

VIGILANCIA DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI) GRAVES

Antecedente

La vacunación es una de las medidas de mayor efectividad en salud pública, al generar una respuesta inmune que reduce enfermedades, discapacidades y defunciones por enfermedades prevenibles por vacunación, tales como el cáncer cervical, cáncer hepático, la difteria, la hepatitis B, el sarampión, la parotiditis, la tosferina, la neumonía, la poliomielitis, las enfermedades diarreicas por rotavirus, la rubéola, tétanos, neumonía por neumococo y Haemophilus influenzae tipo B.

Todo medicamento, incluidas las vacunas, puede causar reacciones adversas leves, moderadas o graves. Se puede afirmar, por lo tanto, que la seguridad absoluta (ausencia de cualquier reacción adversa) no existe cuando se administra cualquier medicamento o una vacuna.

Los programas de inmunización tienen la responsabilidad de responder a la preocupación pública relacionada con las vacunas brindando a sus trabajadores la información actualizada sobre prácticas seguras de vacunación. La vacunación segura constituye un componente prioritario de los programas de inmunización que procura garantizar la utilización de vacunas de calidad, aplicar la práctica de inyección segura, vigilar los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y fortalecer las alianzas con los medios de comunicación para dar mensajes claros a la población sobre las estrategias, prioridades y seguridad de vacunación (1).

Justificación

Como una medida para controlar la pandemia contra la COVID-19, actualmente se está aplicando en la población nuevas vacunas; por tal motivo, y con la finalidad de reforzar e intensificar la vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI); el Ministerio de Salud Pública emite los lineamientos actualizados para la vigilancia de los ESAVI graves con el propósito de estar preparados ante la presencia de estos eventos y manejarlos de forma inmediata y oportuna salvaguardando la salud de la población en general, mismos que son de aplicación a nivel nacional.

Objetivo

Detectar, reportar e investigar de forma oportuna la presencia de estos eventos que pudieran presentarse ante la aplicación de las nuevas vacunas contra la COVID-19 y otras vacunas del esquema regular del Ministerio de Salud Pública, con la finalidad de tener una respuesta rápida y transparente a fin de mantener la confianza en las vacunas y la credibilidad de los servicios de salud.

Roles y Funciones

FUNCIONES Y ROLES			
Tarea		Responsables	Área responsable
Captación de ESAVI		Personal de salud	Hospitales y Primer Nivel
Atención clínica inmediata del paciente		Personal de salud	Hospitales y Primer Nivel
Notificación y llenado de formularios del evento		Personal de salud	Hospitales y Primer Nivel
Investigación	Evaluación y seguimiento clínico del caso y notificación al responsable de epidemiología del hospital.	Personal de salud y Calidad	Hospitales y Primer Nivel, Calidad (informes médicos: primera atención, seguimiento y condición final del paciente durante la estancia hospitalaria). Calidad: copia de Historia clínica foliada, legible.
	Visita del vacunatorio y del vacunador	Responsable de Inmunizaciones y Calidad	ENI, Calidad (supervisará el cumplimiento del proceso de vacunación e implementará mejoras). Informe
	Visita al domicilio, levantamiento de información personal de caso y búsqueda de casos	Responsable de epidemiología distrital	DNVE (informe)
	Cadena de suministro y cadena de frío	Dirección Nacional administrativa, Dirección Nacional de Medicamentos y la ENI, Dirección Nacional de primer nivel de atención	Dirección Nacional administrativa, Dirección Nacional de Medicamentos y la ENI, Dirección Nacional de primer nivel de atención
	Aspectos regulatorios del biológico	Arcsa	Arcsa
	Autopsia y anatomía patológica	Medicina Legal e INSPI	Medicina Legal e INSPI
	Consolidación y archivo de la información levantada por las entidades del MSP y elaboración de un resumen del evento para presentación al comité	ENI o quien haga sus veces	ENI o quien haga sus veces
Clasificación final e informe final del evento	Análisis y evaluación de los casos reportados con la finalidad de clasificación del evento	Miembros del comité Nacional Asesor de ESAVI Grave	Comité Nacional Asesor de ESAVI Grave

Manejo de la información por niveles de atención

Personal de Salud:

Una vez que el personal capte un caso de ESAVI Grave, brinde la atención inmediata y oportuna al paciente, procederá con el llenado de las fichas (Ficha blanca, EPI-1 y ficha de investigación) y la notificación la realizará dependiendo del tipo de evento:

- En el caso de un ESAVI NO grave la notificación se la realizará al Arcsa y no es necesaria la investigación.
- En caso de un ESAVI Grave la notificación se la realizará al responsable de Epidemiología distrital u hospital por la vía más rápida para dar inicio a la investigación.

Nota: el responsable de epidemiología del hospital notificará el evento grave a la coordinación zonal, quien levantará la alerta al epidemiólogo distrital del lugar donde fue colocado la vacuna para dar inicio a la investigación.

Nivel distrital y/u Hospital:

El responsable de epidemiología distrital activará al equipo responsables de inmunizaciones, epidemiología, calidad, provisión de servicios y delegado de la ARCSA una vez receptada la notificación de un ESAVI grave y darán inicio a la investigación de caso sospechoso utilizando como referencia la guía operacional (anexo 1) tanto en el establecimiento de salud donde se aplicó la vacuna como en el lugar donde el paciente recibió la atención médica.

Una vez realizada la investigación por las diferentes entidades involucradas en distrito (inmunizaciones, epidemiología, calidad, provisión de servicios), se procederá a realizar la consolidación de la información obtenida de las diferentes áreas (Investigación en vacunatorio, vacuna aplicada, usuario o paciente, trabajador de salud, trabajo en campo - búsqueda de casos sospechosos) y se emitirá un solo informe con las respectivas firmas de responsabilidad.

Adicional, se debe elaborar un informe del estado clínico del paciente emitido por el establecimiento de salud donde está siendo atendido, este informe deberá ser actualizado dependiendo de la gravedad del paciente hasta su egreso hospitalario. Se debe enviar la copia de la historia clínica foliada, clara legible y organizada cronológicamente.

Es importante mencionar que se debe analizar el cumplimiento de los procesos de atención médica con la finalidad de elaborar planes de mejora continua en los establecimientos de salud. Toda esta documentación debe ser enviada al nivel zonal.

Nivel Zonal

Las entidades involucradas a nivel zonal (inmunizaciones, epidemiología, calidad, provisión de servicios) deberán revisar, validar y consolidar la información emitida sobre el caso sospechoso de ESAVI grave y elaborar un solo informe del evento en donde conste tanto la información obtenida de la investigación realizada en distrito y del hospital.

El responsable de Epidemiología zonal deberá enviar el informe consolidado con las respectivas firmas de responsabilidad de las áreas involucradas junto con las fichas de

notificación, el informe del estado clínico actualizado y la copia de la historia clínica del paciente al nivel nacional.

Nivel Nacional

Los responsables nacionales de las diferentes entidades (inmunizaciones, epidemiología, calidad, provisión de servicios) vigilarán por el cumplimiento y entrega oportuna de la información desde el nivel operativo, distrital y zonal).

El responsable de Estrategia Nacional de Inmunizaciones o quien haga sus veces del nivel nacional procederá con la revisión de la información enviada desde la zona, revisará, validará, consolidará, archivará y elaborará un resumen del evento y en caso de ser necesario solicitará información adicional.

Toda esta información será enviada al responsable nacional del Arcsa para la respectiva activación del Comité Nacional Asesor de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización Grave para el análisis de causalidad de los mismos.

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

En la investigación ante la aparición de un ESAVI Grave o En Conglomerados se dará lugar a la participación de la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN), y por ende de su laboratorio de control. La ARN deberá contar, en ese momento, con todos los resultados y con la información previa de las vacunas, ya que ha efectuado la liberación lote por lote de la vacuna, así como también posee información de los Establecimientos de salud en los que se han suscitado ruptura de cadena de frío. Ante la sospecha de un problema relacionado con la calidad de la vacuna, se requerirá un análisis conjunto con el programa de inmunización que especifique el tipo de falla de calidad sospechada, y sólo entonces se podrá decidir si se justifica el chequeo por parte del laboratorio y qué tipo de prueba se debe realizar.

Cuando se haya determinado, posterior a su análisis, una alta probabilidad de falla de calidad de la vacuna, se procederá a la toma de muestras de los lotes de vacunas comprometidas para la reevaluación del control de calidad respectivo. La ARN procederá a realizar la toma de muestras y actuará en concordancia al instructivo interno vigente para el efecto. Siempre que el evento se deba a una desviación de la calidad de la vacuna, de acuerdo a la capacidad analítica del laboratorio de referencia y *“De acuerdo al Manual regional de vigilancia de ESAVIS recomienda que es el último recurso a emplear en caso de investigación de ESAVI, tras haber excluido otro aspectos que puedan causar el evento identificado o notificado”*

En este sentido, se recomienda que el Establecimiento de Salud contacte a la Dirección Técnica del Laboratorio de Referencia solicitando información sobre la cantidad de muestras de la vacuna que es requerida para efectuar la toma de muestras. Algunos componentes específicos de las vacunas, por ejemplo ciertos conservadores o adyuvantes, se relacionan con un mayor número de eventos locales. La incidencia de algunos eventos también se asocia al tipo de cepa que se emplea o a la dosis de la vacuna que se administra.

Cabe indicar que es vital importancia facilitar el ingreso y la toma de muestra del biológico (vacuna) en los servicios de salud de los técnicos zonales de la ARN para poder realizar los controles respectivos.

Comité Nacional Asesor de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización Grave.

El comité tendrá como función principal el análisis de causalidad de toda la información de los eventos reportados como graves y emitirá un informe final con la clasificación final del evento, el mismo que será dado a conocer a las autoridades, a nivel nacional, zonal y distrital para el cierre de los mismos en el sistema de registro de vigilancia.

Desarrollo

Un ESAVI se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurra posterior a la vacunación/inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna. Esta definición no es un diagnóstico sino un término que permite iniciar la investigación de un evento que podría estar relacionado causalmente con la vacuna recibida (2,3)

Las manifestaciones clínicas que se pueden presentar posterior, a la administración de una o más vacunas en un plazo de hasta más de 30 días, y que no son atribuidos inicialmente a alguna patología específica son consideradas como ESAVI (4).

Las causas para que ocurra un ESAVI son:

Tabla 1. Causas que provocan los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización grave

Relacionada con los componentes de la vacuna	Relacionada con defectos en la calidad de la vacuna	Relacionada con errores en su administración	Evento relacionado con la ansiedad o miedo a la inyección, vacunación o inmunización	Evento coincidente	Evento no clasificable
Causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea el principio activo o cualquier otro de los componentes de la vacuna (i.e. adyuvantes, preservantes o estabilizantes)	Causado por uno o más defectos en la calidad de fabricación del producto vacunal o biológico, incluyendo el dispositivo de administración cuando éste es suministrado por el fabricante.	Causado por una desviación en los procedimientos estandarizados, recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacuna desde su distribución por el fabricante hasta su uso e incluyendo el desecho de residuos.	Generado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socio-culturales que lo rodean.	No es causado por la vacuna, ni por un error programático, ni por una respuesta al estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna.	Dada la falta de información el evento no se puede clasificar en ninguna categoría.

Fuente: Manual Para La Vigilancia De Eventos Supuestamente Atribuibles A La Vacunación O inmunización (ESAVI) en la región. OPS. Octubre 2020.
Elaboración propia

Tipos de ESAVI:

Los eventos se dividen por su gravedad en dos tipos:

- **Graves:** que puede provocar la muerte, ponen en peligro la vida, requieren de hospitalización, provocan una discapacidad persistente o significativa, o una anomalía congénita o defecto en el nacimiento.
- **No graves:** cualquier ESAVI que no pone en riesgo la vida del vacunado (o del embrión, feto o recién nacido en el caso de que la vacunada haya sido una embarazada), que desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático, que no obliga a hospitalizar al afectado y que no ocasionan trastornos a largo plazo ni discapacidad.

Tabla 2. Tipos de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) por su gravedad

Características	Leve, Moderado (NO GRAVE)	Grave , letal (GRAVE)
Frecuencia	Frecuente	Raro
Ejemplos	Síntomas generales (cefalea, malestar general, fiebre leve, entre otros.	Convulsiones, encefalitis, anafilaxia*, Enfermedad viscerotrópica, SGB, entre otros
Gravedad	No requiere evaluaciones	Requiere Hospitalización, genera discapacidad, muerte, aborto, deformaciones congénitas.
Evolución	Se cura espontáneamente	Requiere atención médica de urgencia
Duración	24 – 72 horas	Variable
Causado por la vacuna?	Generalmente SI	No siempre. Requiere investigación para determinarlo
Necesidad de investigación?	NO. Pero ocasionalmente en conglomerados y cuando incidencia habitual es mas alto de lo normal.	Si es fundamental
Formato	Ficha blanca	Ficha blanca, Epi 1 individual, ficha de investigación epidemiológica
Flujo	Notificación por medio del link de acceso del eReporting o correo electrónico: farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec	Notificación herramienta ViEpi o quien haga sus veces
Institución de notificación	Arcsa	Arcsa – MSP/DNVE

Fuente: Manual Para La Vigilancia De Eventos Supuestamente Atribuibles A La Vacunación O inmunización (ESAVI) en la región. OPS. Octubre 2020.
Elaboración propia

Acciones a realizarse ante la presencia de un ESAVI

Ante la presencia de un evento posterior a la aplicación de la vacuna, las acciones a realizarse dependiendo de la gravedad del evento (ESAVI grave y NO grave) se describen a continuación:

- **Eventos No Graves:** estos pueden incluir fiebre, enrojecimiento local o dolor, irritabilidad, exantema, entre otros (Anexo 2).

Entre las acciones que debe cumplir el personal de salud que capta el caso son:

- Prestar la atención médica oportuna de ser necesario.
 - Brindar confianza al paciente, familiares o acompañantes; así como, también informar el riesgo beneficio de la vacunación.
 - Llenar los formularios de notificación de ESAVI no graves en el formato (Ficha blanca ESAVI) establecido por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa).
 - Realizar la notificación se realizará en un máximo de 5 días.
 - Enviar la ficha blanca de ESAVI al correo electrónico enviado desde la Arcsa: **farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec**; así también, aquellos establecimientos de salud que tengan el link del e-Reporting otorgado por la Arcsa hacerlo por este medio.
 - **Los ESAVIs no graves serán notificados e investigados si se identifican conglomerados de casos ya sea en tiempo o espacio, la frecuencia del evento es alta, es un evento nuevo o no descrito previamente o uno conocido con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas.**
- **Eventos graves:** como Meningitis aséptica, enfermedad neurotrópica, enfermedad vicerotrópica, trombocitopenia, anafilaxia, convulsiones febriles, entre otros (Anexo 2).

Para poder identificar un ESAVI grave el personal de salud debe verificar que el evento ocurrido cumpla con las siguientes características:

- ✓ Cause la muerte del vacunado
- ✓ Pone en peligro inminente la vida del vacunado
- ✓ Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia
- ✓ Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa
- ✓ Se sospecha que produjo o generó una anomalía congénita o muerte fetal.
- ✓ Se sospecha que produjo un aborto

Entre las acciones que el personal de salud debe cumplir son:

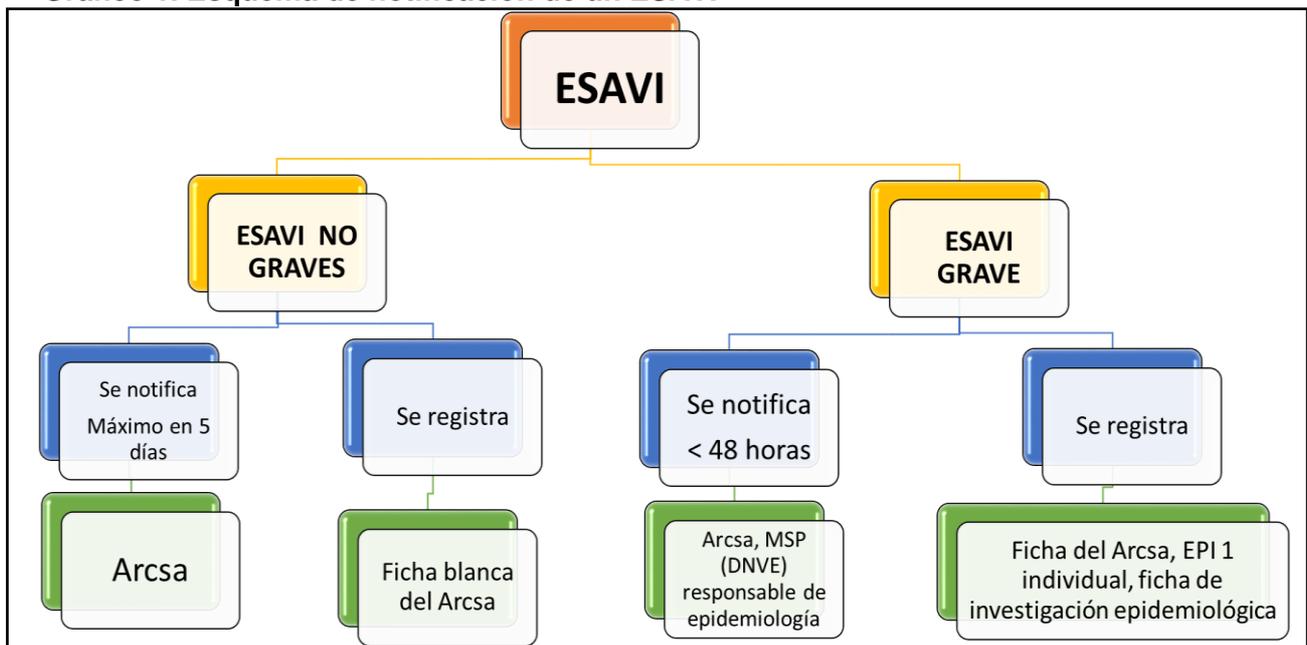
- Informar al paciente y familiares sobre la vacuna infundiéndoles confianza y explicándoles que puede haber eventos simultáneos que no necesariamente se deban a la vacuna.

- Garantizar primero la atención oportuna y el tratamiento del caso, realizando una evaluación exhaustiva y crítica del paciente, considerando todos los diagnósticos diferenciales posibles.
- Llenar los formularios establecidos para el caso:
 - Ficha blanca del Arcsa,
 - EPI 1 individual,
 - Ficha epidemiológica de investigación según la gravedad del evento (solo en eventos graves).
- Notificar por la vía más rápida dentro de las primeras 48 horas de captado el caso al responsable de vigilancia epidemiológica del hospital o distrito de salud (teléfono, correo electrónico, redes sociales, entre otros); así también a la Arcsa.

Una vez reportado el evento, el responsable de epidemiología del establecimiento de salud (hospital o distrito), donde se ha recibido la vacunación y donde fue captado el caso debe realizar la notificación inmediata dentro de las primeras 48 horas de captado el caso al jerárquico superior e iniciar la investigación del mismo.

Esquema de notificación:

Grafico 1. Esquema de notificación de un ESAVI



Fuente: Manual Para La Vigilancia De Eventos Supuestamente Atribuibles A La Vacunación O inmunización (ESAVI) en la región. OPS. Octubre 2020.
Elaboración propia
Arcsa* la Ficha Blanca debe ser enviada por medio del eReporting o correo electrónico a: farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec
EPI 1 Individual** Herramienta Informática o quien haga sus veces.

Investigación de los eventos supuestamente atribuidos a la inmunización o vacunación grave

La introducción de una nueva vacuna se debe investigar a partir de la notificación por cualquier medio, incluso los rumores que se generan durante la ejecución de la vacunación.

Una vez receptada la notificación por parte del personal de salud el responsable de epidemiología del establecimiento de salud (hospital o distrito) deberá notificar dentro de las primeras 48 horas de captado el caso, por la vía más rápida (teléfono, correo electrónico, sistema de información, entre otros) al jerárquico superior (zonal, nacional) y registrar el evento (**CIE 10: T881 otras complicaciones consecutivas a inmunización, no clasificadas en otra parte / ESAVI Grave**) en la herramienta informática del Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica Alerta- Acción (ViEpi o quien haga sus veces), así como proceder al llenado de la ficha blanca y reporte al ARCOSA y obtener la información en forma detallada de cada uno de los ejes principales de la investigación dentro de las primeras 48 horas de captado el caso.

La investigación se debe realizar en conjunto entre los responsables de epidemiología (Hospital o Distrito dependiendo del establecimiento de salud donde se capte el caso), inmunizaciones, delegado de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcosa), Calidad, Provisión (primer nivel y hospitales). (Anexo 3)

Ejes de la investigación:

- **El servicio:** los datos obtenidos nos permitirán detectar errores programáticos en alguna etapa de la prestación de servicios del establecimiento de salud. La información para recolectarse tendrá relación con el inventario de la estrategia de inmunizaciones; es decir, refrigerador, mesa de trabajo, sala de vacunación, almacenamiento de insumos, listado de medicamentos biológicos que se reciben y se entregan en el servicio de salud, medidas de bioseguridad.
En la logística de la estrategia se revisará: el almacenamiento, transporte y manipulación de la vacuna, documentos de registro de movimientos, control de existencia y otros.
- **La vacuna:** se deberá obtener información sobre el nombre, número de lote, fecha de fabricación, fecha de caducidad, nombre del laboratorio, procedencia de la vacuna, tipo de jeringa utilizada, datos sobre el transporte de la vacuna, registro de cadena de frío (almacenamiento en la nacional, distribución hasta la aplicación), aspecto físico de la vacuna (de ser necesario, se mantendrá bajo custodia la vacuna o el lote de la vacuna administrada en cadena de frío hasta la llegada del delegado del Arcosa), resultados de los procedimientos de calidad de la vacuna, reevaluación del control de calidad de los lotes de vacuna implicados.
- **El usuario:** se recolectará datos generados durante la entrevista a los familiares como son: nombres del paciente, datos demográficos (sexo, edad, lugar de residencia, entre otros), antecedentes patológicos familiares y personales, alergias, medicamentos usados actualmente, condiciones de vivienda y socioeconómicas, resumen clínico

actual (síntomas y signos, duración, examen clínico, exámenes diagnósticos realizados, tratamiento, evolución, examen neurológico realizado entre otros), fecha y hora de inicio del evento, Historia clínica del paciente, antecedentes vacunales

- **Trabajador de la salud:** evaluar el desempeño del personal en referencia a la administración de la vacuna y sus aptitudes para orientar a los familiares. Investigar el uso correcto de diluyentes, reconstitución del biológico, dosificación aplicada, jeringas utilizadas y disposición de las mismas, circunstancias en que se realiza la investigación, técnica de aplicación de la vacuna, orden de la administración de la dosis del vial, condiciones en las cuales se transportó la vacunas, diluyentes y jeringas, cadena de frío, nivel de organización durante la ejecución de la vacunación.
- **Trabajo en el campo:** esta información se realizará por medio de entrevistas directas (usuario) e indirectas (familiares), visitas domiciliarias y seguimiento de las personas a las que se administró la vacuna, esto incluye: Descripción de las condiciones sociodemográficas, en caso de defunción enviar el certificado emitido por el médico tratante y describir como fue encontrado el cuerpo, presentar un informe detallado del resultado de la necropsia, examen toxicológico y anatomía patológica, verificar si el evento es aislado o si hubo otros casos.

Búsqueda de otros casos con similar sintomatología verificando si es población de vacunados con el mismo lote en el mismo periodo, en el mismo lugar, investigar si existe población con sintomatología similar sin antecedente vacunal en el sector.

La Agencia Regulatoria Nacional (ARN) - Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa) una vez notificado el evento y habiendo realizado el consecuente análisis y verificación de la existencia de una desviación de la calidad de la vacuna deberá:

- Tomar las muestras de los lotes de vacunas comprometidos para la reevaluación del control de calidad respectivo y actuará en concordancia al instructivo interno vigente para el efecto. En tal sentido, la Arcsa es el organismo responsable del control post-registro de los medicamentos biológicos.
- La Agencia Regulatoria Nacional (ARN) de acuerdo a la distribución y jurisdicción de las Coordinaciones Zonales, enviará a los Técnicos que son los encargados de realizar el control y vigilancia de medicamentos biológicos, con el fin de guardar la cadena de custodia y mantener las condiciones y el procesamiento de muestreo descrito en nuestros protocolos internos.
- Las condiciones de envío y el procesamiento de muestreo estarán bajo responsabilidad de las coordinaciones zonales de la Agencia Nacional de Regulación (ARN) de conformidad con el protocolo interno, la agencia no se responsabiliza de procedimientos de muestreos que no sigan este protocolo. Cabe indicar que los requisitos de idoneidad dependerán de la naturaleza o tipo de medicamento y de las condiciones de conservación y temperaturas requeridas.
- La Cantidad y/o número de frascos que deben presentarse de muestra se encuentra estipulado en el instructivo interno de inspección y toma de muestras de medicamentos biológicos de la Agencia Nacional de Regulación (ARN) de acuerdo a sus competencias, cumpliendo con los protocolos establecidos por el Laboratorio de Referencia de la ARN dentro del marco de su sistema de gestión de calidad. Si

durante la investigación epidemiológica se sospecha que el evento se asocia con algún defecto en el biológico aplicado, se deberán comunicar inmediatamente al Agencia Regulatoria Nacional (ARN) para que los técnicos autorizados, acudan a tomar las muestras según lineamientos descritos anteriormente.

El Laboratorio de Referencia Nacional (Instituto Nacional de Salud Pública de Investigación - INSPI) receptorá las muestras enviadas para su análisis y procesamiento. (Para mayor información revisar el Anexo 4):

En el caso de la vacuna contra la COVID-19 y de acuerdo análisis se deberá considerar:

Tipo de muestra:	De origen respiratorio
Condiciones para envío de la muestra:	Triple empaque, cadena de frío 2 a 8° y biocustodia (documentación de ficha epidemiológica).
Prueba de laboratorio:	RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction)

Fuente: Información enviada por el laboratorio de referencia nacional INSPI

Finalizada la investigación los responsables de este proceso elaborarán el informe final de la investigación (anexo 5) en un plazo no mayor a 48 horas (en el caso de análisis de muestras el tiempo para la entrega de resultados podría ser mayor), que se emitirá al nivel jerárquico superior más los documentos obtenidos (EPI 1 individual, Ficha de investigación de ESAVI, ficha del Arcsa y la copia de la Historia clínica del paciente).

“En caso de producirse una prolongación en la hospitalización del paciente, se deberá elaborar un informe donde conste la evolución clínica del mismo. Este informe debe ser actualizado dependiendo del estado de salud del paciente y enviado al jerárquico superior hasta el egreso del paciente del establecimiento de salud”.

Clasificación final del evento

La Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica (DNVE), revisará los documentos emitidos desde territorio y en caso de requerir alguna información adicional solicitará de forma inmediata a las instancias involucradas.

La Estrategia Nacional de Inmunizaciones consolidada, elaborará un resumen del evento reportado y entregará toda la información al delegado de la Agencia de Regulación Nacional (Arcsa) quien activará al Comité para el análisis de causalidad.

El comité Nacional Asesor de ESAVI estará conformado por un grupo de expertos nacionales quienes emitirán un informe final con el análisis de causalidad; es decir, la revisión sistemática de los datos sobre el caso de ESAVI para determinar la probabilidad subjetiva de una asociación causal entre el evento y la vacuna recibida.

Basado en la evaluación de causalidad los ESAVI se determinará la clasificación final (5-6) de la siguiente manera:

1. Asociación causal consistente con la inmunización o el proceso de vacunación:



- El evento está relacionado con la vacunación o cualquiera de sus componentes
 - El evento está relacionado con un defecto de calidad del producto.
 - El evento esta relacionado con errores en la manipulación y/o administración de la vacuna
 - Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.
2. Asociación Indeterminado a la inmunización, en este grupo de eventos se incluye situaciones en las que después de revisar la evidencia hay incertidumbre sobre la asociación causa, ya sea porque esta es insuficiente o es conflictiva:
- La relación temporal es consistente, pero no hay evidencia definitiva suficiente de un evento causante de la vacuna.
 - Los factores determinantes para la calificación dan como resultado tendencias conflictivas de coherencia e inconsistencia con la asociación causal a la inmunización.
3. Asociación causal inconsistente con la vacuna o la vacunación (evento Coincidente):
- Eventos relacionados a condiciones subyacentes o emergentes o afecciones causadas por la exposición a algo que no sea una vacuna.
4. Casos sin una adecuada información para la conclusión de causalidad
- Estos casos se clasifican como "inclasificables" y requieren información adicional para una revisión más detallada de la causalidad.

Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS), (OMS) OM de la S. Vacunación Segura, Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización de la Vacuna Contra la Gripe A (H1N1) y Prevención de la Crisis. 2010; 1–84. Available from: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/H1N1_GuiaVigil_ESAVI_oct2009_s.pdf
2. Whitembury A, Ticona M. Eventos supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización. Rev Peru Epidemiol. 2009; 13(3):1–12.
3. Organización Panamericana de la salud / Organización Mundial de la Salud. Vacunación Segura. 2007; 160.
4. Organización Panamericana de la salud / Organización Mundial de la Salud. Vacunación Segura. 2007; 160.
5. Organización Panamericana de la Salud. Manual para la Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) en la región de las Américas. 2020; V6.0
6. World Health Organization. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI). Second edition. Geneva, Switzerland. 2018

	Nombre	Cargo	Firma
Aprobado por:	Mgs. Francisco Pérez	Subsecretario de Vigilancia de la Salud Pública	
	Mgs. José Corral	Subsecretario Nacional de Provisión de Servicios de Salud	
	Mgs. Luis Carrión	Subsecretario Nacional de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud	
	Ab. Ana Karina Ramírez	Director Ejecutivo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - Arcsa	
Revisado por:	Dr. Pablo Acosta	Director Nacional de Vigilancia Epidemiológica	
	Dra. Natalia Álvaro	Directora Nacional de Hospitales	
	Mgs. Edison Javier Ligña Cachago	Director Nacional de Estrategias de Prevención y Control	
	Dra. Cristina Aldaz	Gerente Institucional de la Gestión del Plan Nacional de Vacunación	
	Esp. Glenda Guayasamín	Directora Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Encargada	
	Ab. Guillermo Belmonte	Coordinador General de Control Posterior (Arcsa)	
Elaborado por:	Mgs. Gabriela Vinueza	Especialista del Sistema Integrado de Vigilancia 1.	



	Mgs. Cecilia León	Directora Nacional de Calidad de los Servicios de Salud	
	Mgs. Patricia Murillo	Analista de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones	
	Jonathan Granda	Analista de la Gestión Interna de Seguimiento y Control de los Servicios de Salud del Primer Nivel de Atención	
	Lcda. Tania Jácome	Especialista de Agendamiento y Adscripción de Primer Nivel de Atención 1	
	Dra. Silvia Suarez	Especialista Dirección Nacional de Hospitales	
	Dr. Lizandro Loor Salvatierra	Analista de Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y Otros 3	
	Q.F. Margarita Galarza Figueroa	Analista de Laboratorio Análisis Físico-químico de Medicamentos	

Anexos:

Anexo 1: Guía operacional de investigación de ESAVI grave

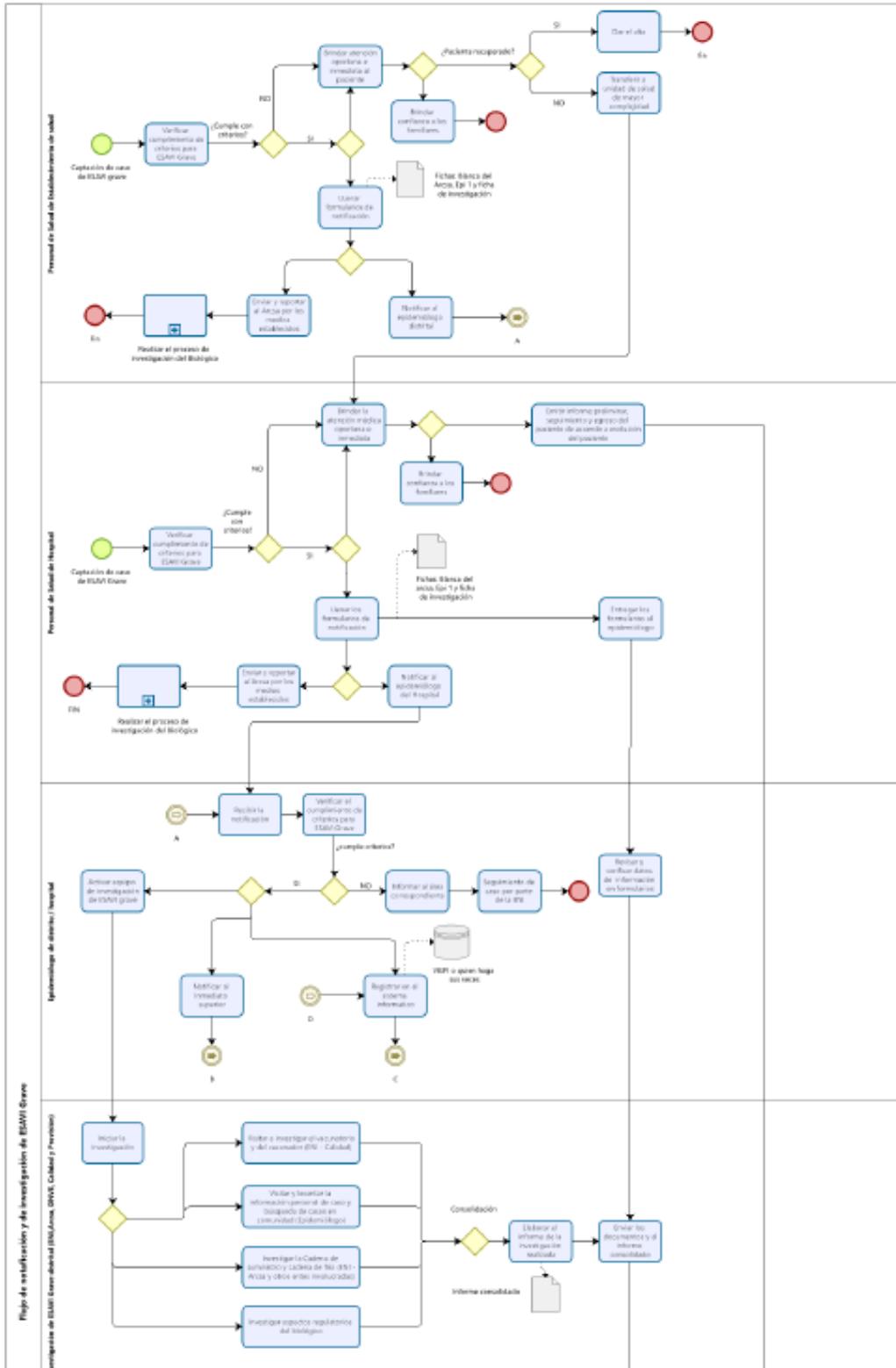
DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA		
ZONA/DISTRITO:	FECHA:	
Guía operacional para investigación de ESAVI grave y/o fatal		
Actividades / ítems a investigar	Registre si fue adecuado (S/No)	Observaciones
Notificación del ESAVI al Distrito y/o Zona		
Investigación del Área de vacunación:		
Criterios generales: exclusividad para vacunación, aseo, acceso, etc.		
Equipos: refrigerador del PAI (ubicación, funcionamiento, limpieza)		
Mesa de trabajo		
Insumos: jeringuillas, diluyentes.		
Movimiento de biológicos e insumos en el servicio de salud (revisar kardex)		
Medidas de bioseguridad		
Investigación del trabajador de salud:		
Conocimientos: tipos de biológicos, dosificación, vías de administración, efectos adversos, contraindicaciones, normas de vacunación segura.		
Procedimientos: reconstitución de las vacunas, formas de administración, consejería.		
Investigación de la vacuna y jeringa:		
Nombre de la vacuna (descripción del rótulo)		
Número del lote		
Fechas de fabricación y caducidad		
Laboratorio de fabricación		
Procedencia de la vacuna y de la jeringa, fecha de entrega/recepción y datos sobre el transporte		
Aspecto físico de la vacuna y de la jeringa		
Cumplimiento de políticas de frasco abierto		
Investigación de cadena de frío y logística del programa		
Almacenamiento de la vacuna, ubicación de la vacuna en el interior del refrigerador.		
Transporte y manipulación de la vacuna		
Control regular de temperatura actual y revisión de registros diarios de temperaturas anteriores.		
Revisión de documentos: partes diarios de vacunación y otros.		
Investigación del caso ESAVI		
Datos demográficos: Edad, sexo, lugar de residencia y referencias para su ubicación		
Antecedentes familiares		
Resumen clínico reciente (síntomas y signos, duración, examen físico, exámenes auxiliares de diagnóstico, tratamiento, evolución, dar especial atención al examen neurológico)		
Antecedentes personales (al nacimiento, reacciones anteriores a las vacunas, alergias a ciertas preparaciones farmacéuticas, trastornos neurológicos preexistentes, apnea del sueño, medicamentos que toma actualmente, etc.)		
Antecedentes vacunales (vacuna recibida: tipo y fecha de la última dosis y, si hubo, alguna reacción)		
Resultados de exámenes diagnósticos: dependiendo de los protocolos de manejo de la enfermedad.		
Si la persona fallece fuera de una unidad de salud, sin causa evidente, realizar una "necropsia verbal" (interrogatorio a familiares o vecindad sobre antecedentes patológicos anteriores o manifestaciones clínicas previas al fallecimiento de esa persona). Describir cómo fue encontrado el cuerpo (posición, temperatura); si había secreción por boca o fosas nasales indicar las características).		
Obtención de muestras para examen toxicológico		
Obtención de muestras para examen anatómico-patológico		
Obtener un informe completo del resultado del protocolo de necropsia, examen toxicológico y anatomía patológica		
Investigación de campo		
Caso ESAVI: visita domiciliaria (condiciones socioeconómicas, incluido tipo de vivienda, accesibilidad a servicios básicos: agua, luz, alcantarillado, lugar donde duerme si se trata de un niño, indicar con quién duerme, cantidad de personas por cuarto, etc. Visita a unidades de salud. Entrevistas con médicos y paramédicos que manejan el caso. Seguimiento del caso.		
Información y visitas domiciliarias de la población vacunada con el mismo lote de vacuna en el mismo período.		
Visita a otras unidades de salud sobre población no vacunada, para determinar si ocurrió un incidente similar en ese grupo.		

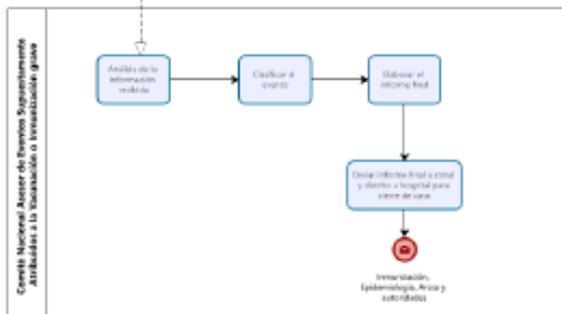
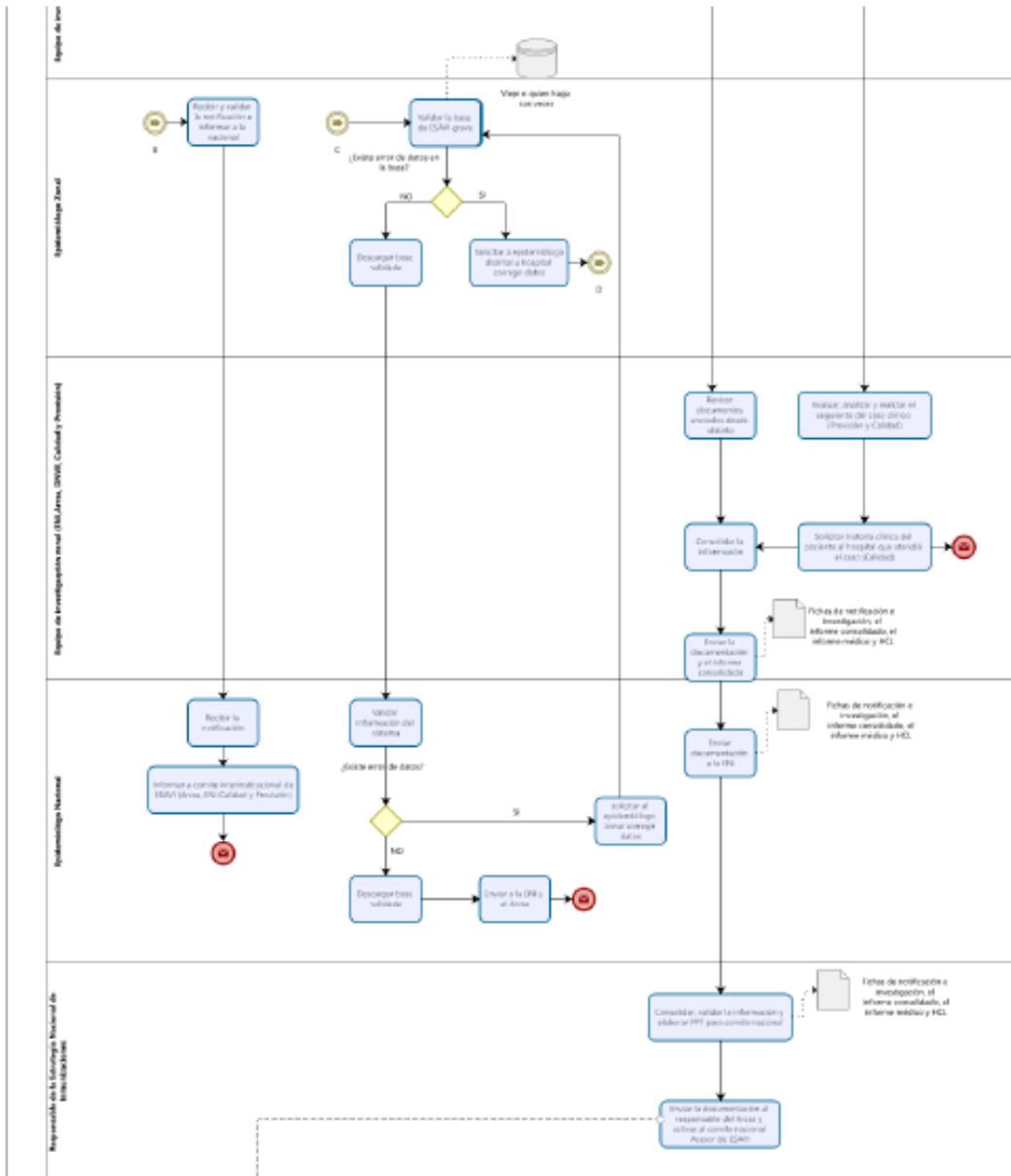
Anexo 2: Caracterización de algunos ESAVI según algunas vacunas asociadas, gravedad, periodo de riesgo e incidencia.

Reacción*	Vacuna	Clasificación por gravedad**	Periodo de riesgo	Tasa de incidencia
Fiebre	Hepatitis B	No Grave	1 – 2 días	1 – 6%
	DPT	No Grave	1 – 2 días	50%
	SRP	No Grave	1 – 2 días	10,5%
	Influenza	No Grave	6 - 12 horas	12%
Enrojecimiento local o dolor	BCG	No Grave	2 – 4 semanas	Casi todos los vacunados
	Hepatitis B	No Grave	24 horas	3%
	Neumococo (PCV)	No Grave	Minutos a pocas horas después de la aplicación	10%
	SRP	No Grave	1 -10 días	16,7%*
	DPT-Td	No Grave	1 – 2 días	Hasta 50%
Irritabilidad	DPT	No Grave	1 – 2 días	Hasta 60%
Exantema	SRP	No Grave	1 -10 días	6,24%*
Meningitis aséptica	SRP	Grave	2 – 3 semanas	1-10 / 100.000
Enfermedad neurotrópica**	Fiebre amarilla 17D-204	Grave	3-18 días	4 – 8 / 1.000.000
	Fiebre amarilla 17DD	Grave	3-18 días	5,6 / 1.000.000
Enfermedad viscerotrópica**	Fiebre amarilla 17D-204	Grave	3- 60 días	3,1-3,9 / 1.000.000
	Fiebre amarilla 17DD	Grave	3 – 60 días	0.19 / 1.000.000
Trombocitopenia	SRP	Grave	8 – 9 días	1/ 30.000
Anafilaxis	Hepatitis B	Grave	0 – 1 hora	1 – 2 / 1.000.000
	SRP	Grave	0 – 1 hora	1 – 2 / 1.000.000
	Influenza	Grave	0 – 1 hora	1 / 500.000
Convulsiones febriles	Hepatitis B	Grave	1 mes	0,20%
	DPT	Grave	3 días	60 / 100.000
Poliomielitis asociada a la vacuna	OPV	Grave	4 -30 días	1.4 -3.4 / 1.000.000
+ El listado de eventos y de vacunas asociadas no es exhaustivo				
++ La gravedad puede variar según el caso particular. La clasificación dada aquí corresponde al escenario más frecuente.				
* Referencia consultada no incluida en tabla original: (23)				
** Referencias consultadas no incluidas en tabla original: (24–26)				

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Manual para la Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) en la región de las Américas. 2020; V6.0

Anexo 3: Flujo de Investigación:





Anexo 4: Características técnicas de las muestras de ESAVI grave

EVENTO	TÉCNICA	TIPO DE MUESTRA	CANTIDAD	TEMPERATURA	DOCUMENTACIÓN QUE ACOMPAÑA LA MUESTRA	INSPI	OBSERVACIONES
Sarampión	ELISA IgM	SUERO (se enviarán en vial estéril sin aditivos)	1.5 ml	2 a 8°C hasta su llegada al CRN	Ficha EPI-1 individual	Guayaquil, Quito y Cuenca	Para confirmación del genotipo el Centro de Referencia Nacional realizará el envío de las muestras a un Laboratorio Colaborador de la OMS/OPS.
	RT-q PCR	HISOPADO NASOFARINGEO (tubo falcon con medio de transporte viral)	4 ml			Guayaquil, Quito	
		ORINA (se enviarán en frasco estéril boca ancha)	10 a 50 ml				
Rubéola	ELISA IgM	SUERO (se enviarán en vial estéril sin aditivos)	1.5 ml			Guayaquil, Quito y Cuenca	
	RT-q PCR	HISOPADO NASOFARINGEO (tubo falcon con medio de transporte viral)	4 ml			Guayaquil, Quito	
		ORINA (se enviarán en frasco estéril boca ancha)	10 a 50 ml				
Parotiditis	ELISA IgM	SUERO (se enviarán en vial estéril sin aditivos)	1.5 ml			Guayaquil, Quito, Cuenca	
	RT-q PCR	HISOPADO NASOFARINGEO (tubo falcon con medio de transporte viral)	4 ml			Guayaquil	
		ORINA (se enviarán en frasco estéril boca ancha)	10 a 50 ml				
Parálisis Flácida Aguda	ANÁLISIS VIRAL	HECES FECALES (se enviarán en frasco estéril boca ancha)	5 g (un pulgar)				



					Flácida Aguda		
Rotavirus	ELISA	HECES FECALES (se enviaran en frasco estéril boca ancha)	5 g (un pulgar)		Ficha de investigación de casos de diarreas por Rotavirus	Guayaquil, Quito, Cuenca	N/A
	RT-PCR					Genotipificación de Rotavirus Inspi Guayaquil	
Fiebre Amarilla Selvático y Vacunal	RT-q PCR	SUERO de 1 a 10 días iniciados los síntomas (se enviaran en vial estéril sin aditivos)	1.5 ml	Dentro de 24 horas de 2 a 8°C Dentro de 48 horas -10 a -20 °C Hasta 7 días -70°C y para periodos prolongados de tiempo	Ficha EPI-1 individual Resumen de Historia Clínica	Guayaquil	N/A
		CASOS FALLECIDOS: Dentro de las 8 horas de fallecido el paciente Hígado, Riñón, Bazo, Pulmón Cerebro Corazón Todas las muestras de tejido deben enviarse en envases separados de boca ancha y triple empaque	1 cm3	Muestras de tejido fresco pueden transportarse en una solución estabilizadora (RNA LATER) y enviarse inmediatamente al CRN a temperatura ambiente. En caso de no tener (RNA LATER) utilizar solución salina. Los tejidos serán congelados y enviados en cadena de frío Nota: No se debe utilizar formol como preservante de los tejidos			

Difteria	Cultivo	Hisopado Faríngeo, Hisopado Nasofaríngeo-HNF, conservadas y transportadas en medio Amies de carbón	2 hisopos de dacrón o poliéster	25 °C	Hoja Epidemiológica SIVE-ALERTA/ EPI-1 Individual Hoja epidemiológica con breve descripción del caso	GUAYAQUIL	Las muestras deben ser enviadas inmediatamente al Laboratorio y manteniendo los procedimientos de envío y transporte de muestra, mediante el triple empaque
		Aspirado Nasofaríngeo, enviado en un contenedor estéril	5-10 ml				
		Secreciones tomadas con sonda, enviadas en un contenedor estéril	5 a 10 ml				
		Cepa aislada en la unidad de atención, obtenidas de un cultivo fresco, conservadas y transportadas en medio Amies de carbón	2 hisopos de dacrón o poliéster				
		Biopsias, colocar cada muestra en envases separados; mantenerlas en solución salina estéril, en un frasco de boca ancha estéril	5-10 g				
	PCR	Hisopado Faríngeo, Hisopado Nasofaríngeo-HNF	2 hisopos de dacrón o poliéster	2- 8 °C			
		Aspirado Nasofaríngeo, enviado en un contenedor estéril	5-10 ml				
		Secreciones tomadas con sonda, enviadas en un contenedor estéril	5 a 10 ml				



		Biopsias, mantenidas en solución salina estéril, deben enviarse en envases separados de boca ancha	5-10 g				
Bordetella pertussis	Cultivo	Hisopado Faríngeo, Hisopado Nasofaríngeo-HNF, conservadas y transportadas en medio Amies de carbón	2 hisopos de dacrón o poliéster	25 °C			
		Aspirado Nasofaríngeo, enviado en un contenedor estéril	5-10 ml				
		Secreciones tomadas con sonda, enviadas en un contenedor estéril	5 a 10 ml				
		Cepa aislada en la unidad de atención, obtenidas de un cultivo fresco, conservadas y transportadas en medio Amies de carbón	2 hisopos de dacrón o poliéster				
		Biopsias, colocar cada muestra en envases separados; mantenerlas en solución salina estéril, en un frasco de boca ancha estéril	5-10 g				
	PCR	Hisopado Faríngeo, Hisopado Nasofaríngeo-HNF	2 hisopos de dacrón o poliéster	2- 8 °C			
Aspirado Nasofaríngeo, enviado en un	5-10 ml						

		contenedor estéril						
		Secreciones tomadas con sonda, enviadas en un contenedor estéril	5 a 10 ml					
		Biopsias, mantenidas en solución salina estéril, en frasco de boca ancha	5-10 g					
Neumonías Bacterianas Agudas - NBA, Meningitis Bacterianas Agudas MBA	Cultivo	Sangre/ frasco de hemocultivo	1 unidad	25 °C				
		LCR. Líquidos estériles	> 1 mL					
		Cepa aislada en la unidad de atención, obtenidas de un cultivo fresco, conservadas y transportadas en medio Amies de carbón	2 hisopos de dacrón o poliéster					
	Biopsias, colocar cada muestra en envases separados; mantenerlas en solución salina estéril, en un frasco de boca ancha estéril	5-10 g						
	PCR	Sangre/ frasco de hemocultivo	1 unidad					2- 8 °C
		LCR., Líquidos estériles	> 1 mL					
Biopsias, mantenidas en solución salina estéril, en frasco de boca ancha		5-10 g						

Fuente: Información enviada por el laboratorio de referencia nacional INSPI

NOTA: Para el caso de la vacuna contra COVID-19, considerar:	
Tipo de muestra:	De origen respiratorio
Condiciones para envío de la muestra:	Triple empaque, cadena de frío 2 a 8° y biocustodia (documentación de ficha epidemiológica).
Prueba de laboratorio:	RT-PCR (tiempo real)

Fuente: Información enviada por el laboratorio de referencia nacional INSPI

Anexo 5: Formato de informe de investigación de ESAVI grave

 República del Ecuador Ministerio de Salud Pública Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica	
ZONA / DISTRITO:	Fecha elaboración: de
INFORME TÉCNICO:	No. ZONA / DISTRITO:
Página 1 de 2	

Institución	MSP	IESS	FFAA	POLI	JBG	MEC	DRS	PRIV	ONG
-------------	-----	------	------	------	-----	-----	-----	------	-----

Ubicación Unidad:	Provincia	Cantón	Parroquia	Área-Distrito
-------------------	-----------	--------	-----------	---------------

Fecha de notificación	Fecha de vacunación	Fecha de inicio de síntomas	Fuente información	Fallecido	Fecha de informe
-----------------------	---------------------	-----------------------------	--------------------	-----------	------------------



ASUNTO:

INVESTIGACIÓN DEL ESAVI GRAVE:

- Datos demográficos: (nombres completos, edad, sexo, fecha de nacimiento, entre otros)
- Antecedentes familiares:
- Resumen clínico reciente:
- Antecedentes personales:
- Antecedentes vacunales:
- Exámenes de laboratorio:
- Tratamiento:
- Evolución:
- Diagnóstico clínico:

INVESTIGACIÓN DE CAMPO:

- Perfil epidemiológico:
- Investigación del área de inmunizaciones:
- Investigación del trabajador de salud:
- Investigación de vacunas y biológicos administrados (considerar todas las vacunas, e incluso las implicadas)

Vacuna	Dosis 1º, 2º o ref.	Vía Aplic	Sitio o lugar	Fecha Aplic	Fabricante	Nº de lote	Fecha Expiración

 República del Ecuador Ministerio de Salud Pública Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica	
ZONA / DISTRITO:	Fecha elaboración: de
INFORME TÉCNICO:	No. ZONA / DISTRITO:
Página 2 de 2	

- Investigación de las jeringas utilizadas:
- Investigación de la cadena de frío y logística del programa:
- Visita domiciliaria (condiciones socioeconómicas):
- Busqueda de casos vacunados con el mismo lote de la vacuna:
- Busqueda de casos con similar sintomatología y que no recibieron la vacuna:
- Seguimiento del caso:

RESPUESTA DE LA COMUNIDAD:

ANÁLISIS:

CONCLUSIONES:

	Nombre	Cargo	Firma
Elaborado por:			
Revisado por:			
Aprobado por:			