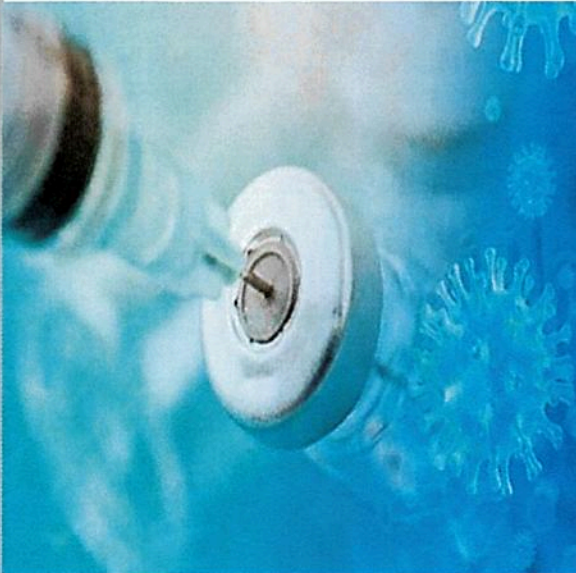


UCD 29/21



REACCIONES ANAFILÁCTICAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS SARS-CoV-2: EVALUACIÓN DE REPORTES DE ESAVI Y RECOMENDACIONES PARA LAS VACUNAS PFIZER-BIONTECH Y CORONAVAC.

CAR/JRS/VVG/MRG/CGV/JMR/PEC/MAG/MVV/mms



Resumen: El Instituto de Salud Pública (ISP) realizó, para su autorización, una revisión científica rigurosa sobre la eficacia, calidad y seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2, siendo las de Pfizer-BioNTech y de Sinovac Life Sciences (CoronaVac) las que efectivamente se han usado en nuestro país. La administración masiva de las vacunas y la vigilancia intensiva han abierto espacio a que se notifiquen eventos que deben ser investigados, como son las sospechas de anafilaxia. Esta nota revisa dicha reacción adversa. En conclusión, en base a la información disponible, el ISP considera que los beneficios de la vacuna siguen superando sus potenciales riesgos.

Entre las estrategias de control y prevención de la actual pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2, la vacunación es la que más protagonismo ha cobrado en los últimos meses. En nuestro país, se ha autorizado la importación, distribución y uso provisional de tres vacunas: Vacuna SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech (ARNm), CoronaVac suspensión inyectable (Vacuna SARS-CoV-2 adsorbida, virión inactivado) de Sinovac Life Sciences Co. Ltd. y Vacuna SARS-CoV-2 solución inyectable (ChAdOx1-S, recombinante) de AstraZeneca.¹ Estas autorizaciones fueron otorgadas por el Instituto de Salud Pública, tras una rigurosa revisión científica sobre su eficacia, calidad y seguridad, a través de un mecanismo determinado por el artículo 99° del Código Sanitario, utilizado para cubrir una necesidad urgente de naturaleza colectiva, derivada de una situación de desabastecimiento o inaccesibilidad a un recurso farmacológico específico. En este caso, la necesidad es la de inmunizar a la población contra el COVID-19.

Como era de prever, la vacunación masiva y la vigilancia intensiva del proceso de vacunación han revelado la aparición de eventos que, si bien son esperados, es necesario que sean investigados. Los Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización (ESAVI), se definen como cualquier ocurrencia médica (signo desfavorable o involuntario, hallazgo de laboratorio anormal, síntoma o enfermedad) que sigue a la inmunización aunque no necesariamente tiene una relación causal con el uso de una vacuna, es decir, se trata de una sospecha que debe ser investigada, aplicando una metodología de análisis de casos que permita establecer si existe o no relación causal con la vacuna². Así, durante el mes de diciembre de 2020, en el Reino Unido, se reportaron dos casos sospechosos de anafilaxia y una posible reacción alérgica en personas que fueron inoculadas con la vacuna de Pfizer-BioNTech³, mientras que el *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) de Estados Unidos, detectó 21 casos de anafilaxia luego de la inmunización con la primera dosis de la misma vacuna, resultando en una tasa estimada de 11 casos cada

UCD 29/21

1.000.000 de dosis administradas. Adicionalmente, una de las características relevantes de estos casos, fue que el 81% de los reportes recibidos ocurrieron en personas con antecedentes de reacciones alérgicas severas no relacionadas con los compuestos de la vacuna de Pfizer-BioNTech⁴.

En un principio, esta situación llevó a la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) a contraindicar esta vacuna a cualquier persona con historial de una reacción alérgica significativa a una vacuna, medicamento o alimento (como un historial de reacción anafilactoide o aquellos a quienes se les haya recomendado que lleven un autoinyector de adrenalina). Sin embargo, el 31 de diciembre de 2020, tras un nuevo análisis de la situación, la MHRA modificó su decisión recomendando lo siguiente: No administrar la vacuna en personas con antecedentes conocidos de una reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquiera de sus componentes¹, lo cual ha sido compartido por otras agencias reguladoras internacionales, tales como la FDA⁶ y Health Canada⁷, quienes han mantenido estas mismas contraindicaciones sin variaciones tras la autorización de la vacuna.

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Suele manifestarse con síntomas cutáneos como urticaria (sarpullido) y angioedema (hinchazón de la cara y la garganta), junto con compromiso de otros sistemas, como: respiratorio (dificultad para respirar), cardiovascular (taquicardia) y/o digestivo (náuseas, vómitos)⁸. Los datos epidemiológicos de diferentes estudios han mostrado que las reacciones alérgicas severas a las vacunas son raras, pero pueden ocurrir hasta 10 - 30 casos por cada 100.000 dosis, dependiendo de la vacuna, y pueden manifestarse como reacciones anafilácticas, por lo que la posibilidad de su presentación debe ser considerada en cada inmunización³.

Las reacciones alérgicas a vacunas frecuentemente no se atribuyen al principio activo, sino a los ingredientes inactivos o excipientes. Los excipientes se necesitan y adicionan a las vacunas para funciones específicas, como: la estimulación de una respuesta inmune más robusta, prevenir la contaminación por bacterias o estabilizar su potencia durante el transporte y almacenamiento⁹. Los componentes de la vacuna de Pfizer-BioNTech se describen en el siguiente recuadro¹.

Vacuna Pfizer-BioNTech.

Principio Activo: ARN mensajero

Excipientes:

- Lípidos (componentes de la nanopartícula):
 - ALC-0315: ((4-hidroxibutil)azanodiol)bis(hexano-6,1-diilo)bis(2-hexildecanoato))
 - ALC-0159: (2-[(polietilenglicol)-2000]-N-ditetradecilacetamida)
 - DSPC: (1,2-Deistearoil-sn-glicero-3-fosfocolina)
 - Colesterol
- Cloruro de potasio
- Fosfato de potasio monobásico
- Cloruro de sodio
- Fosfato de sodio dibásico dihidrato
- Sacarosa
- Agua para inyectables

UCD 29/21

Entre los componentes de la vacuna Pfizer-BioNTech, destaca el polietilenglicol (PEG), un excipiente utilizado para estabilizar la nanopartícula lipídica que contiene el ARN mensajero. Aunque es considerado seguro y biológicamente inerte, puede dar lugar a reacciones alérgicas. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha confirmado que el PEG sea el responsable de los casos de anafilaxia observados en el mundo^{9,10}.

Para la vacuna CoronaVac, vacuna SARS-CoV-2 con el mayor número de dosis administradas hasta hoy en Chile, la anafilaxia es también una reacción adversa descrita, incluyéndose, como principal contraindicación, su administración en personas con antecedentes conocidos de alergia a cualquiera de los componentes de la vacuna (ver recuadro).¹

CoronaVac

Principio Activo: Virión SARS-CoV-2 inactivado

Excipientes:

- Hidróxido de aluminio
- Fosfato de sodio dibásico
- Fosfato de sodio monobásico
- Cloruro de sodio
- Hidróxido de sodio
- Agua para inyectables

A nivel internacional, al 1° de marzo de 2021, sólo se ha notificado una reacción de hipersensibilidad a la base de datos mundial de farmacovigilancia, ocurrida en Brasil¹¹. Sin embargo, se debe considerar que los reportes dependen de la cantidad de vacunas administradas, el tipo de vigilancia y la comunicación que se haga de ellas, por lo que probablemente es aún muy pronto como para que haya un mayor número de casos informados a ese centro.

En nuestro país, desde el 24 de diciembre de 2020, fecha en que se inició la vacunación, al 02 de marzo de 2021, se han administrado 3.671.086 dosis de vacunas SARS-CoV-2, de las cuales, 3.378.552 corresponden a dosis de CoronaVac y 292.534 de Pfizer-BioNTech. Durante ese mismo periodo, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha pesquisado un total de **62 notificaciones** de sospechas de reacción anafiláctica a alguna de ambas vacunas utilizadas en Chile. De este total, 27 incluyen el término "anafilaxia" o "reacción anafiláctica" en el reporte; 21 fueron asociadas a CoronaVac y seis a la vacuna Pfizer-BioNTech. Los 35 reportes restantes, podrían constituir un cuadro de anafilaxia, de acuerdo a las manifestaciones clínicas descritas, por lo que, aunque no mencionan el término, fueron considerados igualmente como sospecha de reacción anafiláctica. De éstas, 28 estaban asociadas a vacuna CoronaVac, cinco a Pfizer BioNTech y dos no declararon la marca de la vacuna sospechosa. A todas estas notificaciones se les ha realizado seguimiento para su posterior análisis.

UCD 29/21

Hasta el 2 de marzo del presente, el grupo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas ha evaluado 17 de los casos de sospechas de anafilaxia, con el objetivo de determinar la probabilidad de una asociación causal entre el evento adverso y la vacuna administrada, utilizando el algoritmo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³. Para que una notificación sea considerada como caso de anafilaxia, debe cumplir con la definición de la organización internacional *Brighton Collaboration*¹²; al someter los casos al análisis respectivo, cinco de ellos no cumplieron con esta definición, es decir, se determinó que no se trataba de casos de anafilaxia. De los 12 casos restantes, al efectuar el análisis de causalidad, 3 resultaron inclasificables, es decir, se determinó que no existen antecedentes suficientes que permitan asignarle una categoría de causalidad; en estos casos, se solicitó mayor información y, una vez recibida, serán reevaluados. **Los 9 reportes restantes (tres asociados a la vacuna Pfizer-BioNTech y seis a CoronaVac), fueron evaluados como consistentes, vale decir, es plausible que la reacción anafiláctica se haya producido por la administración de la vacuna SARS-CoV-2.** En estos casos, se hicieron las gestiones correspondientes para que las personas afectadas no vuelvan a ser expuestas a la vacuna que les puede haber provocado el cuadro.

Si bien, no existe contraindicación de estas vacunas para todas las personas que han tenido una reacción grave a un alimento o fármaco, sino, solo para aquellas que han registrado una reacción de hipersensibilidad grave con la vacuna, o con alguno de sus componentes, el Instituto de Salud Pública, en conjunto con el Comité Asesor de Expertos de Farmacovigilancia de Vacunas, considera importante que se tomen en cuenta las recomendaciones para la vigilancia y manejo de posibles reacciones anafilácticas asociadas con la inmunización contra la COVID-19, que se detallan a continuación.

Recomendaciones a la Comunidad:

- ✓ Si ha presentado alguna reacción alérgica a cualquiera de los componentes de las vacunas SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech o CoronaVac, debe informarlo de inmediato al personal de salud.
- ✓ Si experimenta un efecto adverso luego de la vacunación, infórmelo a un profesional de la salud, quien podrá entregarle la atención médica que requiera.
- ✓ No se **pre-medique con antihistamínicos** (clorfenamina, difenhidramina, cetirizina, desloratadina, entre otros) para evitar reacciones alérgicas, ya que pueden **enmascarar síntomas cutáneos** importantes para reconocer una reacción anafiláctica, obstaculizando el diagnóstico temprano¹⁷.
- ✓ Es posible que se presenten **reacciones alérgicas inmediatas no graves**, las cuales se caracterizan por iniciarse dentro de las 4 horas posteriores a la vacunación con uno de los siguientes síntomas: urticaria, hinchazón o sibilancias (silbido al respirar). Estas reacciones deben igualmente ser informadas al personal de salud a cargo de la vacunación.

Recomendaciones a los vacunatorios y a los profesionales de la salud:

- ✓ Actuar de acuerdo a los “**Lineamientos técnico operativos vacunación contra SARS-CoV-2**” elaborados por el Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud (<https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/RE-N%C2%BA-1138-Lineamientos-SARS-CoV-2.pdf>)¹⁵.
- ✓ Efectuar **Farmacovigilancia** para las vacunas contra el SARS-CoV-2, asumiendo las actividades necesarias que permitan identificar, comunicar y manejar, de manera oportuna, clara y completa los posibles ESAVI que se presenten. Para eso, puede apoyarse en el documento “**Implementación de la Farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile**”, elaborado por el Instituto de Salud Pública. (<https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/12/IMPLEMENTACION%20DE%20LA%20FARMACOVIGILANCIA%20PARA%20vacunas%20SARS-Cov-2%20VF.pdf>)¹⁶
- ✓ Promover la capacitación constante de los equipos de vacunación en el manejo de anafilaxia.¹⁵
- ✓ Realizar anamnesis previa a la vacunación, con el fin de identificar las personas con **contraindicación y precaución** para la administración de la vacuna¹.
- ✓ Respetar un periodo de observación post-vacunación de **30 minutos**. (<https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2014/03/Res.Exenta-N%C2%BA-973-Norma-Gral.-procedimientos-POE-Completa.pdf>)
- ✓ Instruir a los usuarios **buscar atención médica inmediata** si desarrollan signos y síntomas de reacciones alérgicas después de finalizado el periodo de observación y hayan dejado el lugar de vacunación.
- ✓ Tener presente que los profesionales de la salud juegan un rol importante en la seguridad de las vacunas al estar alertas en el **reconocimiento de posibles ESAVI y su oportuna notificación** al Centro Nacional de Farmacovigilancia, especialmente si se trata de ESAVI serios. Para más información acerca de las vías de notificación existentes, visite el siguiente enlace: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/como-notificar-esavi/>



Q.F. HERIBERTO GARCÍA ESCORZA
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

UCD 29/21

Bibliografía:

1. Instituto de Salud Pública. [En línea] Vacunas COVID-19 [citado 07/01/2021] Disponible en: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/>
2. Instituto de Salud Pública. [En línea] ¿Qué es un ESAVI? [Citada 10/02/2021]. Disponible en <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/que-es-esavi/>.
3. Klimek K, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA Position Paper. [Pre-Print] European Journal of Allergy and Clinical Immunology. [En línea] Publicado 30/12/2020. <https://doi.org/10.1111/all.14726>.
4. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report; [En línea] 2021;70(2):46-51. Disponible en: DOI: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>
5. Gov.UK. [En línea] Decision. Regulatory approval of Pfizer/BioNTech vaccine for COVID-19. [actualizado 31/12/2020; citado 06/01/2021] Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19>
6. Food and Drug Administration. [En línea] FDA News Release. FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine. [publicado 11/12/2020; citado 06/01/2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>
7. Health Canada. [En línea] Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: Health Canada recommendations for people with serious allergies. [publicado 12/12/2020; citado 06/01/2021]. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/74543a-eng.php#public-public>.
8. Comité Asesor de Vacunas [En línea]. Anafilaxia: tratamiento inicial en el punto de vacunación [actualizado diciembre 2020 ; citado: 07/01/2021] Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-4>
9. Banerji A, Wickner P, Saff R, Stone Jr. C, Robinson L, Long A, et al. RNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Approach. [Pre-Print] The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [En línea]; 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219820314112>
10. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [En línea] Vacuna de la covid y reacciones alérgicas. [publicada 10/12/2020; citada 06/01/2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/covid-19-vacunas-y-alergia>
11. Uppsala Monitoring Centre. [En línea] Vigilyze. [citado 01/03/2021] Disponible en: <https://www.who-umc.org/>
12. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine [En línea] 2007;25(31):5675-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064.
13. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). 2nd edition. 2018. [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/.
14. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (citado 08/02/2021)
15. Ministerio de Salud. [En línea] Resolución Exenta 1138. Aprueba Lineamientos técnico operativos vacunación contra SARS-CoV-2. [publicado 24/12/2020; citado 06/01/2021] Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/RE-N%C2%BA-1138-Lineamientos-SARS-CoV-2.pdf>.
16. Instituto de Salud Pública. Implementación de la Farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile. Versión 1.0. [publicado 23/12/2020; citado 06/01/2020] Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/12/IMPLEMENTACI%C3%93N%20DE%20LA%20FARMACOVIGILANCIA%20PARA%20vacunas%20SARS-Cov-2%20VF.pdf>.
17. CDC. [En línea]. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. [actualizado 6/01/2021; citado 11/01/2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>