

PROTOCOLO PARA LA VIGILANCIA CENTINELA DE EVADIE Y ESAVI POR VACUNAS CONTRA COVID-19 EN PARAGUAY

El presente documento es una adaptación del documento de la Organización Panamericana de la Salud PROTOCOLO REGIONAL PARA LA VIGILANCIA CENTINELA DE EVADIE Y ESAVI POR VACUNAS CONTRA LA COVID-19. Unidad de Inmunizaciones-Dirección de Familia, Promoción de la Salud y Curso de Vida. Julio 10 de 2021.

Contenido

SIGLAS	1
INTRODUCCION	2
PROPOSITO DE LA VIGILANCIA CENTINELA	4
OBJETIVOS DE LA VIGILANCIA	5
<i>Vigilancia de EVADIE</i>	5
<i>Vigilancia de ESAVI</i>	5
DEFINICIONES DE CASO DE EVADIE Y ESAVI	6
<i>CRITERIOS DE GRAVEDAD DEL CASO</i>	6
ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA.....	7
<i>POBLACION OBJETIVO DE LA VIGILANCIA</i>	7
<i>TIPO DE VIGILANCIA</i>	7
<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS HOSPITALES CENTINELAS</i>	7
<i>COMPOSICIÓN Y FUNCIONES DEL EQUIPO DE VIGILANCIA CENTINELA</i>	8
PASOS DE LA VIGILANCIA CENTINELA EN EL HOSPITAL.....	8
DATOS NECESARIOS PARA LA VIGILANCIA CENTINELA HOSPITALARIA DE EVADIE Y ESAVI	10
<i>RECOLECCION Y TRANSFERENCIA DE DATOS</i>	13
ANALISIS DE DATOS	14
ANALISIS DE CAUSALIDAD.....	15
GESTION DE DATOS.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
Anexo 1- Funciones de los integrantes del equipo de vigilancia en los distintos niveles.....	19
Anexo2. Descripción de los EVADIE.....	21
Anexo 3. Ficha de notificación de ESAVI-COVID 19.....	32
Anexo 4. Ficha de Notificación de Evento de Interés Especial (EVADIE)	33
Anexo 5. Lista y descripción de los CIE-10 posibles para los EVADIE/ESAVI	34

Anexo 6. Análisis de datos 38

Anexo 7. Clasificación de los ESAVI a partir de la evaluación de causalidad 41

BORRADOR

SIGLAS

ESAVI Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización

EVADIE Evento Adverso de Interés Especial

OPS Organización Panamericana de la Salud

OMS Organización Mundial de la Salud

CONAES Comité Nacional de ESAVI

UER Unidad Epidemiológica Regional

PNEI Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles

PAI Programa Ampliado de Inmunizaciones

DHIS2 District Health Information Software 2

INTRODUCCION

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote debido a un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Para el 12 de marzo de 2020, debido a su rápida propagación mundial, el brote fue declarado una pandemia.

El primer caso en la Región de las Américas se confirmó en Estados Unidos el 20 de enero del 2020 y el 26 de febrero Brasil notificó el primer caso en América Latina. Desde entonces, la COVID-19 se ha propagado a los 54 países y territorios de la Región de las Américas.

En Paraguay, el primer caso fue confirmado el 07 de marzo de 2020 y al 14 de Setiembre de 2021, fueron confirmados 459.391 casos y 16.114 defunciones acumuladas, con una tasa de letalidad del 6,5%, que ha ido disminuyendo de manera muy sostenida en las últimas 11 semanas desde su máximo pico en la SE22 del 2021 que reportó 20.408 casos. La enfermedad ha demostrado presentarse con mayor riesgo de hospitalización, complicación y muerte en individuos que pertenecen a determinados grupos de riesgo como personas mayores de 60 años, personas con obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas, respiratorias, renales, inmunocomprometidas, entre otras.

Una estrategia esencial para contribuir al control de esta pandemia fue el rápido desarrollo de vacunas seguras y eficaces. En este contexto, los sistemas de vigilancia de los países de las Américas deben estar preparados para detectar y notificar oportunamente todos los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) relacionados con estas vacunas.

La ocurrencia de un evento serio o grave asociado temporalmente a la vacunación o rumores puede desatar una crisis imprevista de salud pública, que de no manejarse adecuadamente, podría hacer que los logros alcanzados en materia de inmunización se pierdan o sean cuestionados.

De esta manera, la vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) constituye un pilar fundamental para identificar e investigar eventos en el contexto de introducción de nuevas vacunas.

Por otra parte, hay un grupo de eventos, llamados Eventos Adversos de Especial Interés (EVADIE), incluidos en una lista que es estos eventos que es continuamente actualizada por el Comité Asesor de Seguridad de Vacunas (GAVCS por sus siglas en inglés) de la OMS. Estos eventos se deben monitorear mediante una vigilancia activa de acuerdo con las orientaciones del Manual Global de Vigilancia de la Seguridad de las Vacunas COVID-19 de la OMS. Así mismo, la lista de EVADIE se armoniza con los criterios de Brighton Collaboration (BC), cuya lista se actualiza de acuerdo con la aparición de nuevos ESAVI y EVADIE.

La OPS/OMS recomienda también realizar e intensificar la vigilancia activa centinela de ESAVI que se presenten en mujeres gestantes y vacunadas contra el COVID-19, dada la escasa información disponible sobre la seguridad de la vacunación, en el binomio madre-hijo.

En Paraguay, las vacunas contra el COVID-19 fueron introducidas en febrero de 2021, dando inicio al Plan de Vacunación cumpliendo los lineamientos Técnicos y Operativos de la Vacunación aprobado por el MSP Y BS según la resolución R.S.G. N° 092/2020, al 10 de setiembre de 2021, fueron administradas 4.271.220 dosis de vacunas contra COVID-19 con alguna de las plataformas incluidas, las cuales son Sputnik V, Coronavac, Sinopharm, Astrazeneca, Covaxin, Hayat Vax, Moderna y Pfizer.

Este protocolo describe las directrices generales para el proceso de vigilancia centinela basada en hospitales, de ESAVI y EVADIE por vacunas contra el COVID-19 utilizadas en Paraguay. Es una adaptación del Protocolo Regional para la Vigilancia Centinela de EVADIE y ESAVI por Vacunas contra la COVID-19 publicada por la OPS/OMS, al contexto nacional.

BORRADOR

PROPOSITO DE LA VIGILANCIA CENTINELA

El propósito principal de la vigilancia pasiva de los ESAVI es identificar y responder a los eventos que tienen una asociación temporal con la inmunización. Por el contrario, la vigilancia de EVADIE se centra en la pesquisa de eventos específicos, independientemente de la vacunación. Luego se realizan evaluaciones para determinar si el evento ocurre con más frecuencia en individuos vacunados que en individuos no vacunados, o mediante el seguimiento de cohortes vacunadas y la evaluación del estado de salud.

Algunos de los beneficios más importantes de la vigilancia centinela de EVADIE y ESAVI son:

- ✓ Proveer información relevante en tiempo real y en forma descriptiva de las tendencias en tiempo, lugar y persona, de los eventos observados, comparados con los eventos esperados, que puede ser útil para llevar a cabo una evaluación de riesgo-beneficio de la seguridad en el uso de estas vacunas.
- ✓ Detectar, investigar y analizar las evidencias (clínicas y epidemiológicas) de los ESAVI, que permitan el análisis de causalidad y clasificación final de los ESAVI post vacunación contra el COVID-19 facilitar el trabajo del Comité Nacional de ESAVI (CONAES).
- ✓ Servir de referencia a otros establecimientos de salud de menor complejidad tecnológica (contar con tomografía computarizada, electromiografía, y otros).
- ✓ Facilitar la implementación de estudios controlados que permitan inferir la causalidad de los ESAVI con la vacuna o vacunación, o, por el contrario, señalar la ausencia de evidencia para hacer dicha inferencia.

OBJETIVOS DE LA VIGILANCIA

Vigilancia de EVADIE

De acuerdo con el Manual Global de Seguridad en vacunas COVID-19 de la OMS, uno de los principales objetivos de los sistemas de vigilancia activa es estimar el riesgo de un EVADIE en una población expuesta a una vacuna. Como esta vigilancia se centra en una población bien definida, se puede utilizar para estimar las frecuencias de eventos con precisión.

En cada hospital centinela se realizarán las siguientes actividades:

a. Previo a la fecha de la introducción de las vacunas contra la COVID-19:

- Calcular las frecuencias (relativas y absolutas) y tasas basales de EVADIE (que podrían notificarse como ESAVI después de la introducción de las vacunas contra la COVID-19) de cada hospital seleccionado en forma retrospectiva, en los cinco años previos (2016-2020).
- Caracterizar los EVADIE por tiempo, lugar y persona.

b. Después de la fecha de introducción de las vacunas contra la COVID-19:

- Continuar detectando activamente los eventos de la lista de EVADIE, independientemente de su estado vacunal contra la COVID-19, a partir de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID-19 en el país.
- Caracterizar los EVADIE por tiempo, lugar y persona.
- Comparar las tendencias de la ocurrencia de los EVADIE en los periodos pre y post introducción de la(s) vacunas(s) contra la COVID-19.
- Generar recomendaciones basadas en evidencia, para el nivel subnacional, nacional y regional.

Adicionalmente, los registros de embarazo son una herramienta importante para determinar los resultados o efectos en el embarazo cuando es probable que las vacunas se administren inadvertida o intencionalmente a mujeres embarazadas o a mujeres en edad reproductiva que quedan embarazadas después de la inmunización.

Vigilancia de ESAVI

I. La vigilancia de ESAVI por vacunas COVID-19 tiene el fin de:

- Detectar, notificar e investigar oportunamente los ESAVI graves y no graves en personas vacunadas contra la COVID-19, a partir de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID-19 en el país.
- Realizar la evaluación clínica y pruebas de diagnóstico que apoyen la investigación clínico-epidemiológica por el equipo de vigilancia de ESAVI, para que el CONAES pueda realizar el análisis de causalidad y una adecuada clasificación final de los ESAVI.
- Conocer la distribución de un ESAVI por sus características de tiempo, lugar y persona y su eventual relación con poblaciones con características específicas.

- Identificar cambios en el perfil clínico y epidemiológico de los ESAVI notificados.
- Contar con datos que permitan calcular:
 - a. Tasas de eventos no graves que ameriten investigación,
 - b. Exceso de riesgo de un ESAVI grave relacionado a COVID-19
 - c. Exceso de riesgo de un ESAVI grave relacionado a la vacunación contra COVID-19;
 - d. La proporción de ESAVI y EVADIE graves.

DEFINICIONES DE CASO DE EVADIE Y ESAVI

Definición de EVADIE:

Un evento adverso de interés especial se define como un evento preidentificado y predefinido, que es significativo desde el punto de vista médico, y tiene el potencial de estar asociado causalmente con una vacuna; estos eventos se deben monitorear cuidadosamente y ser confirmados por estudios especiales adicionales.

Definición de ESAVI:

Un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

CRITERIOS DE GRAVEDAD DEL CASO

Un ESAVI grave es aquel que cumple con cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Causa la muerte del individuo vacunado.
2. Pone en peligro inminente la vida del individuo vacunado.
3. Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia.
4. Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa.
5. Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal.
6. Se sospecha que causó un aborto.

Actualmente se desconocen los tipos y características de los ESAVI graves, muy raros que podrían ocurrir después de las vacunas contra COVID-19.

Un ESAVI no grave:

Es cualquier ESAVI que no pone en riesgo la vida de la persona vacunada (o del embrión, del feto o del recién nacido en el caso de que la persona vacunada haya sido una embarazada), que desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático, que no obliga a hospitalizar a la persona afectada y que no ocasiona discapacidad ni trastornos en el largo plazo.

ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA

POBLACION OBJETIVO DE LA VIGILANCIA

Persona que presente un EVADIE y que utilice un hospital centinela o que, habiendo recibido una vacuna contra la COVID-19, presente un ESAVI¹.

Asimismo, es población objetivo de esta vigilancia:

- Toda persona que presente un ESAVI grave.
- Toda persona que presente un ESAVI no grave ocurrido en los siguientes casos especiales:
 1. Se identifican conglomerados de casos (grupos de dos o más casos) ya sea en tiempo o espacio, tipo de vacuna o lote.
 2. La frecuencia del evento es considerada más alta de lo esperado.
 3. Es un evento nuevo o no descrito previamente o es un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas (en términos de grupos poblacionales, zonas geográficas etc.).
 4. Hay hallazgos que indican que el evento fue ocasionado por un error programático o una desviación de calidad

TIPO DE VIGILANCIA

Se trata de una vigilancia centinela, con búsqueda activa de casos de EVADIE y ESAVI en las urgencias, consulta externa o en salas de internación del hospital seleccionado como unidad centinela.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS HOSPITALES CENTINELAS

Para la implementación de este modelo se han definido los siguientes criterios de selección de las Unidades:

1. Manifestar una decisión política y recursos humanos disponibles para formar parte de la red de vigilancia centinela de OPS/OMS.
2. Que el país cuente con un Registro Nominal Electrónico Computarizado de Inmunizaciones.
3. Participar de la vigilancia integrada de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) y COVID-19.
4. Disponer de un número único de identificación en la ficha de atención al paciente
5. Disponer de laboratorio, diagnóstico por imagen y al menos las siguientes especialidades: pediatría, medicina general, ginecología - obstetricia, cardiología y neurología.

¹ Si un paciente sufre un ESAVI o muere fuera del hospital centinela, ya no se considera un evento a ser notificado por la vigilancia

COMPOSICIÓN Y FUNCIONES DEL EQUIPO DE VIGILANCIA CENTINELA

La vigilancia centinela de EVADIE y ESAVI debe estar integrada al sistema nacional de vigilancia de ESAVI, siguiendo el flujo diseñado para la notificación de casos y la retroalimentación correspondiente.

Es necesario constituir equipos de vigilancia centinela en los diversos niveles: hospital centinela, nivel regional o subnacional y nivel nacional.

El equipo de vigilancia de cada hospital centinela debe estar integrado al menos por: responsables del área clínica, de enfermería, de laboratorio, de vacunación, de epidemiología o un responsable de la vigilancia a cargo de la gestión de los datos de los pacientes; cuando sea posible, también un radiólogo o responsable del diagnóstico por imágenes. Cada equipo debe contar con un coordinador y se sugiere que sea el epidemiólogo o el responsable de la vigilancia del hospital.

En el **Anexo 1** se detallan las funciones específicas de cada integrante en los diversos niveles.

PASOS DE LA VIGILANCIA CENTINELA EN EL HOSPITAL

1. Detección del caso por el profesional de salud que atiende a un paciente que presente un EVADIE o ESAVI en emergencias, consulta externa u hospitalización. El profesional deberá alertar al encargado de la vigilancia del hospital.
2. Llenado la ficha de notificación del caso y reporte dentro de las 24 horas si es un ESAVI grave; y dentro de 72 hs si es un ESAVI no grave al correo esavicovid.py@gmail.com o en el sistema informático disponible para tal efecto. Si es una situación de riesgo elevado para la salud pública, la notificación debe ser inmediata.
3. Investigación de los ESAVI graves y no graves que cumplan con los criterios antes mencionados, completando la ficha correspondiente. Para verificar cuales son las pruebas complementarias, en función de las definiciones de caso, consultar <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions>
4. Verificación del carné de vacunación y registro de los antecedentes en la ficha de investigación. De no estar disponible el carné, verificar el antecedente vacunal en el registro nominal electrónico de inmunizaciones para COVID 19, o en la historia clínica. Esta información es de suma importancia para el análisis de los datos y su interpretación. No se acepta la declaración verbal del antecedente vacunal.
5. Adjuntar el informe de la autopsia verbal y pruebas complementarias a la ficha de investigación del caso, en caso de defunción.
6. Enviar la ficha de investigación completa al departamento de vigilancia del PNEI/PAI, al correo esavicovid.py@gmail.com o en el sistema informático disponible para tal efecto.
7. Verificar diariamente en la base de datos de ingresos/egresos hospitalarios del hospital si todos los EVADIE o ESAVI asistidos en el servicio de emergencia, consulta externa u

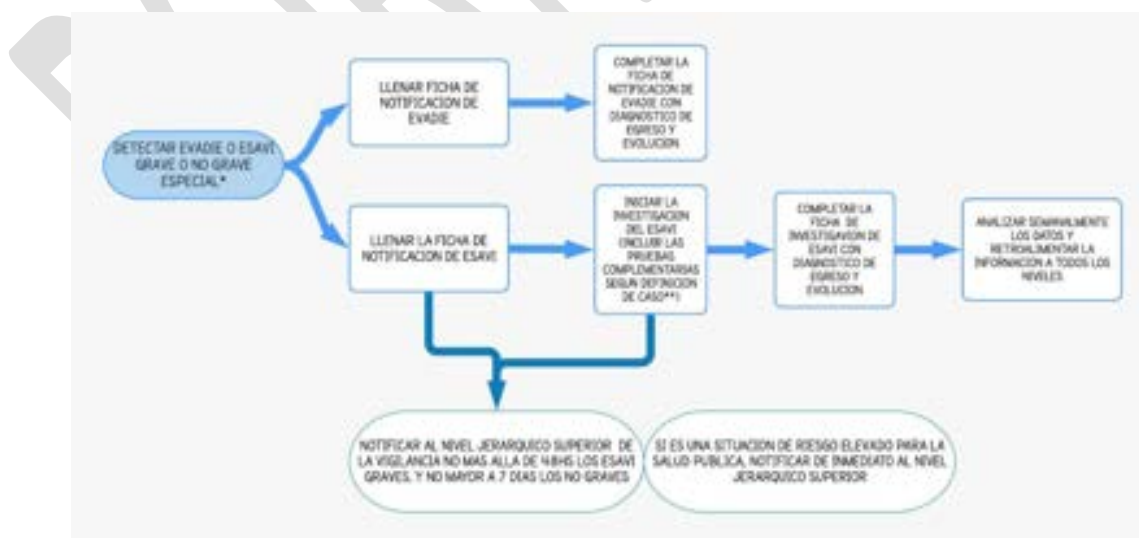
hospitalizaciones, fueron captados a través de los códigos CIE 10, cuando estén disponibles (**Anexo 2- Tabla 2**). Eso estará a cargo del responsable de la vigilancia.

8. Asegurar la completitud de las fichas de notificación e investigación incluyendo la evolución del caso. El responsable de la vigilancia estará a cargo de esta verificación. Las fichas están detalladas en el **Anexo 3 y 4**.
9. Analizar la información agregada de EVADIE y ESAVI semanalmente. Esta actividad será realizada por todo el equipo centinela, bajo la coordinación del responsable de la vigilancia.
10. Enviar semanalmente los datos de vigilancia individuales y consolidados al nivel nacional, o cuando se le solicite.
11. Realizar la difusión y retroalimentación de la información analizada a todos los niveles correspondientes periódicamente. Se recomienda difundirla luego del análisis mensual.
12. De la misma manera, el nivel regional y nacional deberá retroalimentar periódicamente los hospitales centinelas con la información de la vigilancia recolectada tanto a nivel del hospital centinela como a nivel nacional.

El responsable de la vigilancia en el hospital estará a cargo de verificar diariamente en las bases de datos del mismo, si todos los casos de EVADIE o ESAVI en pacientes atendidos en el servicio de emergencia, hospitalizados o en consulta externa fueron captados.

Adicionalmente, cada hospital centinela deberá contar con un procedimiento operativo específico de acuerdo a la estructura organizacional interna, cuyos lineamientos deben estar en concordancia con el presente protocolo.

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE VIGILANCIA ACTIVA DE EVADIE Y ESAVI EN EL HOSPITAL CENTINELA



* Se identifican conglomerados de casos (grupos de dos o más casos) ya sea en tiempo o espacio; 2. La frecuencia del evento es considerada más alta de lo esperado; 3. Es un evento nuevo o no descrito previamente o es un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas; 4. Hay hallazgos que indican que el evento fue ocasionado por un error programático o una desviación de calidad de la vacuna, su diluyente (si aplica) o el dispositivo empleado para su administración.

DATOS NECESARIOS PARA LA VIGILANCIA CENTINELA HOSPITALARIA DE EVADIE Y ESAVI

Búsqueda retrospectiva de EVADIE

La búsqueda retrospectiva de EVADIE será realizada en los hospitales centinela utilizando una lista de eventos a investigar que hayan sido reportados en el hospital en los últimos cinco años. La OPS utilizará la lista de EVADIE definidos por **Brighton Collaboration**, tanto en la búsqueda retrospectiva como prospectiva; sin embargo, en la búsqueda retrospectiva, los datos se consolidarán en forma agregada en una tabla de Excel con las variables claves (**ver tabla 1**) tal como se explica más adelante. No se llenará una ficha individual por EVADIE en esta búsqueda retrospectiva.

De acuerdo con la lista de Brighton los EVADIE se clasifican como:

Nivel Uno porque (1) son serios; y (2) se han observado o asociado con un COVID-19 u otra vacuna contra el coronavirus en modelos animales, ensayos clínicos o farmacovigilancia post introducción, o son específicos a errores de inmunización. La mayoría de las personas que presentan un EVADIE en Nivel Uno serían hospitalizadas y se pueden incluir en la vigilancia del sitio centinela.

Los EVADIE que pueden ocurrir teóricamente relacionados con la enfermedad COVID-19, o aquellos no graves o relativamente comunes, son categorizados como **Nivel Dos** y se pueden evaluar en el monitoreo de eventos de cohortes o en entornos ambulatorios.

NIVEL UNO:

EVADIE	CIE-10
Anafilaxia*	T88.6
Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)	G04.0
Encefalitis/Meningoencefalitis/Mielitis	G04;G04.0;G04.9;G37.3;A86;A89
Enfermedad potenciada/intensificada asociada a la vacuna	No disponible
Miocarditis, Pericarditis (Enfermedades cardiovasculares)	I40.1;I42.7;I42.9;I30;I30.1;I30.8;I30.9;I32.1
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	J80;U04
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adultos (MIS-C/A)	R65.0;R65.1;R65.2;R65.3;R65.9;U10
Síndrome de Guillain Barre	G61.0
Trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS)	D69.0;D69.2;D69.3;D69.5;D69.6;D69.9;G08;I26;I51.3;I60;I61;I62;I63;I64;I65;I66;I74;I80;I81;I82.2;M31.1;N28.0
Trombocitopenia	D69.3;D69.5;D69.6
Trombosis (Desordenes de la coagulación)	D69.0;D69.2;D69.9;G08;I26;I51.3;I60;I61;I62;I63;I64;I65;I66;I74;I80;I82.2;M31.1;N28.0

* Los casos de anafilaxia y celulitis / absceso en el lugar de la infección pueden no ser hospitalizados.

Además de esos EVADIE, dos eventos graves que pueden ser atribuibles a error programático deben ser investigados prospectivamente:

1. Celulitis / absceso en el lugar de la inyección *- CIE10 L02.4; L03.1; L03.9
2. Síndrome de choque tóxico (TSS) – CIE10 A48.3

NIVEL DOS:

EVADIE	CIE-10
Anosmia/ageusia	R43.0;R43.8
Artritis aséptica aguda	M13;M13.0;M13.1;M13.8;M13.9
Enfermedad cardiovascular aguda (incluye: microangiopatía, insuficiencia cardíaca, estrés miocardiopatía, arritmia, enfermedad de las arterias coronarias; excluye miocarditis/pericarditis)	I20;I21;I22;I23;I24;I25.6;I33;I34;I35;I36;I37;I38;I39;I40.8;I40.9;I47;I48;I49;I50.0;I50.1;I50.9;I51
Eritema multiforme	L51
Convulsiones generalizadas	R56.0;R56.8
Lesión hepática aguda	K72.0;K72.0
Lesión renal aguda	N17;N19
Lesiones tipo perniosis	No disponible
Meningoencefalitis aséptica	G04;G04.0;G04.9;A86;A89;G37.3
Narcolepsia	G47.1;G47.4
Pancreatitis aguda	K85.0,K85.8,K85.9
Parálisis de Bell	G51.0
Rabdomiólisis	M62.9
Tiroiditis subaguda	E061.0,E06.3,E06.9
Vasculitis de único órgano	L95

Se estimará las frecuencias (relativas y absolutas) y tasas utilizando como denominador, el número de hospitalizaciones o consultas externas del periodo estudiado. Los EVADIE se buscarán en todas las salas de Hospitalización y consultas externas del hospital.

Los datos de EVADIE antes y después de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID 19 van a contribuir para evaluar el comportamiento de estos a lo largo del tiempo y en diferentes escenarios epidemiológicos. Para facilitar el análisis epidemiológico, se distribuirán los eventos reportados en los siguientes periodos de tiempo:

1. Antes de la fecha de inicio de la pandemia de COVID-19 (2016-2019);
2. Desde la fecha de inicio de la pandemia de COVID 19 (11/03/2020) hasta la fecha de introducción de la vacuna (22/02/2021) en el país;
3. Desde la fecha de introducción de la vacuna (2021 en adelante).

Para facilitar el registro de los EVADIES se utilizará una tabla específica por cada uno de los eventos listados para la búsqueda retrospectiva. Cada caso debe contar con un número de identificación que debe ser único para el paciente, con el fin de facilitar su ubicación en caso de que se requiera más detalles en la historia clínica.

Las variables para considerar en la búsqueda retrospectiva se describen en la siguiente tabla:

Tabla 1: Variables para la búsqueda activa retrospectiva del EVADIE, 2016-2020

Número de ID de la historia clínica	CIE 10	Fecha de ingreso (dd/mm/aa)	# historia clínica o ID	Lugar de residencia	Registro nominal electrónico de vacunación		Fecha de nacimiento (dd/mm/aa)	Sexo	¿Recibió alguna vacuna en el último año antes de iniciar síntomas?		Evolución
					SI	NO			Si; No ; desconocido	¿Cuál vacuna?	
Caso 1											
Caso 2											
Caso 3											

El dato de la vacuna recibida en el último año antes del inicio de los síntomas debe ser confirmado por registro electrónico o por carné de vacunación. En cuanto a la evolución del paciente, importa saber si recibió alta con, o sin secuelas, o si falleció.

Búsqueda prospectiva de EVADIE y ESAVI

Al igual que con la búsqueda retrospectiva, se realizará la búsqueda prospectiva de los EVADIE definidos por Brighton Collaboration, teniendo en cuenta su clasificación en Nivel Uno y Nivel Dos, utilizando las listas detalladas para cada nivel.

La identificación de cualquier ESAVI grave (o no grave seleccionado para investigación), debe ser notificado, e investigado utilizando las fichas correspondientes, independientemente si está incluido o no en la lista de Brighton Collaboration. El código del CIE-10 será utilizado conjuntamente con el nombre del evento para estandarizar su registro en todos los hospitales centinelas.

Los EVADIE detectados prospectivamente a partir de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID-19 deben ser registrados usando la ficha de notificación de EVADIE que está en el **Anexo 4**.

Toda persona que presente un EVADIE y que haya recibido una vacuna contra la COVID-19, se debe reportar como un ESAVI, y por lo tanto debe ser notificado e investigado usando las mismas fichas de notificación e investigación que se usan para la vigilancia pasiva (**Anexo 3**).

RECOLECCION Y TRANSFERENCIA DE DATOS

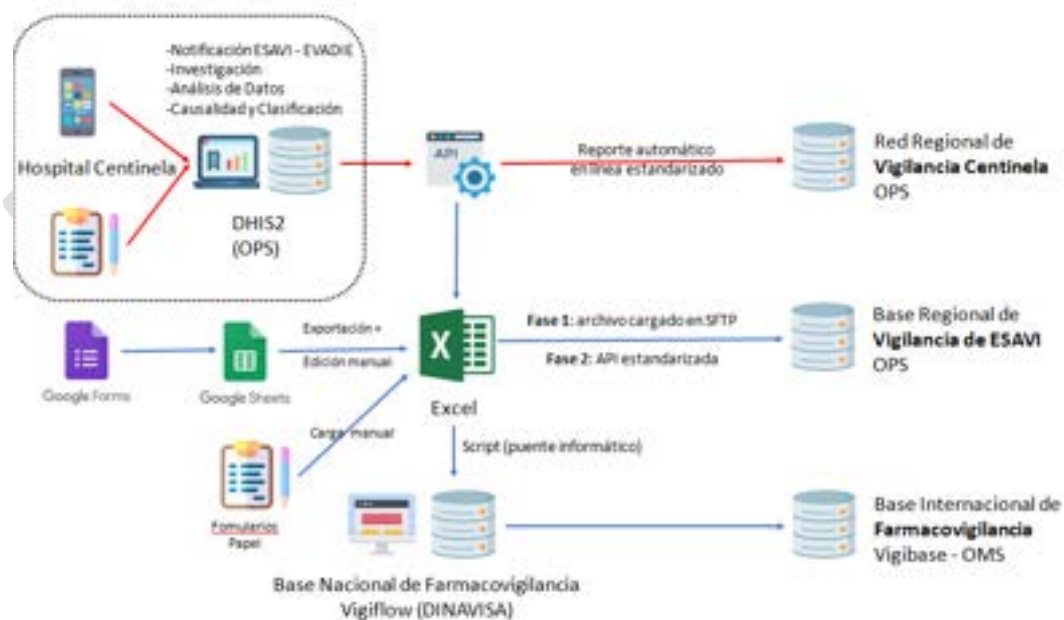
La vigilancia activa requiere la detección y reporte de los eventos adversos de importancia especial (EVADIE), además de los ESAVI, por parte de los hospitales centinela. Por ello se favorece la adopción de sistemas opensource como DHIS2 para la vigilancia y su reporte online utilizando estándares internacionales. Esto a fin de agilizar el registro primario y asegurar el envío oportuno de información sin necesidad de doble carga o transcripción, tanto a las autoridades nacionales como a la Red Regional de Vigilancia Centinela de ESAVI de OPS.

La plataforma DHIS2 cuenta con capacidad para gestionar el almacenamiento de datos, funciones de visualización y la posibilidad de que los usuarios finales puedan realizar análisis de datos en tiempo real.

Los datos de la búsqueda activa se registraran de forma primaria en el hospital centinela utilizando DHIS2 (OPS), acorde a la etapa 1 del plan piloto propuesto por la OPS (**Figura 2**) y podrán ser transferidos automáticamente hacia dos destinos mediante puentes informáticos estandarizados:

- 1) Al nivel nacional, conectando con la plataforma de vigilancia de ESAVI utilizada por el Ministerio de Salud.
- 2) Al nivel regional de la OPS, conectando con la base de datos de la red regional de vigilancia centinela.

Figura 2 .FLUJOGRAMA DE TRANSFERENCIA DE DATOS



ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos de los Hospitales Centinelas, lo realizará el nivel nacional según, persona, tiempo y lugar.

1- A nivel persona: se analizará las frecuencias absolutas y relativas según sexo, edad y otras características bio-sociodemográficas según disponibilidad. Para el cálculo de las frecuencias relativas, el numerador será el número de ESAVI y el denominador será el número de hospitalizaciones, consultas externas o atenciones de emergencia según corresponda.

2- A nivel tiempo, se analizará la frecuencia acumulada semanalmente según semana epidemiológica.

3- A nivel lugar, se analizarán las frecuencias absolutas y relativas según disponibilidad del dato del área de cobertura geográfica del Hospital Centinela.

La metodología de análisis se realizará de forma diferenciada para cada una de las etapas, las mismas se detallan en el **Anexo 6**.

Para la organización del análisis de datos se debe proceder a:

1- Realizar la revisión de calidad de los datos ingresados datos en la base

2- Consolidar los datos de la vigilancia semanalmente para permitir calcular y realizar el análisis de los indicadores detallados en la **Tabla 3**.

Si no se cumplen los indicadores que se observan en la siguiente tabla, se debe realizar la revisión de los procesos para la identificación de problemas y toma de medidas correctivas oportunamente.

Tabla 3. Indicadores para el monitoreo de la vigilancia centinela de ESAVI

INDICADOR	CÁLCULO	COMENTARIOS
% de Notificación oportuna de ESAVI	$= (\text{Número de fichas de notificación de ESAVI al nivel nacional superior a } \leq 7 \text{ días después de la detección del ESAVI} / \text{total de ESAVI detectados}) \times 100$	Se espera $\geq 80\%$ de ellos
% de investigación oportuna de ESAVI grave	$= (\text{Número de ESAVI graves investigados en } \leq 48 \text{ horas después de la notificación} / \text{número de ESAVI graves detectados}) \times 100$	Se espera $\geq 80\%$ de ellos
% de los casos de ESAVI con diagnósticos oportunos	$= (\text{Número de fichas de notificación de ESAVI con diagnósticos concluidos en 7 días desde la detección del ESAVI} / \text{total de fichas de ESAVI de notificación}) \times 100$	Se espera $\geq 80\%$ de ellos

% de fichas de notificación completas	= (Número de fichas de notificación de ESAVI completas/ total de fichas de notificación) x 100	Se espera ≥80% de ellos
% de fichas de investigación completas al inicio del análisis de causalidad	= (Número de fichas de investigación de ESAVI completas al inicio del análisis de causalidad/ total de fichas de investigación iniciadas) x 100	Se espera ≥80% de ellos

ANALISIS DE CAUSALIDAD

El análisis de causalidad y clasificación final del ESAVI estará a cargo del Comité Nacional de ESAVIs (CONAES), en base a la evidencia entregada por el PNEI/PAI luego de la recolección de la información necesaria, incluyendo la ficha de investigación de ESAVI, completa, incluyendo un “diagnóstico válido”, detalles de la vacuna administrada, información sobre la medicación que se toma en el momento de la vacunación o antes de la aparición del ESAVI y las pruebas complementarias realizadas.

La clasificación de los ESAVI a partir de la evaluación de causalidad se detalla en el **Anexo 7**.

El Comité Nacional de ESAVIs podrá realizar adecuadamente un análisis de causalidad y la clasificación final de un ESAVI solamente luego de haber recibido la información completa en las fichas de notificación e investigación, con todos los resultados de las pruebas realizadas y tratamiento administrado, recolectados y evaluados por el PNEI/PAI previamente.

GESTION DE DATOS

Cada hospital centinela cuenta con una sala de situación para monitorear la vigilancia de EVADIE y ESAVI en un espacio físico designado para tal efecto, a fin de mantener reuniones periódicas entre todos los actores involucrados para la gestión de datos generados por la vigilancia centinela.

Los datos recolectados mediante la aplicación de las fichas de notificación y de investigación de ESAVI serán almacenados en una base de datos creada por la OPS con tal fin, que contiene mecanismos de validación interna (built-in). Incluye validación de rangos, de consistencia y completitud en el ingreso de los datos. Esta base de datos será instalada en la computadora que será donada por la OPS, junto con otros equipos y materiales útiles para facilitar la captura, consolidación y análisis de datos dentro del hospital.

El sistema de información contiene mecanismos de seguridad informática y de integridad de los datos que garantiza su confidencialidad. Los datos que permitan la identificación de la persona serán de

acceso según privilegios otorgados localmente. La transferencia de datos desde el hospital hasta el nivel nacional y regional debe ser monitoreada por el equipo de vigilancia de ESAVI en consonancia con el flujo de la vigilancia pasiva de ESAVI. En la base de datos del hospital centinela se debe asegurar que los ESAVI y EVADIE capturados en el hospital tengan un código que permita identificar que los datos proceden de la vigilancia Centinela de OPS.

El equipo de vigilancia del hospital deberá reunirse semanalmente, para hacer el análisis de datos generados por los EVADIE/ESAVI captados, así como el monitoreo de indicadores específicos. Las mismas permitirán:

- Discutir las debilidades, progresos y acciones de mejora continua de la vigilancia.
- Esclarecer las dudas existentes en la gestión de los datos.
- Evaluar la calidad de los datos y proponer modificaciones que ayuden a minimizar los errores o inconsistencias de los datos ingresados.
- Proponer los ajustes necesarios al sistema de gestión de datos.
- Elaborar el informe mensual, entrega oportuna y posterior difusión.

De ser necesarias, programar acciones correctivas y de mejoramiento para fortalecer la gestión integral de la vigilancia.

GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO

Se capacitará e implementará actividades de gestión del conocimiento, a todo el personal de salud que participa en la vigilancia centinela, a modo de promover el compromiso, la actitud participativa y el logro de los objetivos y metas. La formación de recursos humanos en análisis estadísticos de datos permitirá diseñar, conducir, analizar y diseminar los resultados de estudios que puedan anidarse dentro de la vigilancia centinela, así como estudios de evaluación de factores de riesgo.

Antes de seleccionar una herramienta y definir un proceso se debe visualizar y articular los objetivos finales. Facilitar el acceso al conocimiento mediante la utilización de la tecnología adecuada, como intranets, redes sociales, bases de datos, bases documentales, boletines informativos, crear espacios físicos o virtuales ayudará a socializar resultados de la vigilancia en diferentes instancias del hospital, reuniones clínicas y de enfermería, reuniones de laboratorio, inmunizaciones, entre otros, para dar mayor relevancia y utilidad a la información generada por esta vigilancia y contribuirá a la toma de decisiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Covid-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/10665338400> Consultado en 01/02/2021
2. Brighton Collaboration. Tomado de <https://brightoncollaboration.us/covid-19/> Consultado en 02/06/2021
3. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la implementación del Sistema Regional de Vigilancia de ESAVI y EVADIE en el contexto de la COVID-19. Tomado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53298> Consultado en 01/06/2021
4. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años. Guía práctica. Segunda edición (2020). Tomado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51883> Consultado en 01/02/2021
5. World Health Organization. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Tomado de https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_surveillance/en/ Consultado en 01/02/2021
6. Organización Panamericana de la Salud. Manual para la Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en la Región de las Américas. Mayo 2021, Versión 7, aún no publicado.
7. World Health Organization. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual Module: Safety data management systems in countries using COVID-19 vaccines. Tomado de https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Data_management_systems.pdf?ua=1 Consultado en 02/02/2021
8. Brighton Collaboration. Safety Platform for Emergency Vaccines. D2.3 Priority List of Adverse Events of Special. Tomado de https://brightoncollaboration.us/wpcontent/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID19_20200525_public.pdf Consultado en 01/02/2021
9. Brighton Collaboration. Definiciones de caso de EVADIE. Tomado de <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/> Consultado en 05/07/2021
10. Organización Panamericana de la Salud. Consultation Document for Case Definitions Adverse Events of Special Interest and Adverse Events Following Immunization during COVID-19 Vaccine Introduction. Tomado de <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/60a7ea99e3d2dda4b7a790f38.pdf>
11. Diccionario de términos médicos. Tomado de <https://www.medical-dictionary.thefreedictionary.com> Consultado en 05/07/2021
12. Acute aseptic arthritis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Woerner A, Pourmalek F, Panozzo C, Pileggi G, Hudson M, Caric A, Abraham S, Varricchio F, Velasco C, Oleske J, Bauwens J, Bonhoeffer J, for the Brighton Collaboration Acute Aseptic Arthritis Working Group. Vaccine 2019 (37): 384–391 Tomado de <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.087> Consultado en 05/07/2021
13. Brighton Collaboration. Actualización de la definición de caso de miocarditis. Tomado de <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/> Consultado en 05/07/2021
14. Perniosis-like skin lesions during the COVID-19 epidemic. Serranoa JM, Monferrer JC, MatovelleOchoac C y García-Gil MF. AnPediatric. 2020; June 2020, 92 (6): 378-380. Tomado de <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.018>
15. World Health Organization. ICD 10 version 2019. Tomado de <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

16. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19). Tomado de <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-22-julio-2021>

BORRADOR

Anexo 1- Funciones de los integrantes del equipo de vigilancia en los distintos niveles

La organización de la vigilancia se ha estructurado en tres niveles de gestión. Y cuenta con el siguiente recurso humano:

- **Nivel Local:** un epidemiólogo coordinador de la Vigilancia Hospitalar, un responsable de laboratorio del Hospital, un responsable del área clínica y un responsable de enfermería, conformando la Unidad Epidemiológica Hospitalar.
- **Nivel Regional:** representado por la Unidad Epidemiológica Regional.
- **Nivel Nacional:** representado por el departamento de vigilancia del PNEI/PAI

Las funciones de estos equipos son las siguientes:

Unidad epidemiológica Hospitalar:

1. Asegurar la captación de los casos en la consulta ambulatoria y en las salas de internación.
2. Verificar la obtención, registro oportuno y completo de datos de los casos captados.
3. Llenar las fichas de notificación asegurando la completitud de las mismas
4. Asegurar la obtención adecuada y oportuna de las muestras de laboratorio y pruebas complementarias requeridas (imágenes y demás órdenes médicas).
5. Obtener datos referentes a la vacunación.
6. Dar seguimiento a los casos captados hasta el egreso.
7. Participar de las actividades de capacitación, dirigida a los equipos del hospital que hacen parte de la vigilancia centinela.
8. Participar del análisis y la gestión de la calidad de los datos y en la elaboración del informe periódico.
9. Retroalimentar el sistema.
10. Enviar la base de datos actualizada diariamente a esavicovid.py@gmail.com con copia al correo electrónico de la Unidad Epidemiológica Regional correspondiente.
11. Informar a los coordinadores regional y nacional cualquier situación anormal.

Nivel Regional

1. Monitorear y supervisar las actividades de los hospitales centinelas seleccionados.
2. Realizar el análisis semanal del consolidado de su Región.
3. Informar al sistema nacional cualquier situación anormal detectada.

Nivel Nacional

1. Coordinar el proceso de vigilancia y gestionar ante las instancias correspondientes los recursos necesarios para su funcionamiento.
2. Promover las actividades de capacitación o sensibilización requeridas para los equipos operativos a nivel de los hospitales.
3. Monitorear el desarrollo de las actividades en los hospitales centinelas, identificando eventuales problemas y apoyando en la búsqueda de soluciones.

4. Consolidar y analizar los datos obtenidos de los hospitales centinelas, para asegurar su integridad, confiabilidad y calidad.
5. Fortalecer las capacidades técnicas de recursos humanos de los hospitales centinelas en caso de ser necesario.
6. Convocar al Comité Nacional de ESAVIs para la evaluación de causalidad y la clasificación final de los casos.
7. Elaborar el informe nacional y difundir en las diversas áreas del Ministerio de Salud.
8. Retroalimentar a todo el sistema de vigilancia con los resultados de los análisis y emitir las propuestas para la mejora, en caso que se requiera.
9. Compartir la información con la red regional de vigilancia de ESAVI/EVADIE de la OPS.

BORRADOR

Anexo2. Descripción de los EVADIE

La OMS, basada en la lista elaborada por Brighton Collaboration, ha seleccionado algunos eventos de especial interés (EVADIE por la sigla en español) a ser vigilados de manera activa, post introducción de la vacuna contra la COVID-19 (08). La selección de esos EVADIE fue basada en los siguientes criterios:

1. Evento que ha sido identificado en pacientes diagnosticados con la COVID-19;
2. Evento tiene asociación teórica o comprobada con alguna vacuna;
3. Evento tiene asociación teórica o comprobada con alguna plataforma de vacuna.

Esos EVADIE pueden ser agrupados según los siguientes sistemas acometidos:

1. **Cardiovascular:** enfermedad cardiovascular aguda
2. **Dermatológico:** eritema multiforme, lesión tipo perniosis, vasculitis cutánea de único órgano
3. **Endocrinológico:** tiroiditis subaguda
4. **Gastrointestinal:** lesión hepática aguda; pancreatitis aguda
5. **Hematológico:** desorden de coagulación (tromboembolismo); trombocitopenia; trombocitopenia con trombosis
6. **Inmunológico:** anafilaxia, artritis séptica aguda, narcolepsia, síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adultos, parálisis periférica de nervio facial
7. **Neurológico:** exacerbación de enfermedad asociada a la vacuna, anosmia y ageusia, convulsión generalizada, encefalomiелitis diseminada aguda, meningitis séptica, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barré
8. **Renal:** lesión renal aguda, rabdomiólisis
9. **Respiratorio:** síndrome del distrés respiratorio agudo

Debido a las comorbilidades subyacentes reales y potenciales en un gran número de vacunas, será difícil diferenciar los eventos coincidentes verdaderos de las reacciones o interacciones relacionadas con los productos vacunales COVID-19. Desafíos similares ocurrirán en individuos sanos sin comorbilidades, especialmente cuando se espera una mayor frecuencia basada en la edad, el género, la ubicación geográfica o el origen étnico. Conocer frecuencia basada en la población asistida en un hospital de los EVADIE ayudará a anticipar y responder a tales eventos con el fin de identificar aquellos que son coincidentes y los relacionados con los productos de la vacuna.

En la siguiente tabla están presentados los EVADIE seleccionados y los respectivos códigos del CIE-10. Esos EVADIE están divididos en tres grupos: 1) EVADIE que han sido vistos con la COVID-19; 2) EVADIE que tienen una asociación probada o teórica con la inmunización en general y 3) EVADIE que tienen una asociación probada o teórica con plataformas de vacunas específicas.

Tabla2-EventosAdversosdeEspecialInterésy códigosCIE10

No.	EventosAdversosdeEspecialInterés(EVADIE)	CIE-10
EVADIEquehansidovistosconlaCOVID-19		
1	Anosmia y ageusia	R43.0;R43.8
2	Desórdenesdecoagulación(Tromboembolismovenoso; Tromboembolismopulmonar,Accidentecerebrovascular,Isquemiadelasextremidades,Enfermedadhemorrágica)	D69.0; D69.2; D69.9; G08; I26;I51.3;I60;I61;I62;I63;I64;I65;I66; I74; I80; I81; I82.2; M31.1;N28.0
3	Enfermedad cardiovascular aguda(incluye: miocarditis /pericarditis, microangiopatía, insuficiencia cardíaca, estrés miocardiopatía,arritmia, enfermedad de las arterias coronarias)	I20; I21; I22; I23; I24; I25.6, I30,I30.1; I30.8; I30.9; I32.1; I33; I34;I35;I36;I37;I38;I39;I40.1;I40.8;I40.9, I42.7; I42.9, I47; I48; I49;I50.0,I50.1;I50.9,I51
4	Eritema multiforme	L51
5	Lesión hepática aguda	K72.0;K72.9
6	Lesión renal aguda	N17;N19
7	Lesión tipo perniosis	No disponible
8	Pancreatitis aguda	K85.0,K85.8,K85.9
9	Rabdomiólisis	M62.9
10	Vasculitis cutánea de único órgano	L95
11	Síndrome de distrés respiratorio agudo	J80;U04
12	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños	R65.0;R65.1;R65.2;R65.3;R65.9;U10
13	Tiroiditis subaguda	E06.1,E06.3;E06.9
EVADIEquetienenunaasociaciónprobadaoteóricaconlainmunizaciónengeneral		
14	Anafilaxis	T88.6
15	Convulsión generalizada	R56.0;R56.8
16	Encefalomiелitis diseminada aguda(ADEM)	G04.0

17	Meningoencefalitis y mielitis (incluye mielitis transversa)	G04; G04.0; G04.9; A86; A89G37.3
18	Narcolepsia	G47.1;G47.4
19	Síndrome de Guillain Barré(GBS)	G61.0
20	Trombocitopenia	D69.3;D69.5;D69.6
21	Trombocitopenia con trombosis	D69.0; D69.2; D69.3; D69.5; D69.6;D69.9;G08;I26;I51.3;I60;I61; I62; I63; I64; I65; I66; I74; I80; I81;I82.2;M31.1;N28.0
EVADIE que tienen una asociación probada o teórica con la inmunización en general		
22	Artritis aseptica aguda	M13; M13.0; M13.1; M13.8;M13.9
23	Enfermedad Potenciada/Intensificada Asociada a la Vacuna	No disponible
24	Meningitis aséptica	G03;G03.0;G03.9
25	Parálisis idiopática del nervio facial periférico(de Bell)	G51.0

Fuente: Tomado de <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/COVID-19-updated-AESI-list.pdf>

No todos estos eventos, de manera aislada, van a ser detectados en el hospital. Por ejemplo, anosmia, ageusia, lesión tipo perniosis, entre otros. Sin embargo, pueden ser captados en consulta externa o emergencias del hospital, si acaso el hospital brinda esos servicios o pueden presentarse asociados a eventos que ameritan hospitalización, como tromboembolismo, meningoencefalitis, Síndrome de Guillain Barré (GBS) entre otros.

Brighton Collaboration (BC) ha desarrollado definiciones de casos para la mayoría de los EVADIE. Usualmente son clasificados en más de un nivel de certeza diagnóstica. Para detalles sobre los criterios para diagnóstico final de cada uno de esos EVADIE, sírvase consultar las siguientes referencias, de número 9 y 10:

<https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>
<https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/60a7ea99e3d2dda4b7a790f38.pdf>

A continuación, se describen los 25 EVADIE:

1. AGEUSIA: alteración o pérdida del sentido del gusto. También puede presentarse como parageusia que es la perversión del sentido del gusto con percepción en general desagradable y la disgeusia, que conduce a una percepción distinta de los sabores. Para verificar si el paciente tiene ageusia, una escala que va desde 0, que se refiere a la ausencia de sabor, a 4, que se refiere a la pérdida total de sabor, puede ser útil en la evaluación. (10, 11) ANOSMIA: desaparición total de la función del olfato con dos causas para el evento: 1) conductivo y/o traumático y 2) neurosensorial. (10, 11)

2. ANAFILAXIS: En la definición de caso de BC, hay tres niveles de certeza diagnóstica. La anafilaxis es definida como siendo un síndrome clínico caracterizado por la aparición repentina y rápida progresión de signos y síntomas e implica múltiples (≥ 2) sistemas de órganos. Para el nivel 1 de certeza diagnóstica es necesario:

- ≥ 1 criterio mayor dermatológico (urticaria o eritema generalizados; angioedema localizado o generalizado; prurito generalizado con erupción cutánea) y
- ≥ 1 criterio mayor cardiovascular (hipotensión mensurada; diagnóstico clínico de choque no compensado, indicado por la combinación de al menos tres de los siguientes: taquicardia; tiempo de llenado capilar >3 s; reducción del pulso central; disminución del nivel de conciencia o pérdida de la conciencia) o

≥ 1 criterio mayor respiratorio (sibilancias bilaterales -broncoespasmo-, estridor, edema de las vías respiratorias superiores -labio, lengua, garganta, úvula o laringe-, dificultad respiratoria demostrada por dos o más de los siguientes signos: taquipnea, aumento del uso de músculos respiratorios accesorios (esternocleidomastoideo, intercostales, etc.), recesión, cianosis, gruñidos). (9, 10)

3. ARTRITIS ASÉPTICA AGUDA: La artritis aséptica aguda (AAA) se define comúnmente como síndrome clínico caracterizado por el inicio agudo de signos y de síntomas de la inflamación, de aumento del recuento de leucocitos en líquido sinovial y de la ausencia de un organismo causativo identificable. Es una manifestación clínica de varias condiciones inflamatorias diferentes que afectan directamente a la membrana sinovial de un espacio articular. Los principales síntomas de la artritis son dolor y rigidez de las articulaciones.

Según BC, uno o más de los siguientes signos clínicos y síntomas debe estar presente: edema articular o periarticular, derrame articular, eritema articular o periarticular, aumento del calor palpable sobre el contorno capsular de la articulación, rango restringido de movimiento; duración de menos de 6 semanas hasta la resolución completa de los síntomas; ausencia de trauma articular reciente Y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram, cultivo de rutina y / o PCR. (10, 12)

4. CONVULSIÓN GENERALIZADA es la aparición súbita de actividad eléctrica anormal en el cerebro, es decir, un episodio de hiperactividad neuronal resultando en contracciones musculares repentinas e involuntarias. También puede manifestarse como alteraciones sensoriales, disfunción autónoma y anomalías conductuales, y deterioro o pérdida de la conciencia. Las convulsiones se dividen en tónicas, en las que existe contractura muscular mantenida, y las tónico-clónicas, en las que existen períodos alternantes de contracciones y relajación. La convulsión también puede ser focal o generalizada. (9, 10)

5. DESORDENES DE COAGULACIÓN son alteraciones en el equilibrio hemostático. Pueden ser procoagulantes o anticoagulantes. En el primer caso, conducen a trombosis, embolias, accidente cerebrovascular isquémico, entre otros. En el segundo caso, derivan en hemorragias.

Se tratan de múltiples grupos de enfermedades bajo el nombre general de trastorno de coagulación:

- Tromboembolismo venoso (TEV) - trombosis venosa profunda (TVP) se refiere a la formación de un coágulo de sangre en una de las venas grandes del cuerpo.
- Tromboembolismo pulmonar (TP) - es definido como la oclusión de arterias pulmonares ocasionada por uno o más émbolos; que se origina con mayor frecuencia, de una trombosis venosa profunda de miembros inferiores o pelvis.
- Accidente cerebrovascular: se define como la aparición aguda de hallazgos neurológicos focales producto de la interrupción localizada y repentina del flujo sanguíneo cerebral. Pueden ser isquémicos (más frecuentes) o hemorrágicos, en función de que el evento sea resultado de una tromboembolia o de una ruptura vascular, respectivamente.
- Isquemia de las extremidades: se define como una disminución rápida o repentina de la perfusión de las extremidades.
- Enfermedad hemorrágica: Comprende un conjunto de entidades (congénitas o adquiridas) que llevan a un desequilibrio hemostático. La sangre es hipo coagulable, lo que resulta en sangrado de variable intensidad y frecuencia, en función de la enfermedad de base.

La definición del caso de la colaboración de Brighton para la trombosis todavía se está sometiendo a una revisión final. Actualmente, para cumplir la definición con certeza de nivel uno, los criterios requieren la confirmación por resultados de imágenes, de la siguiente manera dependiendo de la ubicación de la lesión:

- Ultrasonido – Doppler
- Tomografía computarizada (tomografía computarizada): contraste/angiografía
- Venografía por resonancia magnética (RM) o arteriografía (MRA)
- Ecocardiograma
- Perfusión por escaneo V/Q³
- Angiografía convencional/Angiografía de sustrato digital, o
- Procedimiento que confirma la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía), o
- Patología consistente con trombosis/tromboembolismo incluyendo biopsia o autopsia.

Cualquiera de las pruebas enumeradas se puede utilizar según disponibilidad. El diagnóstico debe ser basado en la interpretación radiológica de un experto.

Los resultados anormales del estudio de coagulación de laboratorio no son necesarios para la confirmación, ya que pueden ser normales en presencia de eventos trombóticos/tromboembólicos. Cuando están presentes, pueden apoyar el diagnóstico, incluyendo:

- D-dímero elevado por encima del límite superior de lo normal para la edad
- PT acortado, PTT– por debajo del límite más bajo de la normalidad para la edad. (9, 10)

6. ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM): La encefalomyelitis aguda diseminada (ADEM) es una enfermedad desmielinizante aguda, con predominio en infancia y adultos jóvenes. En la mayoría de los casos aparece tras una infección viral o bacteriana o vacunación previas. Los síntomas de presentación clínica son muy variables e inespecíficos, e incluyen déficits focales, neuritis óptica, convulsiones, afección medular y alteración variable de la conciencia o el estado mental. La principal herramienta diagnóstica es la resonancia magnética (RM) cráneo medular, en la que pueden observarse múltiples lesiones que afectan principalmente a la sustancia blanca, que se encuentran

todas en el mismo estadio evolutivo y tienden a la resolución. La confirmación en un plazo de 6 meses de la involución de las lesiones, así como la ausencia de nuevas lesiones, apoya finalmente, el diagnóstico de ADEM. Según la definición de caso de Brighton Collaboration, para el nivel 1 de certeza diagnóstica es necesario demostrar áreas difusas o multifocales de desmielinización por histopatología. (9, 10)

7. ENFERMEDAD POTENCIADA/INTENSIFICADA ASOCIADA CON LA VACUNACIÓN: Según Brighton Collaboration, son manifestaciones clínicas modificadas y/o agravadas que se producen después de la infección por el patógeno salvaje en un individuo que ha recibido una vacuna contra el mismo patógeno para prevenir la infección.

NIVEL 1 de Certeza Diagnóstica (Caso Definitivo) El grupo de trabajo considera que un Caso Definitivo ENFERMEDAD POTENCIADA/INTENSIFICADA ASOCIADA CON LA VACUNACIÓN no puede ser determinado con el conocimiento actual de los mecanismos de patogénesis de esta.

NIVEL 2 de certeza diagnóstica (probable) Justificación para el nivel 2: La determinación se basa en una infección confirmada, con estados serológicos previos, criterios clínicos y epidemiológicos conocidos (2A, mayor nivel de certeza) o no conocidos previamente (2B, menor certeza) e histopatología disponible NIVEL 3 de Certeza diagnóstica (posible) Justificación para el nivel 3: La determinación se basa en criterios de estado serológicos previos, criterios clínicos y epidemiológicos conocidos (3A mayor nivel de certeza) o desconocidos (3B menor nivel de certeza), pero sin hallazgos histopatológicos. (9, 10)

8. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR AGUDA es la lesión cardíaca aguda que incluye:

- Microangiopatía: La microangiopatía cardíaca conduce a disfunción microvascular que puede manifestarse en diferentes escenarios clínicos.
- Insuficiencia cardíaca: Es un síndrome de disfunción ventricular, caracterizado por síntomas y signos relativamente típicos en función de las cavidades afectadas (ventrículo izquierdo, derecho o biventricular), la evolución del cuadro (agudo o crónico) y la magnitud de la afectación inicial del ventrículo izquierdo y/o derecho.
- Miocardiopatía por estrés o síndrome de Takotsubo: se trata de una disfunción aguda del ventrículo izquierdo, a menudo reversible, en ausencia de obstrucción coronaria en la angiografía. Clínicamente se presenta con dolor precordial isquémico, de inicio súbito, disnea, palpitaciones, cambios electrocardiográficos, elevación de biomarcadores cardíacos.
- La enfermedad arterial coronaria o enfermedad cardíaca isquémica describe un conjunto de signos y síntomas clínicos debido a un suministro inadecuado de sangre al miocardio. Este proceso patológico se caracteriza por la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias epicardiales, ya sean obstructivas o no obstructivas.
- Arritmia es una alteración del ritmo cardíaco, producto de una anomalía en la formación y/o conducción del impulso eléctrico.
- Miocarditis: Enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, diagnosticada por criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos. Según la definición de caso de Brighton Collaboration, para el nivel 1 de certeza diagnóstica es necesario que:

VQ³ escaneo o gammagrafía es una exploración de medicina nuclear que utiliza material radiactivo (radiofármaco) para examinar el flujo de aire (ventilación=V) y el flujo sanguíneo (perfusión=Q) en los pulmones. El objetivo de las exploraciones buscar evidencia de cualquier embolia pulmonar.

- el examen histopatológico del tejido miocárdico (autopsia o biopsia endomiocárdica) muestre inflamación miocárdica O
 - presentar los biomarcadores miocárdicos elevados (al menos 1 de los hallazgos a continuación)
 - Troponina T Troponina I y
 - estudio de imagen anormal: estudio de resonancia magnética cardíaca anormal (al menos 1 de los hallazgos a continuación): Edema en el estudio ponderado T2, típicamente irregular en la naturaleza; Mejora tardía del gadolinio en el estudio ponderado T1 con un aumento del cociente entre el miocardio y el músculo esquelético que normalmente implica al menos una distribución regional no isquémica con recuperación (lesión de miocitos) O un ecocardiograma anormal (al menos 1 de los hallazgos a continuación): nuevas anomalías de la función ventricular izquierda o derecha focales o difusas (por ejemplo, disminución de la fracción de eyección), anomalías segmentarias del movimiento de la pared, depresión/anormalidad de la función sistólica o diastólica global, dilatación ventricular, cambio en la espesura de la pared, trombos intracavitarios.
- Pericarditis: es la inflamación del pericardio de diversos orígenes, como infección, neoplasias, proceso autoinmune, lesiones o drogas inducidas. (9, 10,13)

9. ENFERMEDAD RENAL AGUDA es un grupo heterogéneo de condiciones caracterizado por una disminución repentina de la tasa de filtración glomerular (GFR) seguido de un aumento en la concentración de creatinina sérica u oliguria. Se caracteriza por el aumento de la creatinina sérica de 0,3mg/dl dentro de 48 horas; aumento de la creatinina sérica a $\geq 1,5$ veces el valor basal, conocido o presunto en los siete días anteriores, o volumen de orina $< 0,5$ ml/kg/hora/ durante seis horas. No es una entidad única. Ocurre en el contexto de enfermedades agudas o crónicas.

Otros síntomas pueden ocurrir después de complicaciones importantes de insuficiencia renal como agotamiento de volumen/sobrecarga:

- hinchazón o retención de líquido (en pulmones, tobillos, estómago);
- dificultad para respirar, presión arterial alta;
- deshidratación que conduce a mareos o aturdimiento;
- shock hemorrágico;
- pérdida de peso;
- hipotensión ortostática;
- taquicardia postural;
- trastornos electrolíticos, por ejemplo, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia e hipernatremia, hipo/hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia;
- arritmias cardíacas;
- fatiga, letargo;
- convulsiones, convulsiones;
- náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, calambres abdominales;
- confusión, dolores de cabeza;
- calambres musculares, debilidad muscular, formigamiento;
- complicaciones urémicas: encefalopatía, pericarditis, pleuritis, sangrado debido a la disfunción plaquetaria. (9)

10. ERITEMA MÚLTIFORME (EM) es una enfermedad aguda, autolimitada, que se asocia típicamente a reacciones de hipersensibilidad a los virus, bacterias, así como a medicamentos. Es

caracterizado por las lesiones eritema-bulosas de diversos tipos con la localización acral predominante y se puede subdividir en formas cutáneas aisladas y combinadas mucocutáneas. La lesión clásica es anular, con un centro de color violáceo y un halo rosado separados por un anillo pálido (lesión en diana o en iris). De distribución simétrica y centrípeta, a veces se extiende a tronco. Se puede subdividir en formas cutáneas aisladas y combinadas mucocutáneas. Su diagnóstico es clínico. El EM se ha subdividido en el EM menor (implicación del sitio de la mucosa ≤ 1) y el EM mayor (implicación de ≥ 2 sitios de la mucosa). El eritema multiforme sólo se incluyó en su forma principal llamada eritema multiforme mayor. (9)

11. LESIÓN HEPÁTICA AGUDA: La Asociación Europea para el Estudio del Hígado define la insuficiencia hepática aguda (IHA) como síndrome altamente específico y raro, caracterizado por una anomalía aguda de los análisis hepáticos en sangre en un individuo sin enfermedad hepática crónica subyacente. El proceso de la enfermedad se asocia con el desarrollo de una coagulopatía de etiología hepática, y puede llevar a alteración de la conciencia clínicamente aparente relacionado con el desarrollo de encefalopatía hepática. La condición de los pacientes que desarrollan coagulopatía, pero no tienen ninguna alteración en su nivel de conciencia se define como lesión hepática aguda. El curso clínico se inicia con una lesión hepática aguda severa. Esto es caracterizado por una elevación de dos a tres veces de las aminotransferasas (marcador del daño hepático) asociadas a la función hepática perjudicada, tal como ictericia o coagulopatía en un paciente sin enfermedad crónica anterior. Las alteraciones a la coagulación requeridas para definir la lesión hepática aguda están determinadas por una prolongación de la Razón Normalizada Internacional (INR), generalmente $>1,5$ o una prolongación del tiempo de protrombina (PT). La lesión hepática aguda grave define un síndrome caracterizado por marcadores de daño hepático (transaminasas séricas elevadas) y deterioro de la función hepática (ictericia e INR $>1,5$) que generalmente precede a la encefalopatía clínica. (9)

12. LESIÓN TIPO PERNIOSIS también conocida como perniosis o pernio, es una condición de la piel que se manifiesta como eritematosa a máculas violáceas, pápulas, placas o nódulos en sitios de exposición al frío y ambientes húmedos (perniosis idiopática). Los sitios más comunes para la implicación son los dedos de la mano y los dedos de los pies, y es acompañado con frecuencia por una sensación de picar, de ardor, o de dolor. Se postula que el pernio resulta de una respuesta vascular anormal a la exposición fría. La vasoconstricción inducida fría del vasoespasmo dando por resultado la hipoxemia que estimula una respuesta inflamatoria es mecanismo potencial para la formación de lesiones de la piel.

Durante la pandemia de COVID-19, los pacientes con pocos o ningún síntoma se presentaron con lesiones similares a la perniosis ubicadas en los dedos de los pies y los dedos de las manos. Estos pacientes no tenían ninguna enfermedad autoinmune subyacente (tal como lupus eritematoso), fenómeno de Raynaud o episodios anteriores de perniosis idiopáticos. Ha afectado principalmente a niños y adultos jóvenes y las lesiones tuvieron lugar más tarde durante la (sospecha) enfermedad COVID-19. Las lesiones tipo perniosis se manifiestan como lesiones edematosas rojo-violáceas múltiples con las pápulas y las máculas situadas en regiones acrales tales como dedos del pie, los pies (talón, planta del pie) y/o los dedos de las manos, asintomáticos o asociados a prurito y de dolor suave. Debido a la presentación similar con los perniosis, se refiere como lesiones pseudo perniosis o lesiones tipo perniosis. Las lesiones desaparecieron después de algunas semanas sin el tratamiento. (9, 14)

13. MENINGITIS ASEPTICA: Meningitis es la afección que involucra las meninges, las membranas que rodean el cerebro. Según Brighton Collaboration (BC), la meningitis aséptica se define

comúnmente como un síndrome caracterizado por la aparición aguda de signos y síntomas de inflamación meníngea, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y/o en el cultivo rutinario. La meningitis aséptica es frecuentemente causada por agentes virales, particularmente por enterovirus. La meningitis aséptica después de la inmunización generalmente es benigna y se resuelve sin secuelas. La definición de caso para nivel 1 de certeza diagnóstica, según BC, es:

- Evidencia clínica de meningitis aguda como fiebre, dolor de cabeza, vómitos, fontanela abultada, rigidez nuchal u otros signos de irritación meníngea, y
- Pleocitosis en LCR determinada como: o >5 leucocitos/mm³ (μ L) si el paciente tiene 2 meses de edad o más, >15 leucocitos/mm³ (μ L) en bebés menores de 2 meses Y
- Ausencia de cualquier microorganismo en la tinción de Gram de LCR, Y
- Cultivo bacteriano rutinario negativo de LCR en ausencia de tratamiento antibiótico antes de obtener la primera muestra de LCR. (9)

14. **MENINGOENCEFALITIS:** La encefalitis se define como inflamación del parénquima del cerebro. Cuando las meninges y el encéfalo están involucrados, la afección se denomina meningoencefalitis. La definición de caso de Brighton Collaboration para el nivel 1, estrictamente hablando, es un diagnóstico patológico, en el que la presencia de inflamación, edema y neuronofagia (muerte de células neuronales) se demuestra por histopatología. (9)

15. **NARCOLEPSIA** es un trastorno del sueño caracterizado principalmente por somnolencia diurna excesiva y cataplejía – episodios de debilidad muscular provocados por las emociones. La definición de caso de Brighton Collaboration para el nivel 1 es presencia de somnolencia diurna excesiva o cataplejía inequívoca y deficiencia de hipocretina-1 en LCR. La deficiencia de hipocretina es definida como una concentración <110 pg/ml en LCR crudo, no extractado, medido por el radioinmunoanálisis de Phoenix, Y realizado en un laboratorio de acuerdo con las directrices publicadas y utilizando la muestra de referencia de Stanford. (10)

16. **PANCREATITIS AGUDA** es una inflamación del páncreas con la activación de enzimas pancreáticas dentro del órgano, que clásicamente se presenta con mal estado general, dolor localizado en abdomen superior, severo y persistente, que puede irradiar a dorso, náuseas y vómitos. Puede o no haber fiebre. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, un aumento de tres veces en las enzimas pancreáticas y la evaluación por imágenes. (10)

17. **PARÁLISIS FACIAL PERIFÉRICA DE BELL:** Según Brighton Collaboration, la parálisis del nervio facial periférico se define como una debilidad de los músculos faciales inervados por el nervio craneal VII, que es completa (parálisis) o incompleta (paresia) y puede manifestarse unilateral o bilateralmente. El nivel 1 de certeza diagnóstica debe presentar una disminución aguda de la capacidad (parálisis o paresia) para arrugar la frente o para levantar las cejas en el lado afectado. (9)

18. **RABDOMIÓLISIS** es una causa bien conocida de insuficiencia renal y se asocia comúnmente con medicamentos, toxinas e infecciones. Es una complicación poco frecuente en las infecciones virales, siendo las asociaciones más comunes con la gripe A y B, el citomegalovirus, el adenovirus, el virus Coxsackie, el virus del Herpes y Epstein-Barr.

En la rabdomiólisis, hay destrucción de las células musculares esqueléticas, lo que resulta en la liberación de componentes celulares como electrolitos, mioglobina, y enzimas celulares, incluyendo creatina quinasa. Sus consecuencias pueden incluir coagulación intravascular diseminada potencialmente mortal, alteraciones electrolíticas y lesión renal aguda. (9)

19. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA): Según los criterios de la definición de Berlín mencionada por Brighton Collaboration (BC), SDRA consiste en síntomas respiratorios nuevos o que empeoran en el plazo de una semana después de un evento clínico incitante. La radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) muestra infiltrados bilaterales no completamente explicados por derrames, colapso pulmonar o lobar, o nódulos pulmonares; origen del edema: insuficiencia respiratoria no completamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Necesita una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente. El déficit en la oxigenación determina la gravedad del SDRA, de acuerdo con los siguientes parámetros: SDRA leve: $200\text{mmHG} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mmHG}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$); SDRA moderado: $100\text{mmHG} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHG}$ (con PEEP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$); SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$). La Definición de ARDS de Berlín tiene un uso generalizado a nivel mundial, y ha sido recomendada para su uso por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y muchas sociedades profesionales. (9, 10)

20. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS: también conocido como MIS-C, por sus siglas en inglés, es un síndrome que parece ser una complicación rara de COVID-19 en niños. El síndrome es como la enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta, una enfermedad febril infantil que implica la inflamación de los vasos sanguíneos que pueden resultar en aneurismas de las arterias coronarias. Los síntomas surgen de 1 a 6 semanas después de la infección con COVID-19 y pueden superponerse con una presentación respiratoria aguda de COVID-19. En el MIS-C pueden estar presentes síntomas comunes a la enfermedad de Kawasaki (EK) o al menos algunos de ellos. Además de estos síntomas, los niños pueden presentar evidencia de insuficiencia multiorgánica. La principal diferencia entre EK y MIS-C es que la EK clásica afecta típicamente a los niños pequeños menores de 5 años, mientras que el MIS-C afecta principalmente a los niños y adolescentes mayores. Los niños con MIS-C tienen una mediana de edad de 9 años, y es de 2,7 años para aquellos con EK. Los síntomas gastrointestinales a menudo son dominantes en niños con MIS-C, mientras que estos síntomas son menos prominentes en la EK clásica. Esto también se aplica a la disfunción miocárdica y el shock, que ocurre más comúnmente en MIS-C que en la EK clásica. (9)

21. SÍNDROME DE GUILLAN BARRÉ es una enfermedad probablemente de carácter autoinmune marcada por la pérdida de vaina de mielina y reflejos tendinosos. La debilidad muscular progresiva y ascendente es el síntoma principal. Es también conocido como poliradiculoneuropatía idiopática aguda o poliradiculopatía aguda inmunomediada. Se manifiesta en forma de inflamación aguda de estos nervios y a veces de las raíces nerviosas, y puede afectar a las personas de cualquier edad, especialmente las personas mayores. El proceso inflamatorio y desmielinizante interfiere en la conducción del estímulo nervioso a los músculos y, en parte, en la dirección opuesta, es decir, en la conducción de estímulos sensoriales al cerebro. En general, la enfermedad evoluciona rápidamente, alcanza el punto máximo de gravedad alrededor de la segunda o tercera semana y retrocede lentamente. Por lo tanto, pueden pasar meses antes de que el paciente se considere completamente curado de dicha enfermedad. En algunos casos, la enfermedad puede volverse crónica o recidivar. Según la definición de caso de Brighton Collaboration, para el nivel 1 de diagnóstico de certeza, es necesario:

- Debilidad bilateral y flácida de los miembros inferiores, Y
- Reflejos de tendón profundo disminuidos o ausentes en los miembros débiles, Y
- Patrón de enfermedad monofásica E
- Intervalo entre el inicio y el nadir de debilidad entre 12 h y 28 días Y

- Subsecuente meseta clínica Y
- Hallazgos electrofisiológicos consistentes con GBS, Y
- Disociación citoalbuminológica (es decir, elevación del nivel de proteína LCR por encima del valor normal de laboratorio Y recuento total de células blancas LCR <50 células/ μ l), Y
- Ausencia de un diagnóstico alternativo identificado de debilidad. (9)

22. TIROIDITIS SUBAGUDA (TS): Enfoque de definición de BC preliminar: Se caracteriza por una lesión inflamatoria, en general autolimitante, generalmente dolorosa de la glándula tiroides, muy probablemente de origen viral.

La TS comienza con un pródromo de mialgias generalizadas, faringitis, fiebre de bajo grado y fatiga. A continuación, los pacientes presentan fiebre y dolor severo en el cuello, hinchazón o ambos. Se produce predominantemente como una enfermedad post infecciosa con inicio varias semanas después del COVID- 19 agudo. (9, 10)

23. TROMBOCITOPENIA: TP es un recuento anormalmente bajo de plaquetas. Los mecanismos patógenos incluyen producción insuficiente, distribución anormal o destrucción excesiva de plaquetas. La destrucción excesiva puede ser causada por microangiopatía, anomalías plaquetarias hereditarias o mecanismos inmunológicos. Es la siguiente la definición de caso de colaboración de Brighton para el nivel 1 de certeza diagnóstica (TP confirmado):

- Recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^3/\text{mL}$ y,
- Confirmado por examen de frotis sanguíneos o la presencia de signos clínicos y síntomas de sangrado espontáneo. (9)

24. TROMBOSIS CON TROMBOCITOPENIA: Cualquier paciente que presente trombosis venosa o arterial aguda Y una reciente trombocitopenia (según lo confirmado tanto por las definiciones del caso de Brighton para trombocitopenia como por trombosis) y sin exposición conocida a la heparina. La definición de caso de Brighton Collaboration para trombocitopenia es bastante simple: un recuento de plaquetas de menos de $150 \times 10^3/\text{mL}$. Sólo hay un nivel de certeza.

La definición de caso de Brighton Collaboration para la trombosis todavía se está sometiendo a una revisión final. Actualmente, hay tres niveles de certeza y los criterios para cumplir la definición de certeza de nivel uno son los siguientes:

Resultados de imágenes, cirugía o hallazgos anatomopatológicos consistentes con trombosis/tromboembolismo. Los estudios por imágenes incluyen cualquiera de los siguientes, dependiendo de la ubicación de la lesión:

- Ultrasonido – Doppler
- Tomografía computarizada (tomografía computarizada) – contraste/angiografía
- Venografía por resonancia magnética (MRV) o arteriografía (MRA)
- Ecocardiograma
- Exploración perfusión V/Q (gammagrafía)
- Angiografía convencional/Angiografía de sustracción digital O
- Procedimiento que confirma la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía) O
- Patología consistente con trombosis/tromboembolismo incluyendo biopsia o autopsia.

La prueba de diagnóstico por imágenes más adecuada depende de la ubicación de la lesión. Cualquiera de las pruebas enumeradas se puede utilizar, según disponibilidad, basado en la interpretación de un radiólogo/experto.

Los resultados anormales del estudio de coagulación de laboratorio no son necesarios para la confirmación, ya que pueden ser normales en presencia de eventos tromboticos/tromboembolicos. Cuando están presentes, pueden apoyar el diagnóstico, incluyendo: D-dímero elevado por encima del límite superior de la normalidad para la edad, acortamiento del PT, PTT – por debajo del límite inferior normal para la edad. (9, 10)

25. VASCULITIS CUTÁNEA DE UN ÚNICO ÓRGANO: es un síndrome caracterizado por las características clínicas e histológicas de inflamación de los pequeños vasos de la piel sin la implicación de otros órganos. Según BC, para todos los niveles de certeza diagnóstica: Características clínicas: Pápulas hemorrágicas O lesiones similares a la urticaria O erupción purpúrica que afecta a la cara, orejas y extremidades Y edema y fiebre de bajo grado (solo para edema hemorrágico agudo en la infancia). Para el Nivel 1 de certeza diagnóstica es necesario:

- Histología - Las células inflamatorias perivasculares se infiltran dominadas por neutrófilos con núcleos fragmentados (leucocitoclasia) Y
- extravasación o hemorragia de eritrocitos en la dermis Y
- necrosis fibrinoide o degeneración de las vénulas post capilares cutáneas Y
- exclusión de otra implicación del sistema del órgano. (9, 10)

PROGRAMA NACIONAL DE ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES Y PAI
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN PARA EVENTOS ADVERSOS A LA INMUNIZACIÓN (ESAV) PARA COVID-19

Datos personales del Paciente				Datos del Notificador *				
Número de Cédula del Paciente: _____				Notificador * _____				
Nombres y Apellidos del Paciente: _____				Profesión * _____				
Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaaa): _____				Teléfono * _____				
Sexo <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Embarazada <input type="checkbox"/> Lactante <input type="checkbox"/>				Departamento _____				
Detos de Residencia				Distrito _____				
Departamento _____				Establecimiento _____				
Distrito/Ciudad _____				Fecha de captación del paciente _____				
Dirección _____				Fecha de notificación (dd/mm/aaaa) _____				
Teléfono _____								
Edad _____ años _____ meses								
Grupo de edad por años								
<input type="checkbox"/> 18 - 40 <input type="checkbox"/> 40 - 60 <input type="checkbox"/> > a 60								
Nombre del Establecimiento de Salud - Lugar de Vacunación _____								
Distrito _____				Región Sanitaria _____				
Vacuna				Disyunto				
Marca y Fabricante	Fecha de Vacunación	Hora de Vacunación	Dosis 1ra/2da	Número de Lote	Fecha de Vencimiento	Número de Lote	Fecha de Vencimiento	Fecha y Hora de reconstitución
Fecha de inicio del evento adverso _____								
<input type="checkbox"/> Dolor	<input type="checkbox"/> Fatiga	<input type="checkbox"/> Mialgia	<input type="checkbox"/> Convulsión					
<input type="checkbox"/> Calor	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Fiebre	<input type="checkbox"/> Apnea					
<input type="checkbox"/> Rubor	<input type="checkbox"/> Sudoración	<input type="checkbox"/> Rash	<input type="checkbox"/> Edema					
<input type="checkbox"/> Tumefacción	<input type="checkbox"/> Somnolencia	<input type="checkbox"/> Parálisis de Bell	<input type="checkbox"/> Hemiplejía					
<input type="checkbox"/> Necrosis	<input type="checkbox"/> Irritabilidad	<input type="checkbox"/> Hemiparesia	<input type="checkbox"/> Arritmia Cardíaca					
<input type="checkbox"/> Fiebre	<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Anafilaxia	<input type="checkbox"/> Alergia Leve					
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Otros (describir...)						
Descripción del evento adverso (signos y síntomas)								
El evento adverso es considerado <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> No grave (En caso de Grave marcar abajo)								
<input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Discapacidad <input type="checkbox"/> Amenaza de vida <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Anomalia congénita								
Evento médico importante (Especificar...)								
RESULTADOS								
En recuperación <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No Recuperado <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>								
Muerte <input type="checkbox"/> Fecha del deceso (dd/mm/aaaa) _____ Autopsia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>								
Historia médica (describir patologías de base, alergias, otros)								
Para completar en el primer nivel de decisión								
Necesita Investigación: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No				Fecha de Investigación (dd/mm/aaaa) _____				
Fecha de recepción de la notificación (dd/mm/aaaa) _____								

OPS - EN CASOS GRAVES COPIA DEL EXPEDIENTE CLÍNICO SE REMITIRÁN AL NIVEL CENTRAL (PAI) POSTERIOR AL ALTA O FALLECIMIENTO DEL PACIENTE

Anexo 4. Ficha de Notificación de Evento de Interés Especial (EVADIE)

T88.6 Shock anafiláctico debido al efecto adverso de un medicamento correcto o medicación administrado adecuadamente

2. Anosmia y ageusia:

R43.0 Anosmia

R43.8 Otras perturbaciones no especificadas del olfato y el sabor

3. Artritis aséptica aguda

M13 Otra artritis

M13.0 Poliartritis, no especificada

M13.1 Monoartritis, no clasificada en otros lugares

M13.8 Otra artritis especificada - Artritis alérgica

M13.9 Artritis, sin especificar

4. Convulsiones generalizadas

R56.0 Convulsiones febriles

R56.8 Otras convulsiones no especificadas

5. Desórdenes de coagulación (Tromboembolismo venoso; Tromboembolismo pulmonar, Accidente cerebrovascular, Isquemia de las extremidades, Enfermedad hemorrágica)

D69.0 Púrpura alérgica

D69.2 Otra púrpura no trombocitopénica

D69.9 Condición hemorrágica, no especificada

G08 Flebitis intracraneal e intraespinal y tromboflebitis

I26 Embolia pulmonar (incluye pulmonar (arteria)(vena): infarto; tromboembolismo; trombosis)

I51.3 Trombosis intracardiaco, no en otros lugares clasificados

I60 Hemorragia subaracnoidea

I61 Hemorragia intracerebral

I62 Otra hemorragia intracraneal no traumática

I63 Infarto cerebral

I64 Accidente cerebrovascular, no especificado como hemorragia o infarto

I65 Oclusión y estenosis de arterias pre cerebrales, sin que se tradujo en infarto cerebral

I66 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales, sin que se tradujo en infarto cerebral

I74 Embolia arterial y trombosis

I80 Flebitis y tromboflebitis

I81 Trombosis venosa portal

I82 Otra embolia venosa y trombosis

M31.1 Microangiopatía trombótica - Púrpura trombocitopénica trombótica

N28.0 Isquemia e infarto de riñón - Arteria renal: embolia, obstrucción, oclusión, trombosis

6. Encefalomiелitis diseminada aguda

G04.0 Encefalitis diseminada aguda

7. Enfermedad cardiovascular aguda (incluye: miocarditis /pericarditis, microangiopatía, insuficiencia cardíaca, estrés miocardiopatía, arritmia, enfermedad de las arterias coronarias)

- I20 Angina pectoris
- I21 Infarto agudo de miocardio
- I22 Infarto de miocardio posterior
- I23 Ciertas complicaciones actuales tras el infarto agudo de miocardio
- I24 Otras enfermedades cardíacas isquémicas agudas
- I25.6 Isquemia miocárdica silenciosa
- I30 Pericarditis aguda
 - I30.1 Pericarditis infecciosa
Pericarditis: neumococo; purulento; estafilococo; estreptocócico; viral
 - I30.8 Otras formas de pericarditis aguda
 - I30.9 Pericarditis aguda, no especificada
 - I32.1 Pericarditis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas en otros lugares
- I33 Endocarditis aguda y subaguda
- I34 Trastornos de las válvulas mitrales no reumáticas
- I35 Trastornos de las válvulas aórticas no neumáticas
- I36 Trastorno de la válvula tricúspide no neumática
- I37 Trastornos de las válvulas pulmonares
- I38 Endocarditis, válvula no especificada
- I39 Endocarditis y trastornos de las válvulas en enfermedades clasificadas en otros lugares
- I40.1 Miocarditis en enfermedades virales clasificadas en otros lugares
- I42.7 Miocardiopatía debida a fármacos y otros agentes externos
- I42.9 Miocardiopatía, no especificada
- I47 Taquicardia paroxística
- I48 Fibrilación auricular y aleteo
- I49 Otras arritmias cardíacas
- I50 Insuficiencia cardíaca
- I51 Complicaciones y descripciones mal definidas de enfermedades cardíacas

8. Eritema multiforme

L51. Eritema multiforme

9. Exacerbación de Enfermedad Asociada a la Vacuna – CIE no disponible

10. Lesión hepática aguda

K72.0 Falla hepática aguda y subaguda

K72.9 Falla hepática, sin especificar

11. Lesión renal aguda

N17 Insuficiencia renal aguda

N19 Insuficiencia renal no especificada

12. Lesión tipo perniosis - CIE no disponible

13. Meningoencefalitis

A86 Encefalitis viral no especificada

A89 Infección viral no especificada del sistema nervioso central

G04.0 Encefalitis diseminada aguda

- Encefalitis post inmunización
- Encefalomiелitis post inmunización

G04.9 Encefalitis, miелitis y encefalomiелitis, no especificada Ventriculitis (cerebral)

G37.3 Miелitis transversa aguda en la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central

14. Meningitis aséptica

G03 Meningitis por otras causas no especificadas

G03.0 Meningitis no piogénica

G03.9 Meningitis, no especificada

15. Narcolepsia

G74.1 Trastornos de la somnolencia excesiva

G74.4 Narcolepsia y cataplejía

16. Pancreatitis aguda

K85.0 Pancreatitis aguda idiopática

K85.8 Otras pancreatitis agudas

K85.9 Pancreatitis aguda, no especificada

17. Parálisis idiopática del nervio facial periférico

G51.0 Parálisis de Bell

18. Rabdomiólisis

M62.8 Otros trastornos especificados del músculo

19. Síndrome del distrés respiratorio agudo

J80 Síndrome de dificultad respiratoria para adultos

U04 Síndrome respiratorio agudo grave

20. Síndrome de Guillain Barré (GBS)

G61.0 Síndrome de Guillain Barré: Polineuritis aguda (post)infecciosa; Síndrome de Miller Fisher

21. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

R65.0 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso sin fallo de órganos

R65.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso con fallo de órganos
R65.2 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso sin fallo de órganos
R65.3 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso con insuficiencia orgánica
R65.9 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, no especificado
U10 Síndrome inflamatorio multisistema asociado con COVID-19

22. Tiroiditis subaguda

E06.1 Tiroiditis subaguda
E06.3 Tiroiditis autoinmune
E06.9 Tiroiditis, sin especificar

23. Trombocitopenia

D69.3 Púrpura trombocitopénica idiopática D69.5 Trombocitopenia secundaria
D69.6 Trombocitopenia, sin especificar

24. Trombosis con trombocitopenia - CIE de trombosis + de trombocitopenia

25. Vasculitis de un único órgano

L95 Vasculitis limitada a skin, no clasificada en otros lugares

Eventos posiblemente por errores programáticos:

1. Celulitis / absceso en el lugar de la inyección:

L02.4 Celulitis de otras partes de la extremidad (Axila, Cadera, Hombro)
L03.1 Absceso cutáneo, forúnculo y carbunco del miembro
L03.9 Celulitis, no especificada

2. Síndrome de choque tóxico:

A48.3 – Síndrome de choque tóxico
T81.1 - Choque durante o como resultado de un procedimiento (durante o después de un procedimiento), no clasificado en otra parte: colapso; shock (endotóxico)(hipovolémico).

Anexo 6. Análisis de datos

La metodología de análisis se realizará de forma diferenciada para cada una de las etapas.

Análisis de datos retrospectivos

Con los datos recolectados a partir del 2016, se elaborara para cada EVADIE tablas y gráficos lineales de series de tiempo cuya unidad de análisis es la semana epidemiológica. Tabla 2.

Tabla 2. Registro del número de ESAVI según sexo y edad por semana epidemiológica y año.

Año	Semana Epidemiológica	Sexo	Edad	N° de casos
2016	1	Hombre		N ₁₁
2016	1	Hombre		N ₁₂
2016	1	Hombre		N ₁₃
2016	1	Hombre		N ₁₄
2016	1	Mujer		N ₁₅
2016	1	Mujer		N ₁₆
2016	1	Mujer		N ₁₇

Con estos datos recolectados para los años previos a la iniciación de la vacunación, se elaboraran gráficos lineales de serie de tiempo.

Gráfico 1. Modelo de gráfico lineal de serie de tiempo por semana epidemiológica



Análisis de datos prospectivos

Para el análisis de datos prospectivos se utilizaran las siguientes metodologías estadísticas:

- I. Gráficos lineales de series de tiempo.
- II. Gráficos de control de calidad para el monitoreo de cambios en el numero de eventos en el tiempo y para el monitoreo para la proporción de eventos (C-Chart y P-Chart).
- III. "Cumulative sum test" para la detección de pequeñas alteraciones en el número de eventos en el tiempo. El método permitirá determinar la estabilidad o inestabilidad del número de eventos observados (o tasas) en el tiempo utilizado el sistema STATA. [.\(https://www.stata.com/features/overview/cumulative-sum-test/\)](https://www.stata.com/features/overview/cumulative-sum-test/)
- IV. Comparación de datos actuales con los retrospectivos, según semana epidemiológica.
- V. Modelo ARIMA (autorregresivo integrado de medias móviles) de serie de tiempo permitirá pronosticar el numero esperado de eventos para su comparación con el

numero observado, a modo de determinar alejamiento de la tendencia. Para su uso adecuado se deberá evaluar la estacionalidad de la serie.

Análisis de desproporcionalidad para detección de señales en vigilancia centinela

El objetivo es detectar la frecuencia de eventos adversos no esperada en relación a reportes de otros eventos. La siguiente tabla contiene la estructura de los datos para este análisis.

	EVADIE de interés	Otros eventos adversos
Vacuna contra COVID-19	N_{11}	N_{12}
Otra vacuna o droga	N_{21}	N_{22}

Indicadores de desproporcionalidad:

1. Razón Proporcional de Reporte:

$$RPR = \frac{N_{11}/(N_{11} + N_{12})}{N_{21}/(N_{21} + N_{22})}$$

1. Razón de Odds de Reporte:

$$ROR = \frac{N_{11}/N_{12}}{N_{21}/N_{22}}$$

1. Razón Observados sobre Esperados:

$$ROE = \frac{N_{11}/(N_{11} + N_{12})}{(N_{11} + N_{12})/(N_{11} + N_{12} + N_{21} + N_{22})}$$

Ejemplo de aplicación:

	EVADIE de interés	Otros eventos adversos
Vacuna contra COVID-19	5	25
Otra vacuna o droga	30	970

$RPR = \frac{5/(5+25)}{30/(30+970)} = 5.56$ Este resultado indica que la probabilidad de reportar este EVADIE es 5 veces mayor que el reportado por la otra vacuna o droga

$$ROR = \frac{5/25}{30/970} = 6.45$$

$$ROE = \frac{5/30}{30/1030} = 4.90$$

BORRADOR

Tipo de ESAVI por causa específica	Definición
Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes	ESAVI 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, conservantes o estabilizadores).
Evento relacionado con una desviación de calidad del producto	ESAVI causado por desviaciones en las especificaciones de calidad de vacunas, incluidos los dispositivos empleados para su administración, debidas a los procesos de fabricación, almacenamiento o cadena de distribución.
Evento relacionado con un error programático	ESAVI 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, incluido el desecho de residuos.
Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación	ESAVI causado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socioculturales relacionados.
Evento coincidente	ESAVI que NO es causado por la vacuna, 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.
Evento no clasificable	Este tipo de eventos se definen operativamente cuando, dada la falta de información, el evento no se puede clasificar en ninguna otra categoría

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Manual para la Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en la Región de las Américas, 2021.