Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Tercer Informe Estadístico:
ESAVI serios asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2 en Chile
(24 diciembre 2020 - 02 marzo 2021)

19 de marzo de 2021
Santiago, Chile

Introducción.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), es la entidad responsable de coordinar las actividades de Farmacovigilancia de Vacunas (FVV) a nivel nacional. En conjunto con el Departamento de Inmunizaciones, realiza seguimiento y monitoreo de las notificaciones de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). Actualmente, el sistema de FVV se basa en un sistema de vigilancia pasiva, en el que se establece la notificación obligatoria de todos los ESAVI detectados por parte de los profesionales de la salud, directores de establecimientos asistenciales y los titulares de registro sanitario al ISP, priorizando las notificaciones serias, e incluyendo la monitorización de todas las vacunas usadas en el país.

En el contexto de pandemia actual y con la nueva incorporación de las vacunas SARS-CoV-2 al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), es necesario que la monitorización de posibles ESAVI sea más estrecha. Así mismo, se ha fortalecido, en todos los niveles de la red, la importancia de la notificación oportuna, así como de la investigación y seguimiento de los casos serios, especialmente en el actual contexto de incorporación de nuevas vacunas a la estrategia que se está desarrollando en el país.

En este tercer informe, se incluyen los resultados estadísticos de la información correspondiente a las notificaciones de ESAVI asociados a las vacunas SARS-CoV-2 de Pfizer-BioNTech y de Sinovac (CoronaVac), dando prioridad a los casos serios, recibidas durante el periodo comprendido entre el 24 de diciembre de 2020 y el 02 de marzo de 2021 en el CNFV. Es importante señalar que los registros contenidos en la base de datos RAM-ESAVI del ISP, están sujetos a eventuales modificaciones, debido a que, se obtiene información complementaria a través del seguimiento de los casos, se valida la notificación, o se actualiza de acuerdo con el resultado de los análisis de causalidad.

Dosis administradas.

En el periodo analizado, que comprende desde el 24 de diciembre de 2020 al 02 de marzo de 2021, de acuerdo a la información entregada por el Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS), fueron administradas **3.671.086 dosis** de las vacunas SARS-CoV-2 en territorio nacional, de las cuales, 3.378.552 corresponden a CoronaVac y 292.534 a Pfizer-BioNTech, (figura 1).[1]

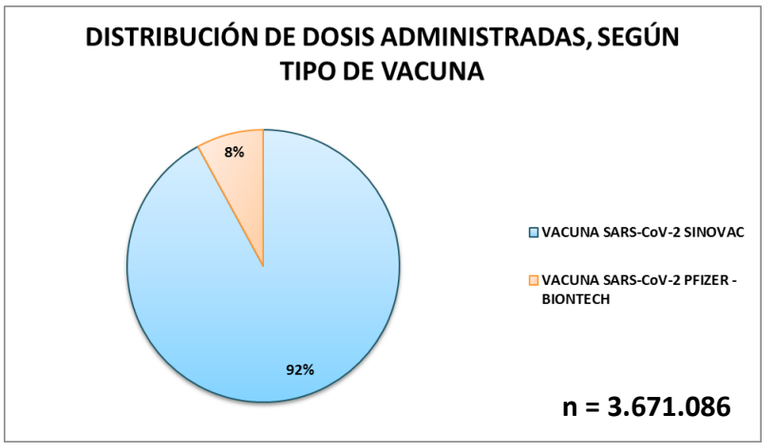

Figura 1. Distribución de dosis administradas de la vacuna SARS-CoV-2, por tipo de vacuna. (Periodo 24 de diciembre de 2020 – 02 de marzo de 2021)

Notificaciones de ESAVI reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Durante el periodo que incluye este reporte, se han recibido un total de **4.677 notificaciones** de ESAVI posteriores a la vacunación contra el SARS-CoV-2, lo que representa un **0,13%** en relación al total de dosis administradas, de los cuales 2.553 corresponden a notificaciones asociadas a la vacuna Pfizer-BioNTech, 1.911 a notificaciones asociadas a la vacuna CoronaVac y 213 notificaciones no señalan la marca de la vacuna. Del total de reportes, **124 constituyeron casos serios.**[2]

Notificaciones de ESAVI clasificados como serios.

Se considera que un ESAVI es serio cuando pone en peligro la vida, es mortal, provoca incapacidad o invalidez grave, o causa y/o prolonga la hospitalización[3].

De los 4.677 reportes recibidos, durante el periodo de observación, 124 fueron clasificados como serios (90 posteriores a la vacuna CoronaVac, 30 a la vacuna Pfizer-BioNTech y 4 no refieren marca), lo que representa el **2,65% del total de los reportes recibidos**.

La distribución de los reportes por vacuna se muestra en la figura 2. La tasa de reporte de ESAVI serios para la vacuna CoronaVac es de 2,67 reportes por 100 mil dosis administradas, mientras que para la vacuna Pfizer-BioNTech, es de 10,26 por 100 mil dosis administradas en el periodo estudiado, en nuestro país.

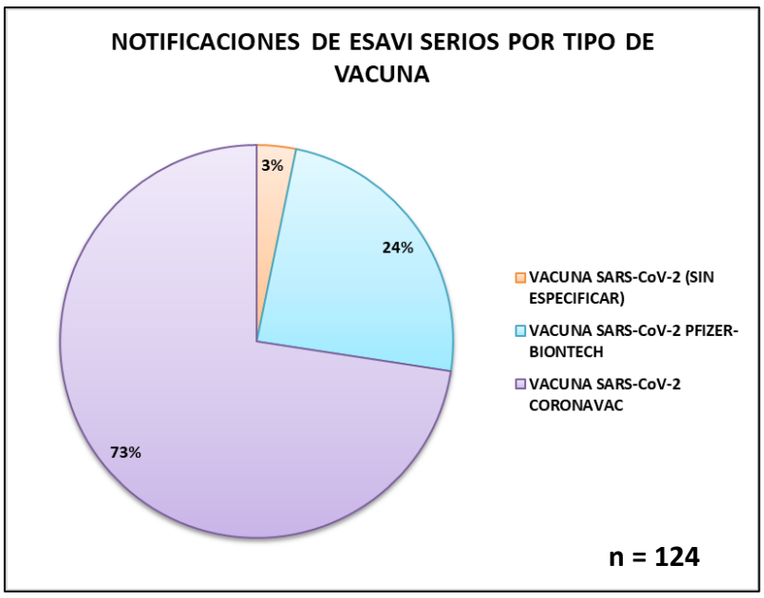

Figura 2. Distribución de notificaciones de ESAVI serios, por tipo de vacuna SARS-CoV-2. (Periodo 24 de diciembre de 2020 – 02 de marzo de 2021)

Distribución de las notificaciones de ESAVI serios por vía de comunicación.

La distribución de estos reportes en relación a la vía de comunicación, se muestra gráficamente en la figura 3, en donde destaca que el mayor porcentaje fue recibido a través del sistema de notificación online ESAVI-EPRO del Ministerio de Salud.[2]

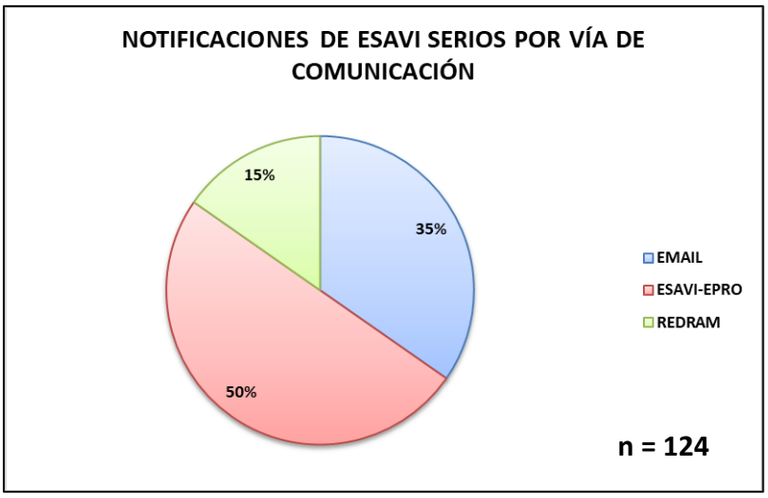

Figura 3. Distribución de notificaciones de ESAVI serios asociados a vacunas SARS-CoV-2, por vía de comunicación. (Periodo 24 de diciembre de 2020 – 02 de marzo de 2021)

Distribución de ESAVI serios por sexo.

De los 124 reportes informados, 92 (74,2%) correspondieron a ESAVI presentados en personas de sexo femenino y 29 (23,4%) a personas de sexo masculino, mientras que los 3 restantes (2,4%) no declaran esta información.[2] Esta distribución está acorde a los hallazgos

de los informes anteriores.[4,5] De acuerdo con la información del DEIS, la proporción de mujeres y hombres que han recibido la vacuna es de 60/40.[1]

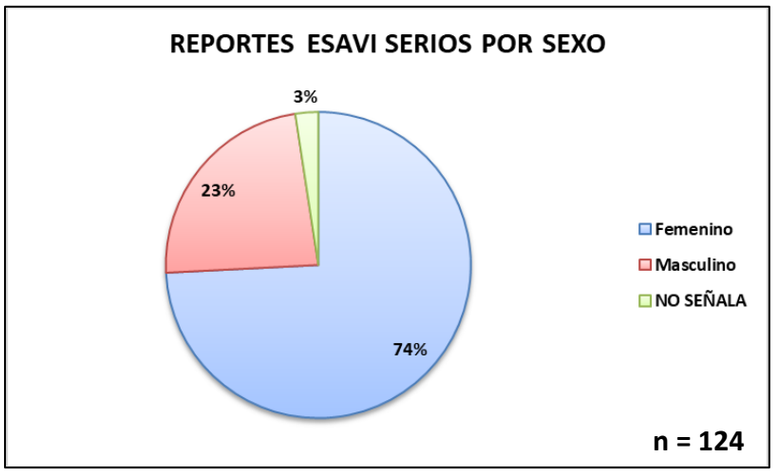

Figura 4. Distribución de ESAVI serios asociados a vacunas SARS-CoV-2, por sexo. (Periodo 24 de diciembre de 2020 – 02 de marzo de 2021)

Distribución de ESAVI serios por grupo etario.

En relación a la distribución de ESAVI por grupo etario, puede observarse que el 64% corresponde a adultos mayores[2], lo cual es esperable, debido a la cantidad de personas inoculadas que pertenecen a este grupo. De acuerdo a las estadísticas publicadas por el DEIS[1], un 49,2% de las primeras dosis han sido administradas a personas de 65 años o más.

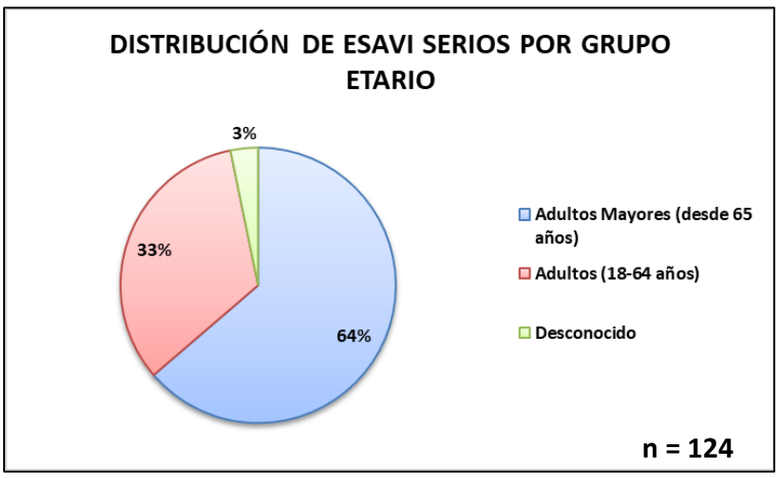

Figura 5. Distribución de ESAVI serios asociados a vacunas SARS-CoV-2, por grupo etario. (Periodo 24 de diciembre de 2020 – 02 de marzo de 2021)

Manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas en los ESAVI serios.

En relación a las manifestaciones clínicas reportadas en los ESAVI serios, es necesario considerar que una notificación puede contener más de una manifestación; de acuerdo a lo

anterior, los 124 reportes recibidos, contienen **495 manifestaciones clínicas descritas**. A continuación, se presentan dos gráficos con las 10 manifestaciones más frecuentemente consignadas en los reportes de ESAVI serios para las vacunas CoronaVac y Pfizer-BioNTech.[2]

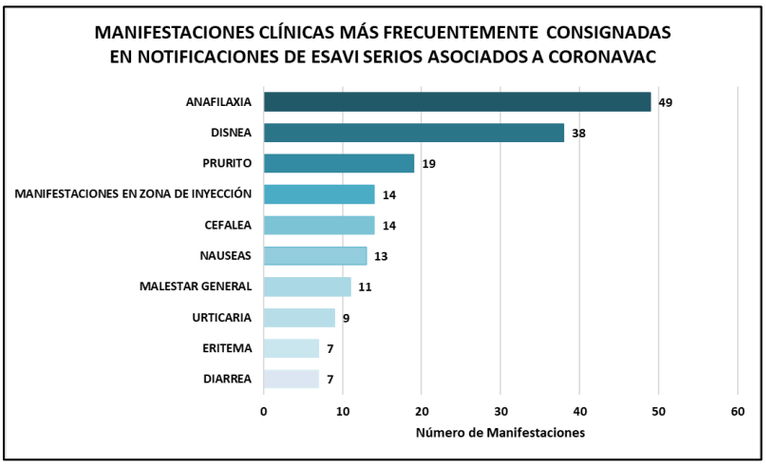

Figura 6. Manifestaciones clínicas más notificadas en los ESAVI serios asociados a vacuna SARS-CoV-2 CoronaVac. (Periodo: 02 de febrero a 02 de marzo de 2021*)

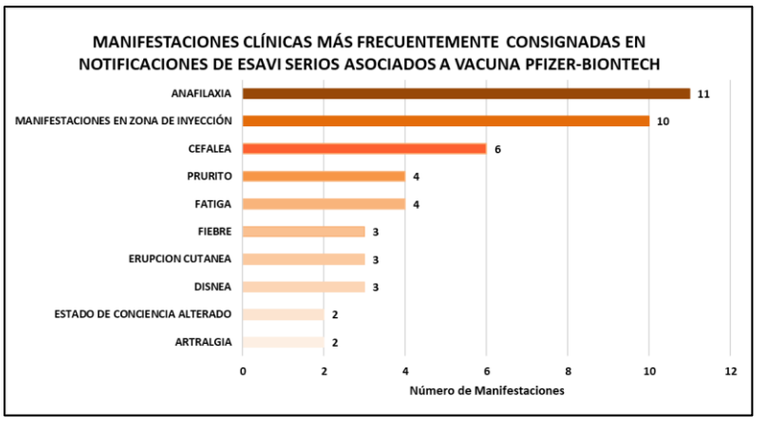

Figura 7. Manifestaciones clínicas más notificadas en ESAVI serios asociados a vacuna SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech. (Periodo 24 de diciembre de 2020 – 02 de marzo de 2021)

Es importante señalar que las manifestaciones mostradas en las figuras anteriores corresponden a signos o síntomas que fueron informados en el contexto de un ESAVI serio. No obstante, esto no significa que estas manifestaciones, por sí solas, sean inherentemente serias o que deseen necesariamente en un ESAVI serio.

Es por esto que las reacciones cutáneas, tales como: prurito, urticaria, eritema y erupciones, se han podido notificar como sintomatología en el contexto de una anafilaxia, de acuerdo a la definición de caso de *Brighton Collaboration*, al igual que la manifestación de disnea.

* El periodo de tiempo se considera desde a primera administración de la vacuna SARS CoV-2 CoronaVac, autorizada por el ISP el 20 de enero de 2021.

Del total de ESAVI serios, tanto para la vacuna CoronaVac como para la vacuna de Pfizer-BioNTech, la manifestación clínica más frecuentemente reportada fue la anafilaxia. El análisis de los casos reportados se detalla en la próxima sección de este informe.

Análisis de ESAVI serios.

Todos los ESAVIs considerados serios y de interés clínico se someten a evaluación por el **Equipo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas**, una vez recibidos los antecedentes clínicos solicitados para ello. El objetivo del análisis es determinar la probabilidad de una asociación causal entre el evento adverso y la vacuna, utilizando el algoritmo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[6].

De este modo, se han evaluado los siguientes casos serios asociados a las vacunas COVID-19 CoronaVac y Pfizer-BioNTech:

Casos Fatales:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido un total de **12 notificaciones con resultado de muerte;** 11 posteriores a la vacunación con CoronaVac y uno con la vacuna SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech**.**[2] No obstante, luego de la evaluación, no se han detectado patrones en causas de muerte que puedan indicar un problema de seguridad con las vacunas contra el SARS- CoV- 2.

De los 12 casos reportados, hasta el momento, el Comité de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas ha evaluado 10. Para estas evaluaciones, se cuenta con la colaboración de un médico legista del Departamento de Tanatología del Servicio Médico Legal (SML). Como resultado del análisis, dos casos fueron descartados como ESAVI, en vista de que el evento que produjo el desenlace final no tuvo relación temporal con la inmunización; un caso fue evaluado como inclasificable, ya que se está a la espera del resultado de la autopsia, mientras que los siete casos restantes, fueron evaluados como **inconsistentes**, esto quiere decir, que **el desenlace fatal no está asociado a la administración de la vacuna SARS-CoV-2, sino que se trata de un evento coincidente**. Todos los pacientes eran adultos mayores, la edad promedio fue de 81,5 años, el 100% presentaban enfermedades crónicas de base, algunas de ellas descompensadas, dentro de las cuales se encuentran: Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, patologías cardíacas, entre otras, mientras que algunos pertenecían al Programa de Dependencia Severa.

Así mismo, es importante mencionar que dos de los casos reportados estaban asociados a complicaciones del SARS-CoV-2 en pacientes que habían recibido la primera dosis de la vacuna en días previos al diagnóstico de COVID-19; al respecto, es necesario recordar que, dado el mecanismo de acción de las vacunas contra SARS-CoV-2 autorizadas en Chile, ninguna de ellas es capaz de producir esta enfermedad, ni sus complicaciones.

Los dos casos que faltan por evaluar, serán analizados una vez se cuente con los antecedentes clínicos necesarios para hacerlo.

Casos de Anafilaxia:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido un total de **62 notificaciones** de ESAVI que refieren anafilaxia (49 asociados a CoronaVac, 11 asociados a vacuna Pfizer BioNTech y 2 que no señalan la marca de la vacuna).[2] Del total de estos casos, el Equipo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas ha evaluado 17; de éstos, cinco no cumplieron con la definición de caso de anafilaxia de *Brighton Collaboration*, lo que quiere decir, que no se trataba de esta manifestación. Los 12 casos que sí cumplieron con la definición de anafilaxia, fueron analizados aplicando el algoritmo de causalidad recomendado por los expertos de la OMS, dando, como resultado: tres casos inclasificables, debido a la falta de información clínica para evaluarlos y nueve (tres con vacuna Pfizer-BioNTech y seis con CoronaVac) consistentes, vale decir, que es posible que la reacción anafiláctica se deba a la administración de la vacuna SARS-CoV-2. De esta manera, la tasa de reporte acumulada en el periodo estudiado en nuestro país, para los casos de anafilaxia con ambas vacunas, es de 1,69 casos cada 100 mil dosis administradas (1,45 y 3,76 casos de anafilaxia cada 100.000 dosis administradas para la vacuna CoronaVac y la vacuna Pfizer-BioNTech, respectivamente).

Adicionalmente, este tema ha sido tratado de manera extensa en la Nota de Farmacovigilancia "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", emitida por el ISP, disponible en https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/03/INF-FARMACOVIGILANCIA.pdf[7].

Notificación de ESAVI.

Se recuerda a los profesionales de la salud, centros asistenciales y titulares de registro sanitario, que, cada vez que se tome conocimiento de un ESAVI, debe notificarse al Subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (SDFV), entidad encargada de la vigilancia de la seguridad de los productos farmacéuticos (incluyendo vacunas)[3].

La notificación debe realizarse por los medios establecidos para tal fin; en el siguiente enlace encontrará los detalles de cómo realizar la notificación de un ESAVI: https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/como-notificar-esavi/.

Conclusiones:

- Los reportes de ESAVI serios son evaluados con la colaboración del equipo de expertos en Farmacovigilancia de Vacunas, realizándose un seguimiento estrecho a cada uno de los casos.
- La principal manifestación clínica seria, reportada para ambas vacunas contra SARS-CoV-2, en el periodo de tiempo analizado, fue la anafilaxia, la cual continúa siendo monitoreada de cerca.
- La anafilaxia es un evento serio esperable para todas las vacunas. Los hallazgos no justifican cambios en el uso de ninguna de las dos vacunas SARS-CoV-2.
- Otras de las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas en los casos serios, tales como: disnea, prurito, erupción cutánea, urticaria, entre otras, suelen acompañar los reportes de sospecha de anafilaxia, por lo tanto, es de esperar que también se encuentren entre las más frecuentemente reportadas como serias, lo cual no implica que por sí solas representen algún peligro.
- En relación a los reportes con desenlace fatal, de los 10 casos analizados, 2 se descartaron como ESAVI y en otros 7 no se encontró una relación causal con la administración de la vacuna SARS-CoV-2. El caso restante está a la espera del resultado de la autopsia para poder ser evaluado.

Referencias:

1. Ministerio de Salud. [En línea] Departamento de Estadística e información en Salud. Disponible en: https://deis.minsal.cl/. (Consultado 05/03/2021).
2. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 08/03/2021).
3. Ministerio de Salud (MINSAL). Decreto Supremo N° 3. Aprueba Reglamento Del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile; 2010.
4. Instituto de Salud Pública. [En línea] Informe estadístico: ESAVI asociados a la administración de la vacuna SARS-CoV-2 en Chile. [citado: 09/03/2021] Disponible en: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Informe-estadistico-ESAVI-asociados-a-vacuna-SARS-CoV-2_VF2.pdf
5. Instituto de Salud Pública. [En línea] Informe estadístico: ESAVI asociados a la administración de la vacuna SARS-CoV-2 en Chile. [publicado; 11/02/2021; citado: 09/03/2021] Disponible en: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/02/20210212-Segundo-Informe-Estad%C3%ADstico-VF-jrs-1.pdf
6. Instituto de Salud Pública. Implementación de la Farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile [En línea] [publicado; 23/12/2020; citado: 09/03/2021] 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
7. Instituto de Salud Pública. Nota informativa de Farmacovigilancia: “Reacciones anafilácticas asociadas a la administración de las vacunas SARS-CoV-2: Evaluación de reportes de ESAVI y recomendaciones para las vacunas Pfizer-BioNTecg y CoronaVac” [En línea] [publicado; 15/03/2021; citado: 15/03/2021] Disponible en: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/03/INF-FARMACOVIGILANCIA.pdf.