

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

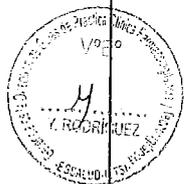
**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**PROTOCOLO N° 01 DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA PARA
VACUNAS COVID-19 EN ESSALUD**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

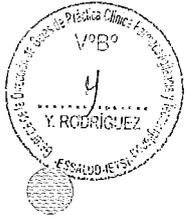
Febrero, 2021



SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo
Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano
Gerente General, EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cecilia María Bedoya Velasco
Directora (e) del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Beatriz Ayala Quintanilla
Gerenta de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Gabriela Minaya Martínez
Gerenta de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro
Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia



AUTORES

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, IETSI-EsSalud.
- Enrique Cachay Rojas, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM-EsSalud
- Héctor Miguel Garavito Farro, IETSI-EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor, revisor e implementador manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la actividad de farmacovigilancia intensiva



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Protocolo N°01 de Farmacovigilancia Activa para vacunas COVID-19 en EsSalud

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11



FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DE VACUNAS CONTRA COVID-19 EN ESSALUD

INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off-label*, entre otros.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha traído graves consecuencias en la salud pública a nivel mundial, ante las que la vacunación para prevenir la COVID-19 constituye una necesidad sumamente urgente.

Para ello se necesita contar con vacunas que sean de calidad, seguras y efectivas. El desarrollo de una vacuna puede tomar más de 10 años, sin embargo, dada la urgencia de la situación y premura, existen vacunas que han sido autorizadas de emergencia en tiempo récord cuya seguridad y eficacia requieren de mayor información (ver Tabla N° 01). Como ya es conocido, los ensayos clínicos han presentado sesgos que restan validez externa a sus resultados, debido a que, entre otros, tienen criterios de exclusión (se excluyen grupos vulnerables) o el tiempo de seguimiento es corto.

Tabla N° 01 Características de vacunas aprobadas

Vacuna	Tipo de vacuna	Fase	Total de participantes	Promedio de edad de participantes	Tiempo de seguimiento realizado (mediana; IQR)
Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	mRNA	Fase 3	15,921	52 años (43% mayores de 55 años)	2 meses
Oxford-AstraZeneca	Adenovirus	Fase 3	23,848	18 a 55 años	1era dosis (3,4 meses; 1,3 – 4,8) 2da dosis (2 meses; 1,3-2,3)
Moderna	mRNA	Fase 1	40	Mayores de 56 años	--
Sputnik V	Vector viral no replicante	Fase 3	219777	18 a 60 años	180 días después de la primera dosis de la vacuna

Seguridad de las Vacunas contra la COVID-19 (ESAVI)

Estas vacunas actualmente están siendo administradas en varias partes del mundo y a través de los sistemas de farmacovigilancia post-autorización se han logrado evidenciar problemas de seguridad (ESAVI¹) leves y moderados en su mayoría.

Al respecto, se realizó una revisión sobre los ESAVI identificados durante la vacunación. La búsqueda se realizó en MEDLINE (PubMed) y en los websites de los Ministerios de Salud y agencias reguladoras de medicamentos de países que ya iniciaron sus programas de vacunación contra la COVID.

¹ ESAVI: Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización



Se encontró mayor información para la vacuna de Pfizer en países como España, Estados Unidos, Inglaterra, México, Canadá, Chile, Noruega y Portugal. Los ESAVI predominantes fueron leves y moderados, siendo los más frecuentes: fiebre, malestar, cefalea, mareos, mialgias, fatiga, dolor en la zona de aplicación, parestesias, náuseas y diarreas.

Sin embargo, también se han presentado casos de **ESAVI serio**, así, Shimabukuro reporta que durante el periodo 14 a 23 de diciembre del 2020, en Estados Unidos se administraron en total 1 893 360 primeras dosis de Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, se identificaron en total 175 casos de eventos adversos graves (92 casos por cada 1 000 000 de dosis administradas), de las cuales 21 corresponden a casos de anafilaxia (11 casos por cada 1 000 000 de dosis administradas) de los que cuales cuatro (04) pacientes fueron hospitalizados (tres en la UCI) y 17 fueron atendidos en la emergencia. El tiempo de aparición de la anafilaxia (según la definición de Brighton Collaboration) posterior a la administración de la vacuna fue de 3 a 150 minutos. Es importante mencionar que, 17 individuos que presentaron anafilaxia tuvieron como antecedente reacciones alérgicas, incluso anafilaxis(1).

Asimismo, según el 1er Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19, realizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y actualizado el 12/01/21, de 494 799 de vacunados con la vacuna Comirnaty (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine), se identificaron cuatro (04) casos que cumplen con los criterios de anafilaxia (8 casos por cada 1 000 000 de dosis administradas) de los cuales, tres tenían antecedentes de reacción alérgica. Es relevante mencionar que, la AEMPS recomienda no aplicar la segunda dosis en pacientes que hayan presentado algún tipo de reacción alérgica como anafilaxia, urticaria generalizada, angioedema, entre otras) (2). En Latinoamérica, específicamente en México, se tiene información que, de 43 690 primeras dosis de la vacuna Comirnaty administradas al 04 de enero del presente año, se identificaron siete (07) casos de eventos adversos graves (160 casos por cada 1 000 000 de dosis administradas), también se ha obtenido información de ESAVI en Canadá y Chile posiblemente relacionada a la vacuna Comirnaty.

Tabla N° 2 Características de los ESAVI posiblemente asociado a Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine en algunos países del mundo

País	Dosis Total administrada	ESAVI total (por 1 000 000)	ESAVI serio (por 1 000 000)	Anafilaxia (por 1 000 000)	Hospitalización
EEUU 14/12 al 23/12 del 2020	1 893 360	2320	92	11.1	3 pacientes en UCI y 1 en emergencia
ESPAÑA 27/12/21 al 12/01/21	494 799	755,9	Solo presenta data de anafilaxia	8	No describe
MEXICO Al 04/01/21	43 690	2517	160	No describe	Un caso de encefalomiелitis media post-administración
CANADA Al 09/01/21	338 423	70,9	29,5	No describe	No describe
CHILE	8 648	19773	693,8	No describe	Seis ESAVI serios (no hay mayor información)



Para de otras vacunas COVID-19, se ha encontrado poca información. En el caso de la vacuna MODERNA, se tiene conocimiento que, de 4 041 396 dosis administradas en Estados Unidos, se han notificado 1266 eventos adversos (313 casos por cada 1 000 000 de vacunas administradas) de los cuales 108 fueron serias (Ver tabla N° 3). Para mayor información verificar la sección de anexos.

Tabla N° 3 Características de los ESAVI posiblemente asociado a otras vacunas COVID-19 en algunos países del mundo

País	Vacuna	Dosis Total administrada	ESAVI total (por 1 000 000)	ESAVI serio (por 1 000 000)	Anafilaxia (por 1 000 000)	Hosp.
EEUU						
AI 10/01/21	Moderna	4 041 396	313	2,5	ND	ND
ARGENTINA						
AI 04/01/21	Spuntnik V	40 000	755,9	27,2	ND	ND

No se ha encontrado información de farmacovigilancia post-marketing sobre la vacuna china SINOPHARM. Se sabe que según el inserto aprobado por la FDA de la República de China (China's State Food and Drug Administration (FDA), esta vacuna puede producir hasta 73 tipos de problemas de seguridad en su mayoría, leves y moderados. Estos eventos adversos son producto de la información obtenida de los ensayos clínicos fase III realizados para este producto, así como de la administración de otras vacunas similares.

La presente propuesta de protocolo tiene como finalidad definir el proceso de farmacovigilancia activa que se realizará en la institución en 15 (quince) centros vacunatorios centinela (CVC). En coordinación con los profesionales asistenciales especialistas en inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se ha considerado un seguimiento con siete (07) controles que podrían ser realizados por el personal de salud integrante de los Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.



PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DE VACUNAS CONTRA COVID-19 EN ESSALUD

1. FINALIDAD

Garantizar la seguridad de los asegurados de EsSalud ante la aplicación de las vacunas anti COVID-19.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

Vigilar la seguridad de la vacuna contra la COVID-19 mediante farmacovigilancia activa [captación de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI)].

Objetivos específicos:

- Identificar ESAVI en pacientes asegurados de EsSalud, expuestos a las vacunas anti COVID-19.
- Evaluar casos de ESAVI y establecer patrones de presentación según asegurados expuestos y diversidad de vacunas aplicadas.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de las vacunas anti COVID-19.

3. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

3.1. Población objetivo

El grupo sobre el que realizará la farmacovigilancia está constituido por todos los asegurados a EsSalud considerados en la Fase 1 (profesionales de salud), a quienes se administre alguna de las dosis de las vacunas contra el nuevo coronavirus presentes en el mercado local – indiferente de la marca o procedencia – en los centros vacunatorios centinelas.

Centros Vacunatorios Centinelas (CVC).

Son los centros elegidos por el IETSI, a través del CRI-EsSalud, de acuerdo al desempeño de los Comités de Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia, quienes serán los responsables del monitoreo activo de ESAVI. Se está proponiendo los siguientes centros asistenciales:

- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Lima)
- Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Lima)
- Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (Callao)
- Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (Arequipa)
- Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (Cusco)



- Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (Lambayeque)
- Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (La Libertad)
- Hospital III Iquitos (Loreto)
- Hospital III Cayetano Heredia (Piura)
- Hospital III Daniel Alcides Carrión (Tacna)
- Hospital III Puno (Puno)
- Hospital II Cajamarca (Cajamarca)
- Hospital II Huancavelica (Huancavelica)
- Hospital II Pucallpa (Ucayali)
- Hospital I Tumbes (Tumbes)

3.2. Metodología de Seguimiento:

a. Seguimiento activo

- Se proyecta realizar farmacovigilancia activa a la población que forme parte de la Fase I que sea expuesta a cualquier a las dosis de cualquier tipo de vacuna contra la COVID-19.
- La farmacovigilancia activa se realizará en **tres etapas, siendo siete (07) controles en total:**

Etapa 1: Primera Dosis de Vacuna (02 controles)

Primer control a los 15-30 min post-vacunación.- Las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 (alergias) se caracterizan por ser **inmediatas**, es decir suelen presentarse en los 30 minutos siguientes a la administración del antígeno (1), en éste caso la vacuna contra COVID 19, por ello, se sugiere pedir al paciente permanecer en el centro de vacunación un tiempo mínimo de 30 minutos luego de recibir la dosis, **principalmente aquellos con antecedentes de reacciones alérgicas**, y hacer el primer control en el mismo lugar de la vacunación.

Segundo control a las 24 a 48 horas post-vacunación. - Producto de la inmunización, se suelen presentar reacciones locales como dolor e inflamación, y en algunos casos reacciones sistémicas como cefalea, fatiga, fiebre y malestar general, ello suele presentarse varias horas después de la recibir la dosis, por ello el segundo control debe realizarse uno o dos días después de la vacunación **vía telefónica**.

Etapa 2: Segunda Dosis de Vacuna (02 controles)

Tercer control a los 15-30 min post-vacunación de la segunda dosis. - Las presentaciones de reacciones de hipersensibilidad tardías suelen necesitar dosis sucesivas del antígeno, y se presentan luego de varios días a semanas después de recibido el antígeno, por ello se sugiere un tercer control el día de la administración de la segunda dosis en el mismo lugar de la vacunación.

Previa administración de la segunda dosis se debe preguntar al paciente si ha presentado alguna reacción adversa. (ese día se debe hacer un control previo y un control posterior, a los 30 minutos de administrada la vacuna)

Cuarto control a las 24 a 48 horas post-vacunación de la segunda dosis. - Debe realizarse uno o dos días después de la vacunación, tal como se realizó para la primera dosis de la vacuna a través de **llamadas telefónicas**.



Etapa 3: Monitoreo por dos meses
Incluir una duración media de seguimiento de al menos 2 meses después de completar el régimen de vacunación para proporcionar información adecuada que permita evaluar un perfil beneficio-riesgo de la vacuna.
Quinto control 15 días posteriores a la segunda dosis. – Un evento adverso considerado plausiblemente relacionado con la vacunación generalmente comienza dentro de las 6 semanas posteriores a la recepción de la vacuna (2) a través de llamadas telefónicas . Por lo tanto, se sugiere un quinto control dentro del primer mes (15 días posteriores a la segunda dosis que permitan <i>identificar reacciones adversas inmunomediadas</i>),
Sexto control 90 días después de la segunda dosis. - Para identificar <i>reacciones adversas inmunomediadas</i> a través de llamadas telefónicas
Séptimo control 180 días después de la segunda dosis. - Como parte de los controles a largo plazo a través de llamadas telefónicas



Tabla 1. Esquema de seguimiento de participantes

Vacunación	Primera		Segunda					
	Día	0	1-2	0	1-2	15	90	180
Nº Control	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	
Control	Local de vacunación	Vía Telefónica	Local de vacunación	Vía Telefónica				

Cada vez que un participante, en el día programado respectivo, no pudiese ser contactado, el responsable del monitoreo realizará hasta tres (03) llamadas telefónicas en un máximo de siguiente siete (07) días calendarios, si el participante no completara ese contacto programado durante este intervalo de tiempo se procederá a registrar este incidente como "contacto perdido". Asimismo, los participantes con tres o más contactos perdidos se considerarán como participantes perdidos.

b. Responsables del seguimiento activo

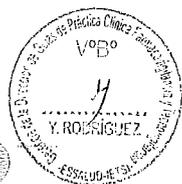
- El personal de salud encargado de la vacunación, en los centros vacunatorios centinelas (CVD), realizará el primer control para cada dosis administrada.
- Los demás controles (controles telefónicos) serán realizados por los integrantes de los Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de los CVC y los profesionales de salud que sean designados por la máxima autoridad del centro asistencial correspondiente. Para ello, es necesario lo siguiente:
 - El monitoreo activo debe ser considerado como parte de la producción asistencial del profesional de la salud
 - Los responsables deben tener acceso al software desarrollado por la institución para el registro de los ESAVI
 - Los responsables deben tener una línea telefónica habilitada y computadoras para cumplir con el registro y evaluación de casos.



- Los datos de seguimiento por persona expuesta a la vacuna, serán consignados en el aplicativo elaborado por GCTIC. De presentarse un ESAVI se consolidará la información correspondiente en la sección de Farmacovigilancia del software desarrollado por la institución.

c. Registro de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI) (Ver Anexo N° 1)

- De identificarse algún ESAVI, se procede a registrar la información en el formato de ESAVI virtual disponible en la sección de Farmacovigilancia del aplicativo hasta **72 horas de identificado el caso**.
- Tener en cuenta que los ESAVI leves y moderados por lo general, son frecuentes y están relacionados a la vacuna (Ej. reacciones locales, cefalea, malestar general, entre otros) y tienen una duración entre 24 a 72 horas.
- Los ESAVI graves se tratan de un cuadro clínico severo o fatal que ocurre después de la administración de una vacuna, que causa preocupación y es "supuestamente" atribuido a la vacunación o inmunización. Son eventos raros (Ej: manifestaciones neurológicas, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones, mielitis transversa, entre otros) que requieren hospitalización, pueden generar discapacidad e incluso producir muerte. La notificación se debe realizar durante las primeras 24 horas de conocido el caso y la investigación tiene un tiempo de 48 horas.
- Es importante considerar que ESAVI es diferente a una reacción adversa, debido a que esta última corresponde a una relación de causalidad con la vacuna.



4. Evaluación y validación de ESAVI

- El Comité de Farmacovigilancia (CFV) al recibir las notificaciones virtuales de ESAVI leve/moderado realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado. Verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico.
- En el caso de reacciones alérgicas deberán ser evaluadas siguiendo los criterios propios de la especialidad (Ej. Anafilaxia debe ser valorada según los Criterios de definición de caso de Brighton Collaboration)
- Posteriormente, el CFV envía las notificaciones evaluadas de ESAVI leve o moderado al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) para la cuantificación del riesgo, lo que finalmente, es remitido a la Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIGEMID, según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" y la Norma Técnica de Salud N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01



- En caso se presente un ESAVI grave, además de haber enviado la información a la Dirección General de Epidemiología, EsSalud activará un “Comité de expertos de ESAVI grave” que será responsable de desarrollar la investigación siguiendo lo establecido por la Directiva Sanitaria y finalmente, deberá generar un informe preliminar a las 48 horas de haber tenido conocimiento del caso de ESAVI grave.
- Como parte de la investigación clínica, el Comité de Expertos de ESAVI grave deberá solicitar al médico tratante del caso, información de la evaluación clínica, exámenes de laboratorio, pruebas, imágenes que permitan hacer la investigación correspondiente. Asimismo, deberá contactarse con el vacunador para la obtención de mayor información sobre la vacuna (cumplimiento de buenas prácticas de almacenamiento (cadena de frío), stock, lote sospechoso (número de dosis administradas, restantes, entre otros)



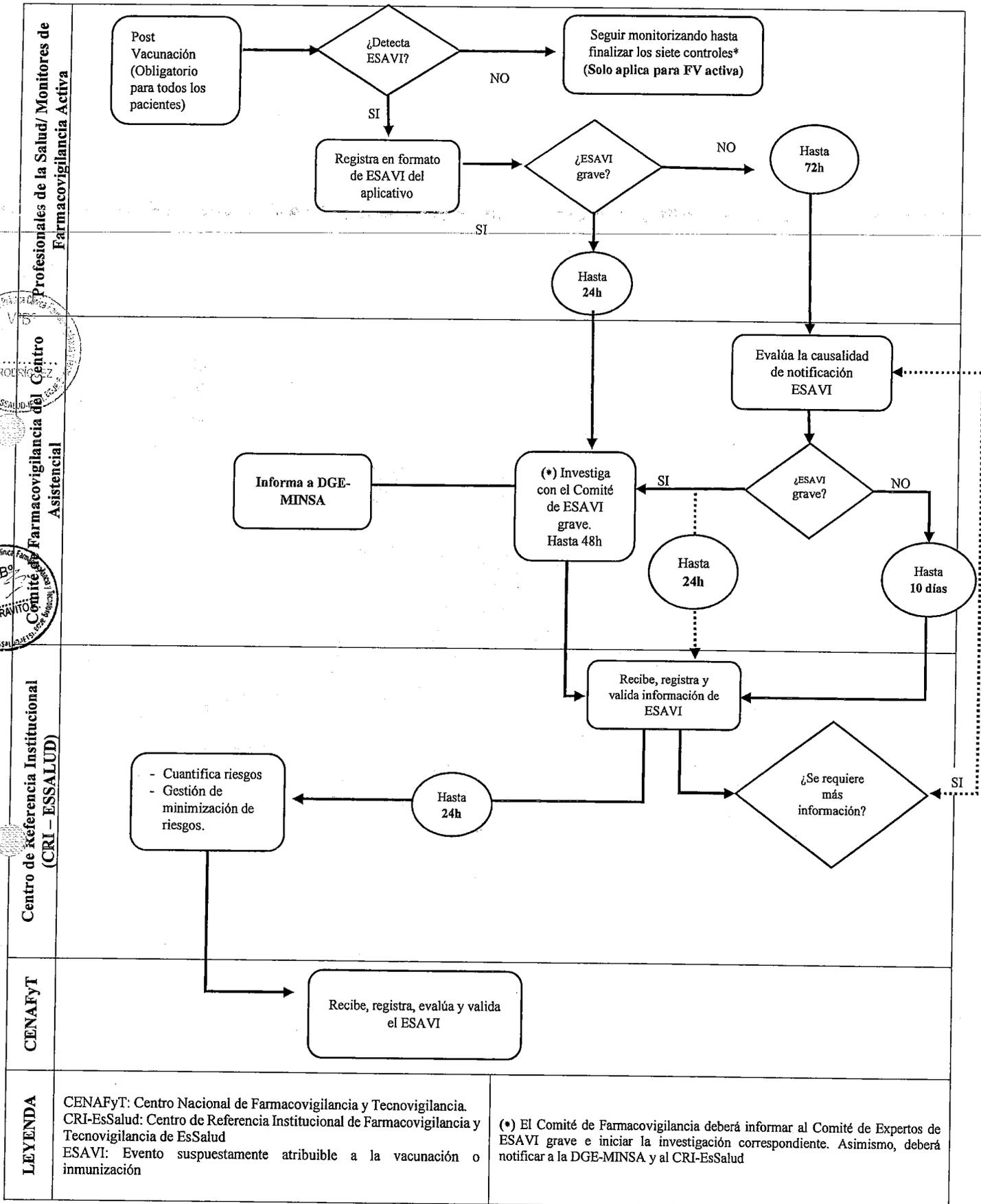
El “Comité de expertos de ESAVI grave” será un equipo multidisciplinario conformado por: inmunólogo(s), infectólogo(s), médicos especialistas, químicos farmacéuticos, profesionales de enfermería, profesionales integrantes de la Oficina de Inteligencia sanitaria, Oficina de Epidemiología, Oficina de Calidad, integrantes del CFV y del CRI-EsSalud.

5. Análisis de la información

- El IETSI, a través del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) es responsable de centralizar la información de los casos de ESAVI que ocurran en EsSalud, posterior al análisis de causalidad que cada Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de los CVC o Comité de Expertos de ESAVI grave realice.
- El CRI-EsSalud será responsable de cuantificar los riesgos absolutos, según corresponda y de remitir la información a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) según las normativas nacionales.



ANEXO N°01
FLUJOGRAMA DE GESTION DE ESAVI DE VACUNA CONTRA COVID-19 EN ESSALUD





ANEXO N° 2

