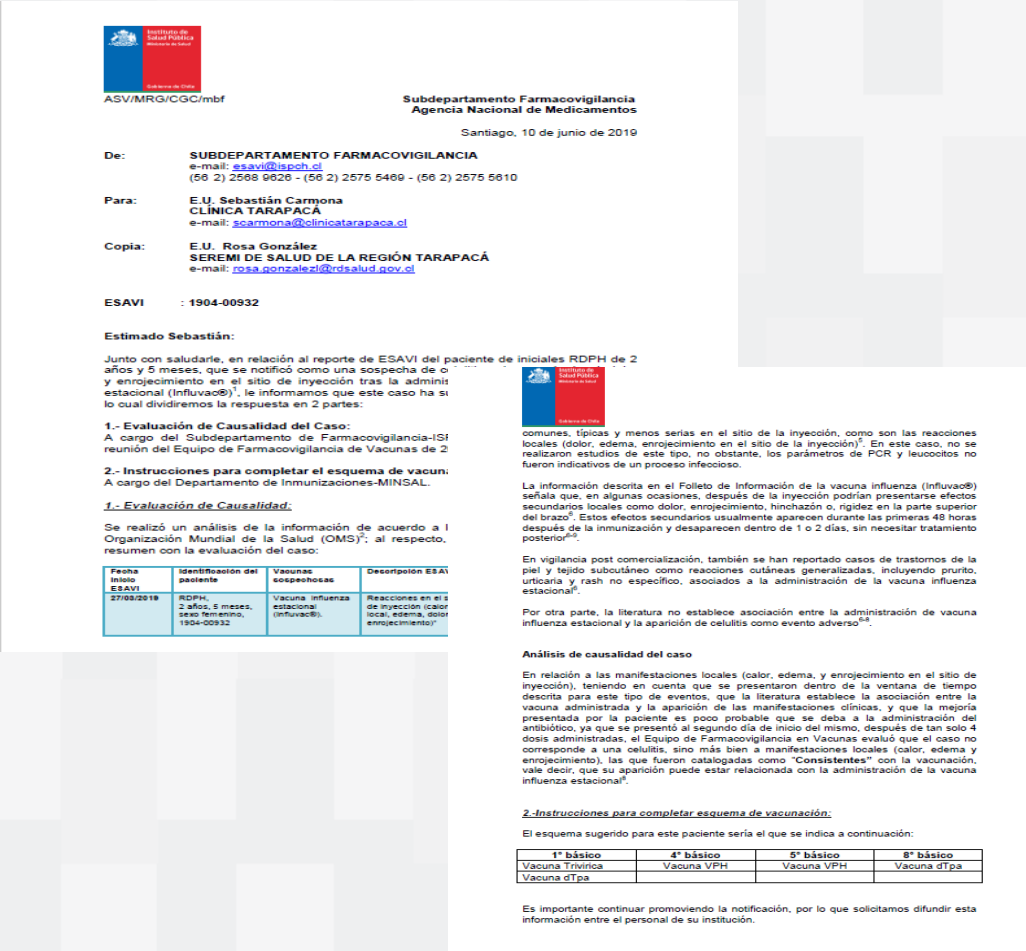
Condición subyacente causada por otra razón que no es la vacuna

Inclasificable

Se requiere información adicional especifica para la clasificación

¿Qué se hace con la information de las notificaciones de ESAVI?

Evaluación individual de casos serios = análisis colaborativo



ASV/MRG/CGC/mbf

Subdepartamento Farmacovigilancia
Agencia Nacional de Medicamentos

Santiago, 10 de junio de 2019

De: **SUBDEPARTAMENTO FARMACOVIGILANCIA**
e-mail: esavi@ispch.cl
(56 2) 2568 9626 - (56 2) 2575 5469 - (56 2) 2575 5610

Para: **E.U. Sebastián Carmona**
CLINICA TARAPACÁ
e-mail: scarmona@clinicatarapaca.cl

Copia: **E.U. Rosa González**
SEREMI DE SALUD DE LA REGIÓN TARAPACÁ
e-mail: rosa.gonzalezl@rdsalud.gov.cl

ESAVI : **1904-00932**

Estimado Sebastián:

Junto con saludarle, en relación al reporte de ESAVI del paciente de iniciales RDPH de 2 años y 5 meses, que se notificó como una sospecha de o
y enrojecimiento en el sitio de inyección tras la adminis
estacional (Influvac®)[1], le informamos que este caso ha s
lo cual dividiremos la respuesta en 2 partes:

1.- Evaluación de Causalidad del Caso:
A cargo del Subdepartamento de Farmacovigilancia-ISP
reunión del Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas de 2

2.- Instrucciones para completar el esquema de vacun
A cargo del Departamento de Inmunizaciones-MINSAL.

1.- Evaluación de Causalidad:

Se realizó un análisis de la información de acuerdo a l
Organización Mundial de la Salud (OMS)[2]; al respecto,
resumen con la evaluación del caso:

Fecha Inicio ESAVI	Identificación del paciente	Vacunas sospechosas	Descripción ESAV
27/03/2019	RDPH, 2 años, 5 meses, sexo femenino, 1904-00932	Vacuna influenza estacional (influvac®).	Reacciones en el s de inyección (calor local, edema, dolor enrojecimiento)[3]

comunes, típicas y menos serias en el sitio de la inyección, como son las reacciones locales (dolor, edema, enrojecimiento en el sitio de la inyección)[5]. En este caso, no se realizaron estudios de este tipo, no obstante, los parámetros de PCR y leucocitos no fueron indicativos de un proceso infeccioso.

La información descrita en el Folleto de Información de la vacuna influenza (Influvac®) señala que, en algunas ocasiones, después de la inyección podrían presentarse efectos secundarios locales como dolor, enrojecimiento, hinchazón o, rigidez en la parte superior del brazo[6]. Estos efectos secundarios usualmente aparecen durante las primeras 48 horas después de la inmunización y desaparecen dentro de 1 o 2 días, sin necesitar tratamiento posterior[6-9].

En vigilancia post comercialización, también se han reportado casos de trastornos de la piel y tejido subcutáneo como reacciones cutáneas generalizadas, incluyendo prurito, urticaria y rash no específico, asociados a la administración de la vacuna influenza estacional[8].

Por otra parte, la literatura no establece asociación entre la administración de vacuna influenza estacional y la aparición de celulitis como evento adverso[6-8].

Análisis de causalidad del caso

En relación a las manifestaciones locales (calor, edema, y enrojecimiento en el sitio de inyección), teniendo en cuenta que se presentaron dentro de la ventana de tiempo descrita para este tipo de eventos, que la literatura establece la asociación entre la vacuna administrada y la aparición de las manifestaciones clínicas, y que la mejoría presentada por la paciente es poco probable que se deba a la administración del antibiótico, ya que se presentó al segundo día de inicio del mismo, después de tan solo 4 dosis administradas, el Equipo de Farmacovigilancia en Vacunas evaluó que el caso no corresponde a una celulitis, sino más bien a manifestaciones locales (calor, edema y enrojecimiento), las que fueron catalogadas como "**Consistentes**" con la vacunación, vale decir, que su aparición puede estar relacionada con la administración de la vacuna influenza estacional[8].

2.-Instrucciones para completar esquema de vacunación:

El esquema sugerido para este paciente sería el que se indica a continuación:

1° básico	4° básico	5° básico	8° básico
Vacuna Trivírica	Vacuna VPH	Vacuna VPH	Vacuna dTpa
Vacuna dTpa			

Es importante continuar promoviendo la notificación, por lo que solicitamos difundir esta información entre el personal de su institución.

- Se hace en conjunto con el PNI
- Análisis detallado del caso, establece causalidad y entrega recomendaciones para continuar con el esquema de vacunación.
- Encuesta de satisfacción

¿Qué se hace con la information de las notificaciones de ESAVI?

Lamentablemente no podemos dar respuesta indivual a todos los notificadores…

Estrategias

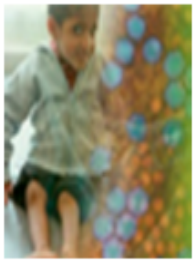
- Boletines FVV
- Notas informativas
- Dípticos
- Capacitaciones
- Pagina Web
- Estudios

Boletines Farmacovigilancia de vacunas

- Entregan información de ESAVI de interés (celulitis anafilaxia, etc)
- Resolución de casos clínicos

Boletín N°3 farmacovigilancia de vacunas (abril 2019)

- Vacunación en el embarazo
- Vacuna virus papiloma humano. Beneficios y seguridad en su uso.
- Caso Clínico: ¿Celulitis post inmunización o error en la vía de administración de la vacuna?
- 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
- Capacitaciones en Farmacovigilancia de Vacunas



Boletín N°2 farmacovigilancia de vacunas (diciembre 2015)

- Los esfuerzos y sacrificios finales para alcanzar un mundo sin poliomielitis
- Sarampión actualización y campaña 2015
- Celulitis en el sitio de inyección posterior a vacunación
- Convulsiones en general y convulsiones asociadas a v

Boletín N°1 farmacovigilancia de vacunas (agosto 2015)

- La erradicación de las enfermedades es posible gracias a la inmunización
- ¿Por qué es importante la vacunación?
- Seguridad de vacunas
- Vacunación contra el virus papiloma humano en niñas 2015

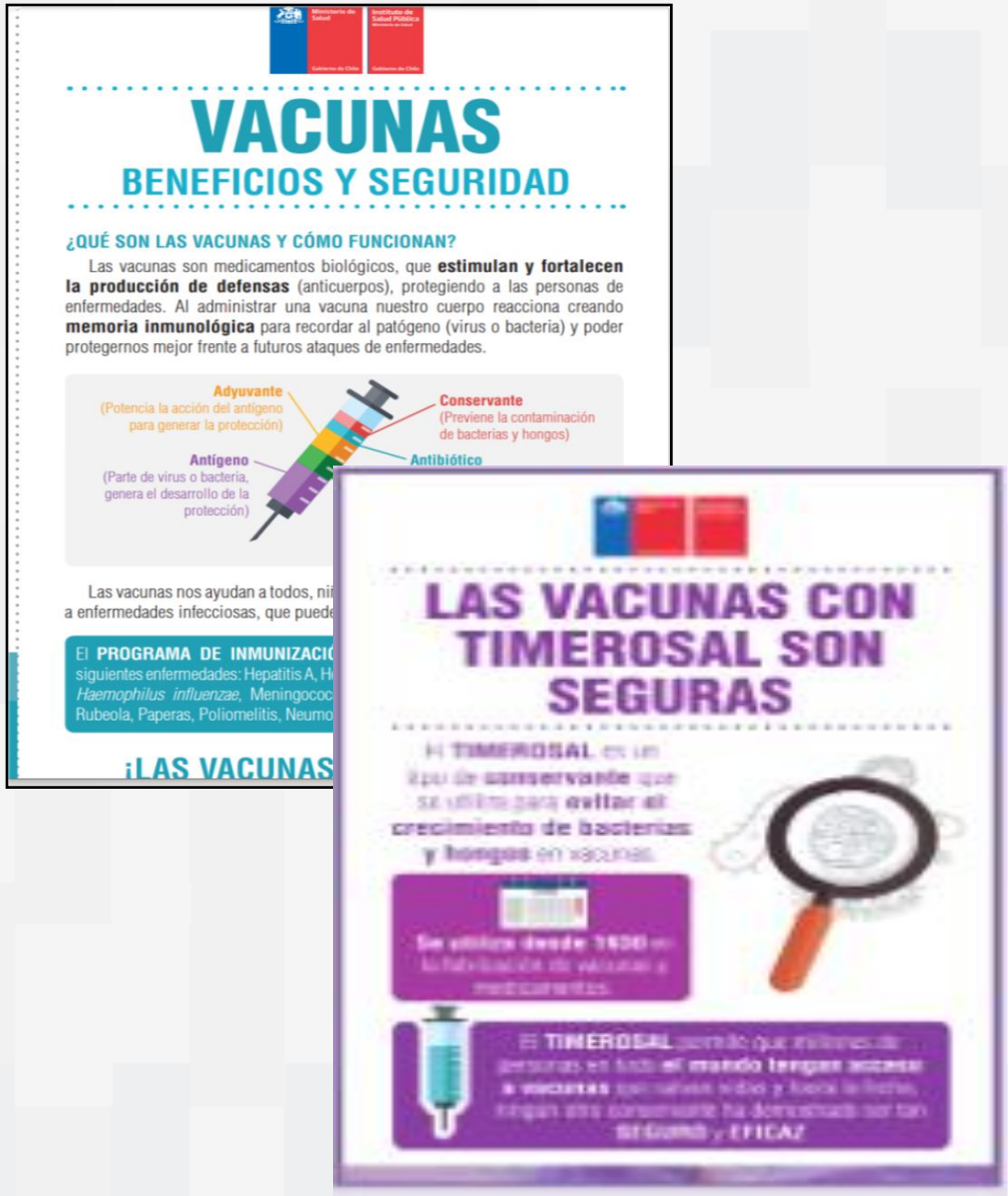
Boletín de FV vacunas

Publicado en Abril 2019

http://www.ispch.cl/newsfarmacovacunas/03/

Dípticos

- Entregan información didáctica para la población en general
- Fácil impresión



Notas Informativas

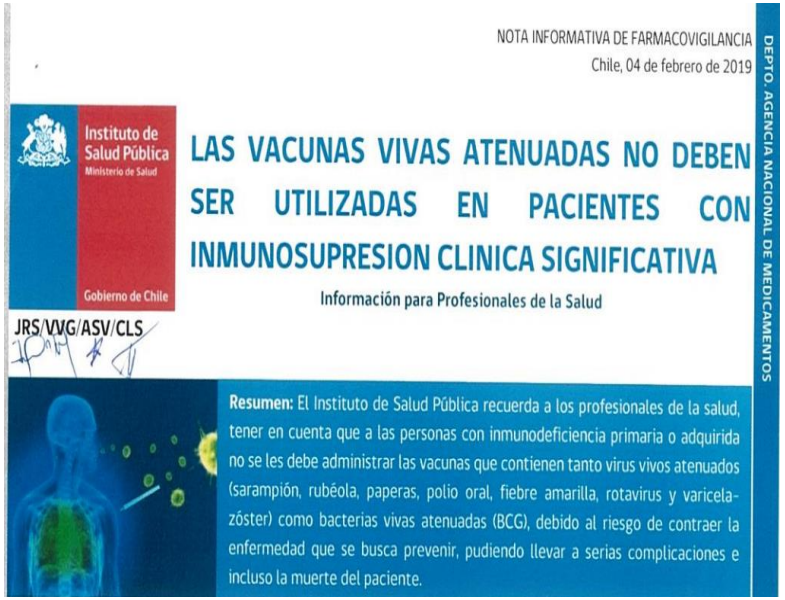
Las vacunas vivas atenuadas no deben ser utilizadas en pacientes con significativa inmunosupresión clínica

Publicado el 04 febrero 2019

Antecedentes:

a)Reino Unido se detectaron 4 ESAVI, BCGitis fatal, en bebes que fueron expuestos en útero a antagonistas de TNF-α.

b) Sospecha de infección diseminada por el virus varicela zóster, en adultos mayores que recibieron la vacuna de virus vivo atenuado anti-zóster (Zostavax®), quienes probablemente estaban inmunocomprometidos.



NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA
Chile, 04 de febrero de 2019

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

LAS VACUNAS VIVAS ATENUADAS NO DEBEN SER UTILIZADAS EN PACIENTES CON INMUNOSUPRESION CLINICA SIGNIFICATIVA

Información para Profesionales de la Salud

JRS/VVG/ASV/CLS

DEPTO. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Resumen: El Instituto de Salud Pública recuerda a los profesionales de la salud, tener en cuenta que a las personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida no se les debe administrar las vacunas que contienen tanto virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, polio oral, fiebre amarilla, rotavirus y varicela-zóster) como bacterias vivas atenuadas (BCG), debido al riesgo de contraer la enfermedad que se busca prevenir, pudiendo llevar a serias complicaciones e incluso la muerte del paciente.

Referencia:
ISP, disponible en:
http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2019/02/Las%20vacunas%20vivas%20atenuadas%20no%20deben%20ser%20utilizadas%20en%20pacientes%20con....%20-%2013-02-2019_0.pdf

Notas informativas Farmacovigilancia de vacunas

-Resumen condiciones de inmunosupresión para la cuales este tipo de vacunas esta contraindicado

-Establece consideraciones para los pacientes y profesionales de la salud

CONDICIÓN
VIH/SIDA
Mesenquimopatías en tratamiento inmunosupresor
Patologías autoinmunes en tratamiento inmunosupresor
Usuarios crónicos de corticoides (prednisona: 2mg/kg/día > 30 días o 1 mg /kg/día > 3 meses)
Cáncer en quimioterapia o radioterapia
Trasplante de precursores hematopoyéticos
Trasplante de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor
Inmunodeficiencia Primaria (IDCS)
NOTA: 1. Estas condiciones CONTRAINDICAN las vacunas vivas atenuadas 2. En casos seleccionados de pacientes con estas condiciones, según su situación específica, el médico tratante podría autorizar recibir la vacuna, dado que el beneficio potencial es mayor al riesgo (ej. Vacuna SRP en pacientes VIH con adecuado recuento de LTCD4)

Notas informativas Farmacovigilancia de vacunas

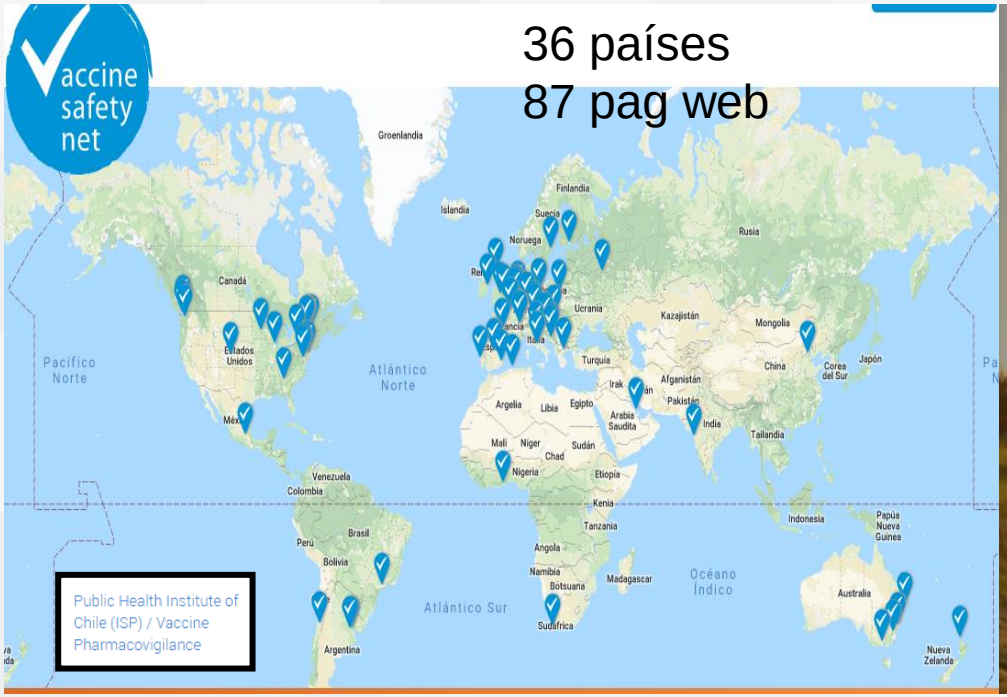
- Nueva nota informativa para reiterar contraindicación.
- Adolescente que estaba recibiendo azatioprina como tratamiento de una colitis ulcerosa
- Recibió vacuna fiebre amarilla, 5 días después presento un cuadro de compromiso del estado general
- Hipótesis: enfermedad viscerotrópica
- Muestras de LCR se detectó virus de fiebre amarilla, cepa vacunal
- Evaluado como indeterminado (infección viral o depresión de la medula ósea).
-

Pagina web Farmacovigilancia en Vacunas

-Contiene Información de seguridad en vacunas
-Información diferenciada para profesionales de la salud y población en general
-Proceso continuo de actualización
-Incluye información para dar respuesta a los notificadores (consultas, encuestas, etc)

www.ispch.cl

Pagina web Farmacovigilancia en Vacunas



- Formamos parte del Vaccine Safety Net, desde mayo de 2019.
- Red global de sitio web que contienen información científica veraz y contrastada sobre seguridad en vacunas.

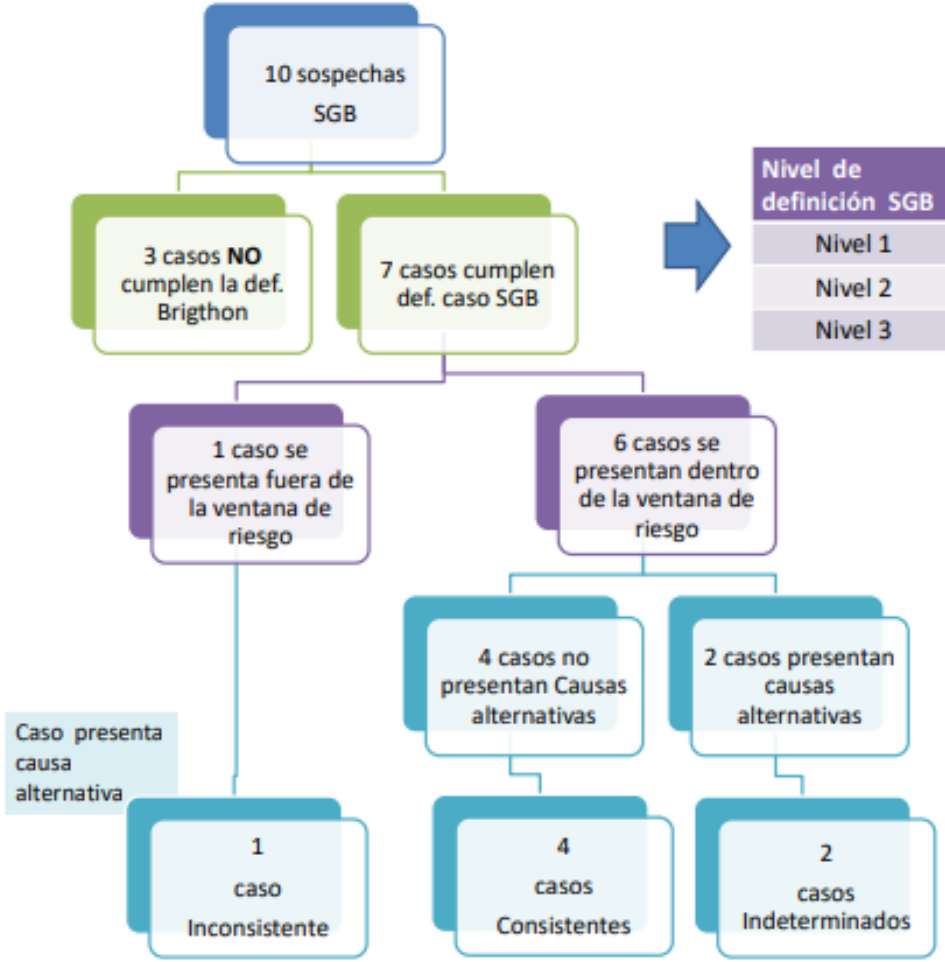
Capacitaciones

- Plan de capacitación anual.
- Capacitaciones a los diferentes servicios de salud de todo el país.
- Permite la retroalimentación de los notificadores y se refuerza conocimientos.

Investigación

Estudio retrospectivo de SGB asociados a Vacuna Influenza, periodo 2013-2018

Evaluación de causalidad de las sospechas de SGB



Nivel de definición SGB	Cantidad de pacientes
Nivel 1	2
Nivel 2	3
Nivel 3	2

Objetivos:

1.-Conocer la tasa nacional de sospechas de SGB asociadas a la vacuna influenza

2.- Evaluar la Causalidad de los casos involucrados

Cálculo de Tasas

Tasas de SGB por 1.000.000 dosis administradas

	Casos	Número total de dosis administradas periodo 2013-2018	Tasa SGB 1.000.000	Tasa ajustada SGB 1.000.000
Total casos sospechosos SGB	10	24.845.486	0,40	NA
Total casos que cumplen con la definición de caso SGB	7	24.845.486	NA	0,28

XXXV CONGRESO CHILENO DE INFECTOLOGIA

Actualización de las precauciones en el Folleto de información de la vacuna influenza

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Ref.: UCD195/18
JRS/PCS/ASV/MRG/MAG/mms

ACTUALIZA FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN VACUNA ANTI INFLUENZA.

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 4971 31.08.2018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré:

Se ha notificado aparición del Síndrome Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna anti influenza en tasas estimadas de 1 caso por millón de dosis administradas. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación anti influenza, la decisión de administrar [Nombre del medicamento] debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si la persona a ser vacunada (usted o quien está a su cargo) tiene o ha tenido Síndrome de Guillain Barré (debilidad muscular severa) luego de una vacunación anterior contra la influenza, debe informarlo a su médico o a quien le vaya a administrar la vacuna, de manera de evaluar la conveniencia de esta vacunación.

Otros estudios realizados

- Sospechas de Celulitis Asociadas a Inmunización, Período 2017-2018.
- Búsqueda y Caracterización de las Sospechas de Parotiditis Post Inmunización, Notificadas a Nivel Nacional.
- Sospechas de Anafilaxia Asociada a Vacunación: Reporte del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Periodo 2012-2018.

Validación material de celulitis asociada a la inmunización

- Contexto
- Instrucciones:
  - -Leer el afiche
  - -Completar encuesta por persona.
  - - Comentarios

Gracias!!

QF. Ma Alejandra Rodríguez

mrodriguez@ispch.cl