



FARMACOVIGILANCIA DE VACUNAS

(Evento adverso
posterior a la vacunación)

Código: 298

Equipo de Inmunoprevenibles

Grupo de enfermedades transmisibles
transmisibles@ins.gov.co

Créditos

MARTHA LUCÍA OSPINA MARTÍNEZ
Directora General

FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO
*Director de Vigilancia
y Análisis del Riesgo en Salud Pública*

Revisó

HELENA PATRICIA SALAS SUSPES
Coordinadora

NATALI PAOLA CORTES MOLANO
*Profesional Universitario
Grupo de Prevención, Vigilancia
y Control de Enfermedades Transmisibles*

Aprobó

DIANA MARCELA WALTEROS ACERO
*Subdirectora de Prevención,
Vigilancia y Control en Salud Pública*

El documento requirió revisión por la Oficina Asesora de Jurídica SI NO

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora SI NO ¿Cuál?

©

Instituto Nacional de Salud
Bogotá, Colombia
Av. Calle 26 No. 51-20
Versión 1.4: 29 de julio de 2021

Contenido

CONTEXTO	4
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Situación epidemiológica	6
1.1.1. Situación epidemiológica mundial	6
1.1.1. Situación epidemiológica en América	8
1.1.2. Situación epidemiológica nacional	9
1.2. Estado del arte	10
1.3. Justificación para la farmacovigilancia	11
1.4. Usos y usuarios de la vigilancia del evento	12
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. DEFINICIONES OPERATIVAS DEL EVENTO	13
4. FUENTE DE DATOS	14
4.1. Definición de la fuente	14
4.2. Estrategias de vigilancia	15
4.3. Periodicidad del reporte	15
4.4. Flujo de información	16
4.5. Responsabilidad por niveles	16
5. RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS	21
6. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	22
6.1. Indicadores	23
7. ORIENTACIONES PARA LA ACCIÓN	24
7.1. Acciones Individuales	24
7.1.1. Investigación epidemiológica de campo	25
7.1.2. Clasificación de casos	26
7.2. Acciones colectivas	27
7.2.1. Educación e información	27
7.1.2. Búsqueda Activa Comunitaria	27
7.2.3. Búsqueda Activa Institucional	28
7.3. Acciones de Laboratorio	29
7.3.1. Muestras para estudio por laboratorio	29
8. COMUNICACIÓN DEL RIESGO	29
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO 1. REACCIONES ADVERSAS GRAVES	36
ANEXO 2. VIGILANCIA ACTIVA PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES ENTRE 17 Y 45 AÑOS	38
Introducción	38
Justificación	39
Criterios de inclusión	40

CONTEXTO

El Programa Ampliado de Inmunizaciones es la estrategia más costo efectiva para el abordaje de un grupo de enfermedades con un alto impacto en la salud pública en diferentes grupos de edad. Su consolidación como Programa ha permitido la erradicación de la viruela y la poliomielitis, así como la eliminación del sarampión y la rubeola congénita en Colombia.

El Programa Nacional de Farmacovigilancia, bajo responsabilidad del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima, vigila la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos, incluyendo los biológicos tales como las vacunas, durante la etapa de comercialización, luego de obtener la autorización.

El Programa detecta reacciones adversas, complicaciones no evidenciadas durante la etapa de investigación, usos inapropiados, entre otras si-

tuaciones. Los hallazgos del Programa mejoran el entendimiento del perfil de seguridad de las vacunas y demás medicamentos y permiten una mejor intervención del Invima en pro de la salud de los consumidores (1). Como parte de este Programa, Sivigila actúa como una de las fuentes de información.

La Organización Mundial de la Salud - OMS denomina a los posibles eventos adversos que ocurren después de la vacunación, de manera oficial, como “Evento adverso posterior a la vacunación”, y deben ser estudiados. El término conocido como ESAVI o Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización fue acuñado por la Organización Panamericana de la Salud - OPS en 2002 y no es utilizado por el resto del mundo. Para este protocolo se utiliza el nombre oficial establecido por OMS (2).

1. INTRODUCCIÓN

En 1993, con la expedición de la Ley 100, se decidió que las funciones de control de medicamentos y alimentos que hasta ese año eran ejercidas por el Instituto Nacional de Salud - INS, serían asumidas por una nueva entidad creada por esa Ley para ejercer funciones específicas y especializadas en la materia, de esta manera se creó el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, siendo claro con esta división, que la misión central del INS es la vigilancia epidemiológica.

En cumplimiento de la Ley 100 se expidió el Decreto 1290 de 1994, cuyo articulado fue recogido

por el Decreto 2078 de 2012, en el que se establecieron las funciones y organización del Invima, dentro de ellas la farmacovigilancia en el país.

El Ministerio de Salud en el marco de sus competencias dictó el Decreto 677 de 1995 (2), que en sus artículos 102 y 105, establece la responsabilidad del Invima, las direcciones seccionales y distritales de salud para ejercer la inspección, vigilancia y control de los medicamentos.

Los medicamentos de síntesis química son los preparados farmacéuticos obtenidos a partir de principios activos (la sustancia que cumple la

función farmacológica), con o sin sustancias auxiliares (sustancias inactivas que cumplen alguna función no farmacológica), presentados en una forma farmacéutica (cápsula, tableta, solución inyectable, etc.) que se utilizan para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad (3). Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

Los medicamentos biológicos son derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas (4).

Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan, a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de ácidos nucleicos recombinantes, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos (3).

En el artículo 146 del Decreto 677 de 1995 (2) se definió que el Invima reglamentaría lo relativo a los reportes, contenido y periodicidad, a presentar por los titulares de registros sanitarios, los laboratorios farmacéuticos y los establecimientos fabricantes. En cumplimiento de este mandato, el Invima expidió la Resolución 9455 de 2004 (5) y estableció el contenido y periodicidad

de los reportes, las definiciones de evento adverso, evento adverso serio (grave) y evento adverso inesperado, y la definición de la farmacovigilancia como “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos”. En 2007, el Ministerio de Salud en la Resolución 1403(6), estableció que las instituciones de salud con servicios farmacéuticos deben reportar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, medios de contraste, vacunas, pruebas diagnósticas y productos fitoterapéuticos.

Las personas que reciben una vacuna, sus familiares o cuidadores, los médicos tratantes, las instituciones prestadoras de servicios de salud, las secretarías de salud y los laboratorios farmacéuticos hacen parte del Programa de farmacovigilancia de Colombia y deben reportar eventos adversos que sospechen (1).

El Ministerio de Salud y Protección Social, en su calidad de rector del sector salud, a través de la Resolución 1229 de 2013(7), estableció para Colombia, el modelo de inspección, vigilancia y control sanitario de los productos de uso y consumo humano, en el que se incorporaron, aspectos relacionados con la importancia que las autoridades sanitarias realicen el análisis de información estratégica para la vigilancia sanitaria, con el fin de proteger la salud humana. El Ministerio estableció además, que las vacunas como medicamentos biológicos, requieren una especial vigilancia por parte del Invima, por lo que adoptó lineamientos técnicos de acuerdo con directrices internacionales para la presentación de información sobre

vacunas con el propósito de garantizar la máxima seguridad de dichos productos, esenciales para la salud humana (8).

En cumplimiento del objetivo de velar por la seguridad, efectividad y la calidad de los medicamentos, la Farmacovigilancia opera vigilando: 1) errores en el uso de los medicamentos, que incluye errores de formulación, uso con indicaciones no aprobadas, abuso de medicamentos, 2) fallas de eficacia, 3) eventos adversos, 4) falsificación de medicamentos o de calidad inferior y 5) interacciones con medicamentos, sustancias químicas, alimentos y bebidas (4,9).

El Invima, en 2013, recibió visita del equipo de expertos del Sistema de evaluación de autoridades reguladoras nacionales de medicamentos de la OPS, la cual dentro de sus estándares exigía un mecanismo de notificación de eventos adversos para biológicos suministrados por el Gobierno

(10). Esta situación evidenció la necesidad de establecer un convenio de cooperación por diez años con otra entidad que le permitiera cumplir con este estándar mientras fortalecía y completaba lo necesario para el pleno desarrollo de la función de farmacovigilancia; conforme a lo anterior, el INS y el Invima suscribieron un convenio de cooperación con ese fin específico.

En el marco de este Convenio, vigente hasta 2023, el INS expide el presente **Protocolo de farmacovigilancia de vacunas (evento adverso posterior a la vacunación)**, para apoyar el proceso de notificación de los casos sospechosos graves de eventos adversos dentro del Programa de Farmacovigilancia. Este protocolo estará vigente hasta el 14 de agosto de 2023 y sustituye todos los protocolos de vigilancia epidemiológica anteriores relacionados con este tema.

1.1. Situación epidemiológica

1.1.1. Situación epidemiológica mundial

En la historia de la vacunación, en Japón, Reino Unido y Francia, se han observado fenómenos de pérdida de confianza en la vacunación, relacionados con informaciones que cuestionaron la seguridad de algunas de ellas (tos ferina, sarampión, hepatitis B) y que llevaron a una disminución de sus coberturas. Estas situaciones facilitaron la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles, con morbilidad y, en ocasiones, mortalidad significativa.

Sin embargo, han ocurrido casos asociados al uso. Por ejemplo, los CDC, entre 2010 y 2011, reportaron un mayor riesgo de convulsiones febriles posteriores a la administración de las vacunas inactivada contra la influenza, neumocócica 13-valente y DTaP (difteria, tétanos y tos ferina acelular) y por este hecho, la Foods and Drugs Administration-FDA, aumentó el monitoreo sobre la seguridad de las vacunas (11).

Entre 2014 y 2018 el Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés) de EE.UU. recibió 2 106 reportes de reacciones adversas relacionadas con la vacuna anti meningocócica bivalente del grupo B, de estas, 33 graves y 42 hospitalizaciones. No obstante, no se identificaron problemas de seguridad de la vacuna (13).

El Sistema de Farmacovigilancia de España reportó 48 eventos adversos a vacunas en una institución de salud en Barcelona, entre 2001 y 2003, 44 atribuidas a la vacunación antitetánica, dos a la triple viral y dos a la de meningitis A y C; entre los casos reportados están 11 urticarias, 7 urticarias con angioedema, 5 pseudo-choques, 4 con fiebre y urticaria, 4 con reacciones locales, 3 con llanto persistente con exantema, 3 con reacciones locales gigantes con angioedema de la extremidad, 3 de anafilaxias, 2 con fiebre, 1 con broncoespasmo y 1 con dermatitis atópica grave (12).

El Sistema Sanitario Público de Andalucía en España, realizó 2 124 encuestas a mujeres vacunadas contra VPH y registraron algún tipo de evento adverso en 467 (22 %): el 6,6 % fiebre, el 49,5 % inflamación, el 72,4 % dolor y el 6 % enrojecimiento. Las mujeres reportaron una variabilidad de signos y síntomas “menores”. Se concluyó que ningún caso fue grave y que la vacuna es segura (14).

En 2020, el VAERS recibió 32 reportes de eventos adversos posterior a la vacunación contra rotavirus, al revisar el perfil de seguridad no identificaron eventos adversos inesperados (15).

La OMS recomendó iniciar vacunación contra SARS-CoV-2 para control de la pandemia por COVID-19, desde 2020 diferentes países iniciaron inmunización con diferentes vacunas; al 18 de febrero de 2021, hay al menos siete vacunas distintas que los países han empezado a administrar y hay más de 200 vacunas experimentales en desarrollo, de las cuales más de 60 están en fase clínica (16). Al 12 de mayo del 2021, en el Reino Unido se administraron 11,7 millones de primeras dosis y 9,9 millones de segundas dosis de vacuna de Pfizer/BioNTech; 23,9 millones de primeras dosis y 9,0 millones de segundas dosis de la vacuna de Oxford University/AstraZeneca; y 0,2 millones de dosis de la vacuna de Moderna. La Agencia Reguladora para Medicamentos y Productos de Salud del Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) recibió 296 reportes de eventos adversos graves con la vacuna de Pfizer y 643 con AstraZeneca (casos de anafilaxia). En cuanto a eventos tromboembólicos acompañados de trombocitopenia, la MHRA recibió 307 reportes de la vacuna de AstraZeneca (169 en mujeres y 138 en hombres) con una tasa de mortalidad de 18% (56 muertes). Los eventos de trombosis venosa de senos cerebrales se reportaron en 116 casos y 193 casos de otros eventos tromboembólicos mayores con trombocitopenia. Se han notificado 6 casos de síndrome de filtración capilar en más de 30 millones de dosis administradas de la vacuna AstraZeneca, la evidencia actual no sugiere una relación causal entre este síndrome y la vacuna (17).

1.1.1. Situación epidemiológica en América

Entre 1991 y 2001 se presentaron en Estados Unidos 128 717 reportes de eventos adversos después de la vacunación, en tanto que se distribuyeron más de 1,9 billones de dosis de vacunas, sobre el total de dosis, con una tasa de reporte para los 27 tipos de vacunas notificadas de 11,4 reportes por cada 100.000 dosis.

Entre 1998 y 2008, Cuba tuvo una tasa de notificación de eventos adversos de 57,8 por cada 100 000 dosis de vacunas administradas; registrando tres muertes en 2002 clasificadas como errores del programa durante la campaña para la eliminación de sarampión (18).

El Programa Nacional de Inmunizaciones en Chile detectó en 2005 un aumento en el reporte de eventos adversos asociados a la vacuna DPT (refuerzo administrado a los 18 meses y a los cuatro años), el cual fue coincidente con el cambio del laboratorio que manufactura la vacuna (19).

Durante la pandemia de influenza AH1N1 en el 2009, a la OMS le fueron reportados 1 000 reacciones graves de la vacuna, en 18 países de América Latina y del Caribe; la tasa de notificación de la región fue de 6,91 por millón de dosis administradas, que osciló entre 0,77 y 64,68 por millón de dosis. Los tres diagnósticos más frecuentes fueron convulsiones febriles (12 %), síndrome de Guillain-Barré (10,5 %) y neumonía aguda (8 %); el 37,8 % fueron casos coincidentes (20).

En Estados Unidos, entre el 21 de diciembre de 2020 y el 10 de enero de 2021, con la administración de las primeras 4 041 396 de dosis de la vacuna Moderna COVID-19 se reportaron 0,03 % de eventos adversos después de recibir la pri-

mera dosis. Esta situación es similar a la reportada por Pfizer-BioNTech COVID-19 que ha notificado reacciones alérgicas graves, especialmente anafilaxia (21). Entre el 14 de diciembre 2020 y 17 mayo 2021, han administrado cerca de 273 millones de dosis de vacunas contra COVID-19, con una tasa de notificación de eventos adversos graves de 2 a 5 casos por millos de dosis administradas. De los 9,6 millones de dosis administradas de vacuna contra COVID-19 de J&J/Janssen, se reportaron 30 casos de Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) (22).

El 29 de diciembre de 2020, Argentina inició en plan de vacunación contra COVID-19 con Sputnik V; el 5 % de los trabajadores de salud en un hospital presentaron eventos adversos graves que requirieron asistencia médica y un caso requirió hospitalización (23). Al 9 de abril, Argentina había administrado 5´493.153 dosis de vacunas contra COVID-19 y 29 232 eventos adversos, el 0,95 % (280) fueron graves: 6 casos de anafilaxia, dos casos de trombocitopenia inmune y dos casos de Síndrome de Guillain Barré; estos últimos dos síndromes están relacionados con la vacuna Sputnik V (22).

Canadá, al 14 de mayo de 2021, había administrado 17´734.322 dosis de vacunas contra COVID-19 y 5 488 eventos adversos, 977 graves como anafilaxia. El 83 % de casos fue en mujeres y el 40,2 % en personas entre 18 y 49 años. Se reportaron 22 casos de STT posterior a la administración de AstraZeneca (22).

En México, al 15 de mayo, se reportaron 18 376 eventos adversos con 22´869.482 dosis administradas de vacunas contra COVID-19, de estos, 341 fueron graves, 189 en mujeres y 152 en hombres (22).

1.1.2. Situación epidemiológica nacional

En Colombia, en el 2018 la tasa de notificación de eventos adversos graves fue de 3,8 por 100 000 dosis administradas de DPT, 2,5 por fiebre amarilla y de 2,2 por BCG. En cuanto a la tasa de notificación de casos relacionados con el programa fue de 2,6, 2,5 y 1,4 por cada 100 000 dosis administradas de DPT, fiebre amarilla y BCG, respectivamente (24).

La tasa de notificación por medio del canal Sivigila en 2019 de las reacciones graves relacionadas con la vacuna fue de 3,7, 2,4 y 1,3 por 100 000 dosis administradas de DPT, pentavalente y antipolio oral, respectivamente. Se confirmaron 14 muertes clasificadas como coincidente.

Durante el 2020, en Colombia se notificaron, 349 casos de eventos respecto a 2019, año en que se notificaron 545 casos, y del 6,4 % con respecto al 2018 que tuvo una notificación de 373 casos.

En el 2018, Bogotá, Santander y Valle del Cauca presentaron un comportamiento decreciente en la notificación de casos de acuerdo con lo esperado; sin embargo, en 2019 estas entidades territoriales presentaron aumento significativo de la notificación. En 2020, a nivel nacional la notificación observada estuvo por debajo de la esperada.

Entre enero y agosto del 2020, a Invima fueron reportados 98 casos de reacciones adversas, 30 fueron clasificados como graves, 58 como leves y 10 no fue posible clasificar; ningún caso de mortalidad (25).

En Colombia, de acuerdo con el Plan Nacional de Vacunación, el 17 de febrero de 2021 inició la vacunación contra COVID-19, con los mayores de 80 años y el talento humano en salud de primera línea quienes hacen parte de la fase 1 y etapa 1, la etapa 2 inició el 8 de marzo con los adultos entre 60 y 79 años y con el talento humano en salud de segunda y tercera línea, y la etapa 3 inició el 26 de mayo con las personas entre 16 y 59 años con comorbilidades y a los docentes. Desde el inicio de la vacunación hasta el 15 de mayo, MSPS informó por medio del boletín de Farmacovigilancia de las vacunas contra el COVID-19 en Colombia, la administración de 7'314.448 (4'676.128 primeras dosis y 2'638.320 de segundas dosis), menos del 0,07 % de las personas vacunadas reportaron eventos adverso posterior a la vacunación, de estos 4 581 fueron eventos leves y 517 graves; el 79 % fue en mujeres y el 66,6 % fue en menores de 60 años. Los principales eventos adversos fueron cefalea (15,3 %), mareo (7,2 %), malestar (5,7 %), mialgias (5,5 %), fiebre (4,7 %) y dolor en el sitio de punción (3,6 %) (26).

Vacunas autorizadas para uso por emergencia sanitaria contra la COVID-19 en Colombia

En nuestro país el Plan Nacional de Vacunación contra la COVID-19 se estableció a través del Decreto 109 de 2021, y el Invima ha evaluado y autorizado algunas vacunas, que se han venido aplicando en la población a partir de mediados de febrero de 2021. A continuación, se relacionan las vacunas con Autorización Sanitaria de Uso en Emergencia (ASUE) en Colombia, a la fecha (ver tabla 1):

Tabla1. Vacunas contra la Covid-19 con ASUE de Invima

Nombre del desarrollador de la vacuna	Nombre de la vacuna	Tipo de vacuna	Eficacia declarada	Dosis	ASUE Invima
Pfizer BioN-Tech	BNT162	ARNm	95%	2	SI
SinoVac	CoronaVac	Virus inactivado	-	2	SI
AstraZeneca	AZD1222	Vector viral (virus genéticamente modificado)	70%	2	SI
Janssen (Johnson & Johnson)	---	Vector viral (virus genéticamente modificado)	67	1	SI

1.2. Estado del arte

El Programa Ampliado de Inmunizaciones-PAI fue creado por la OMS en 1974 con el fin de organizar las actividades de respuesta a las enfermedades transmisibles mediante la inmunización como mecanismo efectivo de control asegurando su acceso para la población susceptible, en especial los niños (27). El PAI en Colombia inicia en 1979 y hoy cuenta con 21 biológicos para proteger contra 26 agentes infecciosos.

Los programas de salud pública deben desarrollar acciones para integrar la farmacovigilancia dada la incorporación de medicamentos y vacunas para su control, de manera amplia y masiva. En el caso de las vacunas, los Programas deben identificar los riesgos de eventos adversos, su diagnóstico, reporte y manejo que contribuyan a la seguridad de la población (28).

La ocurrencia de un evento adverso puede generar una pérdida real o potencial de la confianza en el PAI y en las vacunas como tal; aun cuando estas situaciones tienen una explicación científica, pueden ser mal interpretadas por la población al canalizar los mensajes referentes al evento de manera inadecuada, por lo tanto, la demanda de información puede ocasionar una crisis si no se cuenta con una respuesta coordinada, oportuna y sistematizada (29).

Un evento adverso posterior a la vacunación es cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad que siga a la vacunación; estas reacciones no tienen necesariamente una relación causal con el biológico si no que pueden estar relacionadas con la indicación médica. Esta definición es utilizada para los eventos adversos detectados por la farmacovigilancia, para la detección de comportamientos inusuales agregados (clúster) o la identificación de casos graves (29).

Las reacciones adversas a las vacunas se pueden dividir según la gravedad: leves y graves, siendo la mayoría, leves; son eventos comunes que desaparecen sin tratamiento, no producen consecuencias a largo plazo, generalmente ocurren en las primeras 48 horas posterior a la inmunización y ceden espontáneamente entre uno y dos días. Las reacciones graves son de una incidencia bastante predecible y sumamente baja (30).

Los eventos adversos de interés especial son aquellos síndromes o enfermedades considerados de alto impacto médico y que tienen el potencial de ser causados por un producto biológico. Estos eventos requieren un monitoreo estrecho y su confirmación por estudios posteriores (31).

Una señal es una hipótesis de un riesgo asociado a un medicamento con datos y argumentos que lo respaldan. Los datos pueden ser derivados de reportes de una o más fuentes. La evidencia en una señal no es concluyente, y es solo una indicación temprana (preliminar) que puede

cambiar con el tiempo a medida que se acumula información. Una señal puede proporcionar información adicional o nueva sobre los eventos adversos o benéficos de una vacuna o sobre una asociación conocida con un evento adverso (1).

1.3. Justificación para la farmacovigilancia

La aprobación de una vacuna para su comercialización implica que su eficacia ha sido demostrada en un grupo de personas cuidadosamente seleccionadas y seguido por un tiempo determinado, que tuvieron efectos adversos “aceptables” lo que no significa una relación beneficio/riesgo definitivo (9). La incorporación de su uso, por ejemplo, en el Programa Ampliado de Inmunizaciones, es un reto entre otras razones, por la posibilidad de emergencia de eventos indeseables no reportados previamente por ser de lento desarrollo o evolución y la mayor visibilidad de eventos raros en poblaciones grandes (32).

Ante la ocurrencia de un caso sospechoso de evento adverso grave, se pueden desencadenar una serie de factores tales como la pérdida real o potencial de la confianza en el programa de vacunación en cuanto a las vacunas que se administran, una interpretación inadecuada por los diferentes actores de la comunicación, una población atemorizada, la opinión equivocada con relación a las acciones de vacunación, la disminución en las coberturas, lo que ocasiona un aumento de la población susceptible a las enfermedades que previenen y un riesgo a largo plazo de aumento de su incidencia (33).

Las vacunas son usualmente administradas a personas que se presumen sanas, incluyendo las cohortes de recién nacidos sujetos del Programa

Ampliado de Inmunizaciones. A esto se suma que los beneficios a menudo no son percibidos cuando la incidencia de la enfermedad es baja. En este escenario, los eventos adversos posteriores a la vacunación se convierten fácilmente en noticia, más en situaciones cuando el vacunado se percibe en el momento como saludable a pesar de que no ha manifestado una enfermedad subyacente en el momento de la vacunación (34).

Los programas de Farmacovigilancia para las vacunas vigilan la seguridad, efectividad y calidad. El Invima desarrolla estrategias de monitorización de los eventos en seguridad, que puedan presentarse con el manejo farmacológico y post - vacunal de las enfermedades de interés en salud pública, dado que impactan la salud en Colombia (1).

El Invima desarrolla la Red Nacional de Farmacovigilancia, en la que opera como nodo central. A esta red se integran los nodos que corresponden a Entidades Administradoras de Planes de Beneficio-EAPB, Instituciones prestadoras de servicios de salud-IPS, los titulares de registros sanitarios, las instituciones educativas, las agrupaciones de usuarios, entre otros. Esta Red fortalece la notificación espontánea de eventos adversos y la implementación de iniciativas de investigación y vigilancia activa para identificar, caracterizar y

solucionar problemas de seguridad y de uso inadecuado de los medicamentos ateniendo a las realidades nacionales (1). El Instituto Nacional de Salud en el marco del Convenio de colaboración apoya esta Red con la notificación de casos de eventos adversos posteriores a la vacunación.

En el contexto de la pandemia por COVID-19, la Autoridad Regulatoria Nacional (Invima) otorga vis-

to bueno para la importación de vacunas contra el SARS-CoV-2, en el marco de la obtención de autorización sanitaria del uso de emergencia, de acuerdo con los Decretos 822 de 2003, 249 de 2013 y 1787 de 2020. Este proceso particular lleva a fortalecer los procesos de vigilancia de los eventos adversos seguidos a la vacunación contra COVID-19.

1.4. Usos y usuarios de la vigilancia del evento

La vigilancia de los eventos adversos posteriores a la vacunación permite identificar los problemas relacionados con la seguridad, calidad y efectividad de la vacuna. La detección de estos casos puede identificar errores de prescripción o uso, calidad inferior o subestándar, falta de efectividad, usos indebidos e interacción con otros medicamentos, alimentos o bebidas. (9,35)

Los casos notificados por UPGD (IPS) a Sivigila aportan al Programa Nacional de Farmacovigilancia y a su Red. Esta información permite al Invima analizar la información para detectar casos individuales de seguridad que deben ser reportados, señales de alerta ante incremento de casos o comportamientos inusuales por características de tiempo, persona y lugar.

Cada caso reportado al Sivigila será transferido al VigiFlow® por el INS, para su respectivo análisis y clasificación en el nivel territorial por el Comité de Expertos para evaluación de reacciones adversas de las entidades territoriales y de acuerdo con la complejidad por el Comité de Expertos Nacional, y en el caso de solicitud de particulares por el Consejo de Evaluación de las Reacciones Adversas

a la Vacuna Contra la COVID-19 o el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización.

Son usuarios de la información del Programa de Farmacovigilancia:

- Programa Ampliado de Inmunizaciones, ante errores en el proceso de administración de la vacuna.
- La Dirección de Prestación de Servicios del MSPS.
- La Superintendencia Nacional de Salud, ante evidencia de problemas en las IPS habilitadas.
- La Dirección de Medicamentos del MSPS, para la retroalimentación sobre los problemas detectados.
- Las entidades territoriales, las secretarías de salud y sus áreas involucradas en el proceso.
- Las EAPB y las IPS que utilizan la información de los eventos adversos graves para asegurar su atención y seguimiento integral, la respuesta oportuna, su clasificación y el ajuste de los procesos de seguridad del PAI.

La comunidad será informada de los reportes y alertas generados por Invima.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apoyar el reporte de casos del Programa Nacional de Farmacovigilancia para detectar eventos adversos graves, de interés especial o señales.
- Identificar casos sospechosos de reacción adversa grave posterior a la vacunación para su análisis y clasificación por las instancias correspondientes.

3. DEFINICIONES OPERATIVAS DEL EVENTO

Tipo de caso	Características de la clasificación (31)
Caso sospechoso grave	<p>Persona que presenta cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome después de la administración de una vacuna, que cause una incapacidad, discapacidad, ponga en riesgo la vida, requiera hospitalización u ocasione la muerte, o genere clúster de eventos graves y que, la persona, sus cuidadores o los trabajadores de la salud consideren que podría atribuirse a la vacunación o proceso de inmunización.</p> <p>Nota: esta definición de caso aplica para los casos de morbilidad y mortalidad</p>

En el Anexo 1 son enumeradas las reacciones adversas graves identificadas por los fabricantes en los insertos de las vacunas de acuerdo con el VAERS.(35)

Un conglomerado es el conjunto de dos o más casos sospechosos graves de eventos adversos posteriores a la vacunación relacionados en tiempo, lugar o vacuna específica.

CLASIFICACIÓN FINAL DE CASOS (31)

Esta clasificación para cada caso es emitida por Comité de Expertos para evaluación de eventos adversos de las entidades territoriales cuando se considere que existe máxima dificultad para la clasificación de los casos graves en el territorio, estos serán analizados y clasificados en segunda instancia por el Comité Nacional de Prácticas

de Inmunización – CNPI para las vacunas del programa regular, de acuerdo con la Resolución 3990 de 2009, y para los eventos relacionados con la vacuna contra COVID-19 por el Comité de expertos nacional, según la Ley 2064 de 2020 y Decreto 601 de 2021.

Clasificación	Características de la clasificación
Caso atribuido a los componentes de la vacuna	Caso sospechoso en el cual el evento ha sido descrito como una reacción después de la administración de la vacuna debido a sus propiedades o componentes cumpliendo con los criterios de causalidad de la Farmacovigilancia.
Caso atribuido al programa de inmunización	Evento causado por el inadecuado almacenamiento, preparación, manejo y administración de la vacuna.
Caso coincidente	Caso en el cual el evento notificado coincide con la vacunación o el proceso de inmunización y pudo haberse producido incluso si la persona no hubiese recibido la vacuna.
Caso relacionado con un defecto de calidad de la vacuna	El evento está causado o precipitado por uno o más defectos de calidad del producto o dispositivos para su administración.
Caso relacionado con la ansiedad asociada a la vacunación	Evento causado por la ansiedad por la vacunación, antes, durante o después de la misma.
Caso no concluyente	Evento que no se logra clasificar en las anteriores categorías.

Ejemplos de clasificación final

- Caso atribuido a los componentes de la vacuna
Inflamación (edema) extenso en la extremidad luego de la vacunación con DTP.
- Caso atribuido al programa de inmunización
Absceso en el sitio de la aplicación de la vacuna antiinfluenza
- Caso relacionado con un defecto de calidad de la vacuna
Infección por un vial contaminado.
- Caso coincidente
Accidente cerebrovascular en las siguientes 24 horas de la administración de un biológico
- Caso relacionado con la ansiedad asociada a la vacunación
Síncope en adolescentes luego de la vacunación.

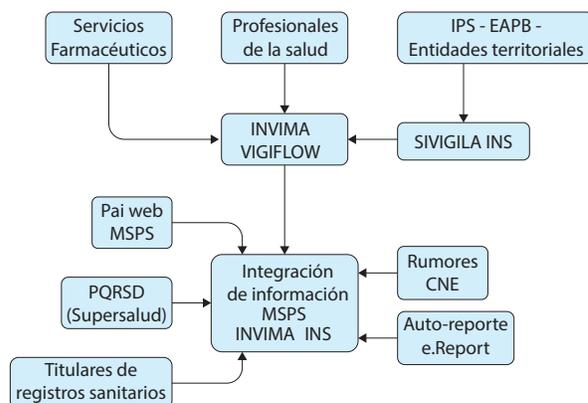
4. FUENTE DE DATOS

4.1. Definición de la fuente

El Programa de farmacovigilancia de Colombia, liderado por Invima, reúne la información de los eventos sospechosos graves notificados a VigiFlow® (36) de Invima por los profesionales asistenciales o de los servicios farmacéuticos de las instituciones prestadoras de servicios de salud, las EAPB y por las secretarías de salud. El Programa recibe también información de los reportes de la industria farmacéutica y de los ciudadanos que reportan su condición de salud en la plataforma de reporte en línea de problemas relacionados con medicamentos eReporting (37). También puede integrar la información de eventos adversos registrada por el vacunador en el aplicativo PaiWeb del Ministerio de Salud y Protección Social durante la administración de las vacunas en las IPS, y el monitoreo de rumores/noticias/redes sociales que puede realizar tanto el Invima como el Centro Nacional de Enlace del Ministerio de Salud y Protección Social.

El Sivigila es el sistema de información donde los médicos en las UPGD (instituciones de salud que reportan) notifican y se constituye como una de las fuentes de información de eventos adversos graves dentro de la farmacovigilancia de las vacunas. El INS migrará la información a VigiFlow® de los casos graves que ingresen a Sivigila.

Figura 1. Fuentes de información de eventos adversos graves dentro de la Farmacovigilancia de vacunas.



Las personas que consideren que presentan un evento adverso posterior a la vacunación

también pueden realizar el reporte de caso por medio de la plataforma de Invima e-Reporting <https://www.invima.gov.co/en/que-debo-hacer-si-tengo-una-reaccion-indeseada-despues-de>

[recibir-la-vacuna-contra-covid-19](#). Si el proceso de vacunación fue en el exterior puede reportarlo en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>

4.2. Estrategias de vigilancia

La principal estrategia es la vigilancia pasiva, mediante notificación a Sivigila (que será reemplazado por VigiFlow cuando aumente su cobertura). La detección de un caso sospechoso grave o la confirmación de uno atribuido a la vacunación es una razón para desarrollar estrategias de vigilancia activa, que deben realizar las entidades territoriales (29,31).

Entre las estrategias de la vigilancia activa (29,31) se encuentran:

- Revisión de cohortes (dispositivos de seguimiento a las personas vacunadas)
- Unidades centinelas en hospitales que pueden atender eventos de interés especial
- Búsquedas activas comunitarias (búsqueda de e en la comunidad con antecedente de vacunación)
- Búsquedas activas institucionales (ante silencio epidemiológico o en búsqueda de eventos de interés especial)

- Investigaciones epidemiológicas de campo (ante presuntos casos)

Estas estrategias activas pueden ser complementadas mediante el monitoreo de medios de comunicación y de rumores en redes sociales, de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Farmacovigilancia (1). En la vigilancia activa se conserva el rol del titular del registro sobre la fase IV de estudio de la seguridad de la vacuna.

Las personas que han recibido una vacuna o sus cuidadores pueden buscar orientación en los medios dispuestos por EAPB o entidades territoriales en salud sobre posibles eventos adversos, para ser dirigidos a los servicios de salud, de ser el caso. Invima tiene dispuesta la plataforma eReporting si el ciudadano o su cuidador quiere reportar (38).

4.3. Periodicidad del reporte

Notificación	Responsabilidad
Notificación inmediata	Todos los casos sospechosos GRAVES deben notificarse de manera inmediata e individual en las primeras 24 horas de identificado el caso a Sivigila. Esto significa no sólo el llenado de la ficha si no su registro inmediato en el aplicativo. Los casos notificados por vacuna antipoliomielitis VOP, sarampión o COVID-19 producirán una notificación denominada super-inmediata con un reporte de archivo de texto al nivel nacional, a las secretarías de salud departamentales o distritales de procedencia, residencia y notificación
Notificación semanal	Los casos sospechosos GRAVES deben reportarse semanalmente de manera acumulada, de conformidad a la estructura y contenidos mínimos establecidos en Sivigila.
Ajustes por períodos epidemiológicos	Las entidades territoriales tienen máximo ocho semanas epidemiológicas para realizar el ajuste y clasificación de caso. Los casos que se resuelven clínicamente en menos de ocho días pueden ser clasificadas de manera más temprana. En los casos de evento adverso grave posterior a la administración de VOP, será de máximo 12 semanas epidemiológicas .

4.4. Flujo de información

Los casos graves sospechosos de eventos adversos deberán ser notificados a la plataforma Sivigila del INS. El INS realizará la migración periódica de la información hacia VigiFlow®.

Los programas o referentes de farmacovigilancia de las secretarías de salud revisarán los casos reportados a Sivigila y recopilarán la información descrita en el numeral 7.1.2 del presente protocolo y lo presentará al Comité de Expertos para evaluación de reacciones adversas de las entidades territoriales (departamental o distrital).

En casos excepcionales, cuando se considere que existe máxima dificultad para la clasificación de los casos graves en el territorio, estos serán analizados y clasificados en segunda instancia por el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización – CNPI, de acuerdo con la Resolución 3990 de 2009, y para los eventos relacionados con la vacuna contra COVID-19 por el Comité de expertos nacional, según la Ley 2064 de 2020 y Decreto 601 de 2021; estos casos serán remitidos por el comité de expertos territoriales.

4.5. Responsabilidad por niveles

Invima

- El Decreto 3518 de 2006 que crea el Sistema de Vigilancia en Salud Pública establece que entre los responsables de la implementación y operación del Sistema de Vigilancia en Salud Pública se encuentra el Invima y que dentro de sus funciones (Decreto 2078 de 2012) desarrolla las acciones que garanticen la operación del Sistema de Vigilancia en Salud Pública en las áreas de su competencia, en este caso, la farmacovigilancia.
- El Invima lidera el Programa y la Red de Farmacovigilancia apoya a los departamentos y distritos en la gestión del Sistema de Vigilancia en Salud Pública y en el desarrollo de acciones de vigilancia y control epidemiológico en la farmacovigilancia.
- El Invima informará y entrenará a los funcionarios asignados por las IPS, EAPB y secretarías de salud en el reporte a la plataforma VigiFlow®.
- El Invima apoyará a los Comités Territoriales en el reconocimiento de las metodologías de evaluación de causalidad.
- El Invima recibirá, procesará y analizará la información recibida de los diferentes nodos y fuentes de la Red, la cual será utilizada para la definición de sus acciones de vigilancia y control sanitario, entre ellas las alertas sanitarias, las retenciones, el análisis microbiológico o químico del medicamento (de ser el caso), las notificaciones internacionales, de acuerdo con sus procedimientos
- El Invima establecerá el mecanismo para el despliegue de sus acciones de respuesta ante una señal, un evento adverso de especial interés o un evento adverso grave.
- El Invima, el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Salud apoyarán la presentación de los casos sospechosos de

eventos adversos graves para su análisis y clasificación final por el Consejo de Evaluación de Reacciones Adversas por la Vacuna COVID-19 del IETS o en el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización.

- Realizar el análisis de los Informes Periódicos de Seguridad, eventos adversos y demás problemas relacionados con las vacunas, emisión de señales e información de seguridad en farmacovigilancia a nivel nacional e internacional.

Ministerio de Salud y Protección Social

En la Resolución 3990 de 2009 (39), el Ministerio de Salud y Protección Social asigna al Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI) clasificar los eventos adversos graves posterior a la inmunización, excepto para COVID-19.

- Brindar asistencia técnica a las entidades territoriales.
- Reportar y realizar las intervenciones ante los eventos adversos graves relacionados con la administración de las vacunas que se presenten.
- Adelantar las visitas a las instituciones prestadoras de servicios de salud- IPS encargadas de adelantar la vacunación y a los lugares de almacenamiento de las vacunas.
- Valorar la cadena de frío de las vacunas.
- Evaluación del proceso de administración de las vacunas.
- Recuperar los registros del proceso (verificación en PAIWEB).
- El Centro Nacional de Enlace realizará monitoreo de medios de comunicación y redes sociales sobre eventos adversos como rumores.
- El PAI apoyará el alistamiento de la información para la presentación de los casos graves a ser revisados por el CNPI y el Consejo de Evaluación.
- Crear el Comité nacional de expertos Ad hoc de acuerdo con el artículo 9 del Decreto 601 de 2021.
- Promover la cultura del reporte de la información correspondiente a los eventos adversos posteriores a la vacunación, en especial, de los errores programáticos que no cumplen con definición de caso de la vigilancia en salud pública.

Instituto Nacional de Salud

- El Instituto Nacional de Salud mantendrá la captación de casos por Sivigila hasta agosto de 2023 cuando estará funcionando únicamente el registro en VigiFlow® o el sistema de información que determine el Invima. En este periodo los casos que ingresen al Sivigila serán migrados periódicamente al Invima para asegurar la correspondencia entre las fuentes de información.
- Apoyar la generación de capacidades para la investigación epidemiológica de campo de estos eventos adversos graves posteriores a la inmunización y el despliegue de equipos de respuesta inmediata.
- Realizar las pruebas de laboratorio que le corresponden como Laboratorio Nacional de Re-

ferencia: identificación de virus de polio y otros enterovirus, sarampión y varicela.

- Realizar la histopatología de los casos de muerte sospechosa por evento adverso grave posterior a la vacunación (persona que presenta cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome después de la administración de una vacuna, que cause una incapacidad, discapacidad, ponga en riesgo la vida, requiera hospitalización u ocasione la

muerte, y que, la persona, sus cuidadores o los trabajadores de la salud consideren que podría atribuirse a la vacunación o proceso de inmunización), excepto a aquellas que se encuentren dentro de procesos judiciales y que por orden escrita de la autoridad competente requieran revisión médico legal.

- Realizar la retroalimentación de los casos notificados a cada una de las EAPB correspondientes.

Instituto de Evaluación de las Tecnologías en Salud

La Ley 2064 de 2020, en el artículo cuarto define: como parte del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud -IETS, el Consejo de Evaluación de las Reacciones Adversas a la Vacuna Contra la COVID-19, para las vacunas que hayan sido suministradas por el Estado Colombiano.

El Consejo de Evaluación tendrá por objeto evaluar la existencia o inexistencia de un nexo causal entre el evento adverso sufrido por un habitante del territorio nacional y la aplicación de la vacuna contra la COVID-19 por parte del Estado Colombiano.

Empresas Administradoras de Planes de Beneficios

- Garantizar la atención integral de cada caso de evento adverso grave que incluye la valoración médica especializada según los diagnósticos diferenciales, las pruebas de laboratorio (incluyendo genéticas y toxicológicas), de imágenes diagnósticas y otras pruebas complementarias que permitan el diagnóstico y el manejo adecuados.
- En el caso de muerte sospechosa por evento adverso grave posterior a la vacunación (persona que presenta cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome después de la administración de una vacuna, que cause una incapacidad, discapacidad, ponga en riesgo la vida, requiera hospitalización u ocasione la muerte, y que, la persona, sus cuidadores o los trabajadores de la salud consideren que podría atribuirse a la va-

cunación o proceso de inmunización), asegurar los procesos de necropsia y toma de muestras, como su procesamiento. En el caso de necropsia médico-legal, deberá asegurar que el prestador de servicios de salud en coordinación con el Instituto Nacional de Medicina legal y Ciencias Forenses, cuando corresponda, envíe las muestras al Instituto Nacional de Salud de acuerdo con sus lineamientos, por ser un evento adverso grave posterior a la vacunación. Los detalles de los procesos de laboratorio se describen detalladamente en el Manual de envío de toma de muestras disponible en <https://n9.cl/3synf>.

- Asignar especialistas médicos para apoyar los Comité de expertos para la evaluación de eventos adversos graves.

- Las EAPB deben verificar que su red de prestadores realice la notificación a Sivigila, y realizar Búsquedas activas institucionales en sus registros de atención de potenciales eventos de especial interés.
- Las EAPB realizarán seguimiento a los casos notificados a Sivigila que le son enviados por el INS.
- Realizar seguimiento a población afiliada vacunada contra la COVID-19 inadvertidamente en estado de gestación o aquellas otras personas que tuviesen una contraindicación absoluta o relativa para la inmunización.
- Realizar el seguimiento a los casos sospechosos de eventos adversos graves que se presenten en la población después de la administración de la vacuna contra la COVID-19, tomando como referencia el protocolo de vigilancia en Salud Pública.
- Disponer de una estrategia de orientación ante signos y síntomas que presente un afiliado después de la administración de vacuna, del tipo línea de atención al usuario.

Entidades territoriales

La Circular 1058 de 2013 asigna la responsabilidad de la entidad territorial en la operación del sistema de farmacovigilancia y lo integra al proceso. La Circular 1330 de 2015 establece la notificación negativa en el proceso de plataforma de reporte en línea para Eventos adversos a Medicamentos y Productos Biológicos, de acuerdo con la Resolución 9455 de 2004.

La Circular 1058 de 2013 asigna la responsabilidad de la entidad territorial en la operación del sistema de farmacovigilancia y lo integra al proceso. Las secretarías de salud departamentales o distritales deben garantizar el personal para la farmacovigilancia para los procesos de notificación a VigiFlow® y Sivigila, el análisis de la información, la conformación de equipos de respuesta inmediata para la investigación epidemiológica de campo y las búsquedas comunitaria e institucional.

- Difundir la Red de Farmacovigilancia e informar y capacitar en este Protocolo de Farmacovigilancia, el uso del VigiFlow® y Sivigila.
- Conformar cada año antes del 20 de febrero un Comité de expertos para la evaluación de eventos adversos graves, que cuente con profesionales especializados en los eventos a analizar para realizar la unidad de análisis para la clasificación de los casos. En el caso de los municipios, por el mecanismo de subsidiariedad de la Ley 715, deben ser asumidas estas funciones por el nivel departamental.
- Asegurar el personal suficiente para realizar las acciones de farmacovigilancia (investigaciones epidemiológicas de campo, la vigilancia del medicamento y la inspección vigilancia y control del servicio de vacunación, las búsquedas activas comunitarias e institucionales, el alistamiento de información, y en general, la vigilancia de los eventos adversos graves posteriores a la vacunación) y la conformación de equipos de respuesta inmediata.
- Integrar la información del estudio de cada caso sospechoso de sus áreas responsables de la farmaco y tecnovigilancia, del Programa Am-

pliado de Inmunizaciones y de la reconstrucción del caso (IEC).

- Disponer de una línea de atención para la asesoría de las personas, posteriores a su vacunación.

Instituciones prestadoras de servicios de salud

La Resolución 1403 de 2007 (6) determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones, en el cual incluye los procesos de Farmacovigilancia como parte de dicho Modelo.

La Circular 3030 de 2015 da instrucciones para inscribirse como notificador en la plataforma de reporte en línea para Eventos adversos a Medicamentos y Productos Biológicos, de acuerdo con la Resolución 9455 de 2004. La Circular 7758 de 2015 informa que desde agosto de 2015 se puso en marcha la plataforma de reporte en línea para Eventos adversos a Medicamentos y Productos Biológicos, de acuerdo con la Resolución 9455 de 2004. La Circular 1330 de 2015 establece la notificación negativa en el proceso de plataforma de reporte en línea para Eventos adversos a Medicamentos y Productos Biológicos, de acuerdo con la Resolución 9455 de 2004.

- Las IPS deben entrenar a sus profesionales de salud en la identificación y notificación de los casos sospechosos de eventos adversos graves.
- Las IPS deben notificar inmediatamente a la secretaria de salud e ingresar el caso en Sivigila.
- La IPS debe hacer notificación negativa semanal del evento.

- Presentar ante la instancia correspondiente, los casos sospechosos que no fueron clasificados por su Comité de Expertos.

- Las IPS deben solicitar a la Entidad Territorial Departamental o Distrital, el entrenamiento y acceso al aplicativo VigiFlow®.
- Las IPS vacunadoras deben registrar en el aplicativo PaiWeb los signos y síntomas que el usuario o su cuidador manifiesta, insistiendo en la necesidad de solicitar consulta médica para su adecuada valoración y notificación a VigiFlow®.
- Las IPS deben establecer con la EAPB, el acceso a las valoraciones, exámenes de laboratorio, procedimientos diagnósticos y pruebas correspondientes para el diagnóstico diferencial.

En el caso de muerte sospechosa por evento adverso grave posterior a la vacunación (persona que presenta cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome después de la administración de una vacuna, que cause una incapacidad, discapacidad, ponga en riesgo la vida, requiera hospitalización u ocasione la muerte, y que, la persona, sus cuidadores o los trabajadores de la salud consideren que podría atribuirse a la vacunación o proceso de inmunización), asegurar los procesos de necropsia, apoyo en toma de muestras y envío de muestras al INS. Los detalles de los procesos de laboratorio se describen detalladamente en el Manual de envío de toma de muestra disponible en <https://n9.cl/3synf>.

5. RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Las IPS, las EAPB y las entidades territoriales deben realizar la notificación de los casos sospechosos de eventos adversos graves a Sivigila.

Desde el nivel nacional (INS) se realizará la migración de la información de casos graves que se ingrese al Sivigila a VigiFlow®, siendo el Invima el responsable de la consolidación de casos, valoración del riesgo y detección de señales.

En el territorio debe monitorizarse la frecuencia de los eventos adversos graves que han sido registrados en Sivigila para determinar posibles conglomerados que permitan identificar problemas asociados con el biológico, los insumos, la administración y aplicación de este.

Los casos graves ingresan como sospechosos y se requiere de las acciones de seguimiento clínico y de laboratorio, análisis del biológico, verificación del proceso de vacunación, investigación de campo y unidad de análisis para ajustar y clasificar los casos como: 1) caso relacionado con los componentes de la vacuna, 2) caso relacionado con el programa, 3) caso coincidente, 4) caso relacionado con un defecto de calidad de la vacuna, 5) caso relacionado con la ansiedad asociada a la vacunación y 6) caso no concluyente.

Las personas que consideren que presentan un evento adverso posterior a la vacunación también pueden realizar el reporte de caso por medio

de la plataforma de Invima e-Reporting <https://www.invima.gov.co/en/que-debo-hacer-si-ten-go-una-reaccion-indeseada-despues-de-reci-bir-la-vacuna-contr-covid-19>. Si el proceso de vacunación fue en el exterior pueden reportarlo en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>

Para los casos con clasificación final como atribuido a los componentes de la vacuna, relacionado con un defecto de la calidad de la vacuna, atribuido al programa de inmunización o relacionado con la ansiedad asociada a la vacunación se debe realizar un ajuste 4 – confirmado por clínica. Para los casos coincidentes se ajusta con 6 – descartado. Los casos no concluyentes no requieren ajuste.

La clasificación de los eventos graves será realizada por el Comité de expertos territorial de evaluación de eventos adversos graves; los casos de difícil clasificación vacunados contra COVID-19 deben ser remitidos al Comité nacional de expertos para análisis en segunda instancia. Para los biológicos del Programa Ampliado de Inmunización será por el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización-CNPI.

Las Secretarías de Salud departamentales y distritales, deben mantener actualizada una tabla resumen de Casos de eventos adversos graves con su respectiva clasificación final de cada caso.

6. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

La información obtenida mediante la notificación al Sivigila es integrada a la información del Programa Nacional de Farmacovigilancia. El INS realizará la depuración de la información de los casos reportados a Sivigila y se migrará a la plataforma VigiFlow® de Invima para la detección de señales.

La información del Programa Nacional de Farmacovigilancia con todas sus fuentes será analizada por el Invima.

Cada caso será analizado individualmente para establecer posible causalidad de acuerdo con la metodología propuesta por OMS para este propósito. El Comité de Evaluación territorial utilizará la metodología establecida para la clasificación de los eventos adversos de acuerdo con la recomendación de la OMS (34).

Las Secretarías de Salud departamentales o distritales, deben mantener actualizada una tabla de Casos de eventos adversos graves con su respectiva clasificación final de cada caso.

Los casos agrupados deben ser analizados por la secretaria de salud y el nivel nacional en sus características de tiempo, persona y lugar y comparados por síndrome o signo/síntoma con lo reportado en la literatura, en los Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés), en los Reportes de Evaluación Riesgo Beneficio (PBREER, por sus siglas en inglés) o la revisión de la base de datos mundial de la OMS para Reportes de Caso Individuales de Seguridad – ICSR (VigiBase (40)) de la que hace parte Colombia desde 2004.

Los indicadores deben construirse utilizando como denominador el número de dosis aplicadas y estratificada por dosis (primera, segunda, tercera, etc.), además de ser comparados con razones de riesgo y tendencias temporales. En el caso de reportar una diferencia estadísticamente importante con lo reportado, constituye una señal. Una señal es la información a partir de diferentes fuentes que sugiere que puede detectarse una nueva asociación causal o un aspecto desconocido de una asociación conocida (34).

6.1. Indicadores

Los siguientes indicadores serán medidos para cada entidad territorial

Nombre del indicador	Proporción de eventos adversos graves reportados a Invima
Definición	Mide la efectividad del sistema para reportar a la autoridad regulatoria nacional
Periodicidad	Mensual
Propósito	Garantizar que el 100 % de los casos sospechosos de evento adverso grave sean identificados por la autoridad regulatoria nacional
Definición operacional	Numerador: \sum (número de casos reportados a Invima) Denominador: total de los casos notificados
Coefficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Casos notificados a Sivigila
Interpretación del resultado	Del total de casos notificados, el % fueron reportados a Invima
Nivel	Nacional
Meta	100 % de cumplimiento

Nombre del indicador	Proporción de casos sospechosos de eventos adversos graves con investigación epidemiológica de campo oportuna reportados al Invima
Definición	Mide la capacidad de respuesta de las entidades territoriales y la eficacia del sistema de vigilancia para intervenir oportunamente un caso sospechoso
Periodicidad	Mensual
Propósito	Garantizar que el 100 % de los casos sospechosos de evento adverso grave sean investigados en las primeras 48 horas
Definición operacional	Numerador: \sum (número de casos investigados en las primeras 48 horas posterior a la notificación) Denominador: total de los casos notificados a Sivigila y VigiFlow® ®
Coefficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Casos notificados a Sivigila
Interpretación del resultado	Del total de casos notificados, el % tuvo Investigación Epidemiológica de campo oportuna.
Nivel	Nacional, departamental y municipal.
Meta	100%

Nombre del indicador	Proporción de reacciones adversas graves clasificadas
Definición	Mide la capacidad de clasificación de las reacciones adversas notificadas como sospechosos al sistema de vigilancia
Periodicidad	Mensual
Propósito	Garantizar que el 100 % de los casos sospechosos de evento adverso grave sean clasificados
Definición operacional	Numerador: \sum (número de casos reportados a Invima)
Coefficiente de multiplicación	Denominador: total de los casos sospechosos clasificados
Fuente de información	Casos notificados a Sivigila y a VigiFlow® ®
Interpretación del resultado	Del total de casos notificados, el % fueron clasificados
Nivel	Nacional, Departamental y Municipal
Meta	100 % de cumplimiento

7. ORIENTACIONES PARA LA ACCIÓN

7.1. Acciones Individuales

Las EAPB deben garantizar la atención integral del paciente caso sospechoso grave en su red de atención para su manejo clínico y minimizar las complicaciones derivadas del evento adverso. Cada caso debe tener un abordaje integral que incluya el diagnóstico diferencial y su proceso de confirmación o descarte con interconsultas especializadas, pruebas de laboratorio (incluyendo genéticas), imágenes diagnósticas, exámenes complementarios, el seguimiento clínico, entre otros.

En los casos sospechosos de eventos adversos graves que generen un síndrome neurológico en menores de 15 años, se debe garantizar la toma de muestra de suero, materia fecal y respiratoria como corresponde al Protocolo de Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda, código 610.

Para aquellos síndromes que cursan con polineuropatía, se recomienda incluir dentro de los diagnósticos diferenciales miopatías primarias (distrofinopática, metabólica y estructural), miopatía inflamatoria, enfermedades degenerativas de la médula espinal, intoxicación exógena; algunas de estas se relacionan con alteraciones genéticas y podrían ser clasificadas por consejería genética. Se recomienda realizar los estudios anatomopatológicos en especímenes de biopsia de musculo y nerviosural, según indicación clínica.

En el caso que se presente una muerte sospechosa por evento adverso grave posterior a la vacunación (persona que presenta cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome después de la administración de una vacuna, que cause una incapacidad, discapacidad, ponga en riesgo la vida, requiera hospitalización u ocasione la muerte, y que, la persona, sus cuidadores o los trabajadores de la salud consideren que podría atribuirse a la vacunación o proceso de inmunización), se debe realizar necropsia en las primeras 48 horas y obtener muestras de cerebro (extracción con sierra manual), corazón, bazo, ganglios, hígado, pulmón, riñón, piel y tejido blando del sitio de punción y LCR; embalar en formol al 10 % y SSN, enviar al laboratorio de patología del INS para la realización del estudio anatomopatológico. Es importante tener en cuenta que entre las muertes en las que procede necropsia obligatoria están aquellas cuando se sospeche que ha sido causada por la utilización de agentes biológicos o medicamentos, de acuerdo con el Decreto 780 de 1996 (artículo 7).

De igual manera, se debe informar a los familiares o al vacunado los resultados de la investigación y tomar las precauciones necesarias durante la aplicación de nuevas vacunas.

7.1.1. Investigación epidemiológica de campo

Las secretarías de salud municipal, distritales o departamentales deben conformar el equipo de respuesta inmediata para realizar la investigación epidemiológica de campo ante un caso sospechoso o un conglomerado de evento adverso grave, que esté conformado al menos por un (a) médico (a), un (a) enfermero (a) (con conocimientos previos en el proceso de inmunización) y un profesional o técnico para la toma de muestras. Los departamentos deben concurrir para apoyar a los municipios.

El nivel nacional apoyará de acuerdo con la valoración del riesgo o en los casos iniciales con un equipo nacional conformado por un médico o enfermero

epidemiólogo, un experto en PAI y un químico farmacéutico o toxicólogo. Invima (como líder de la farmacovigilancia), las áreas asignadas del Ministerio de Salud y Protección Social y el INS (como apoyo técnico) conformarán los equipos de apoyo a la entidad territorial.

La investigación de campo debe realizarse en las siguientes **48 horas** a la notificación del caso, para recuperar la información clínica, del servicio y de la vacuna de manera oportuna. Es importante el reconocimiento del caso, la visita a la institución vacunadora y la tratante.

Evaluación inicial

El primer paso es verificar la información y realizar la notificación en las primeras 24 horas. Luego se deben recoger antecedentes del funcionamiento del servicio de vacunación (talento humano, insumos, red de frío, ocupación) así como de casos previos en las alertas nacionales e internacionales, como en la misma área geográfica.

Los casos sobre los que se recolectará información para su presentación al **Comité de expertos**

territorial de evaluación de eventos adversos graves, son aquellos que corresponden a la definición de sospechoso grave de este protocolo, las señales generadas por casos individuales o en conglomerado, y los eventos que podrían causar preocupación de los diferentes miembros de la familia o la comunidad (por ejemplo, hipoacusia sensorial bilateral, convulsiones febriles, parestias).(34)

Recolección de datos

La recolección de datos se realizará en el formato de investigación epidemiológica de campo para evento adverso, obteniendo información de antecedentes patológicos, consumo de medicamentos, actividades realizadas posterior a la vacunación, cuidados realizados posterior a la vacunación, reacciones adversas en vacunas previas; es importante obtener y revisar el inserto y lote de la vacuna.

Esto permite la identificación de factores de riesgo potenciales del paciente para tipos particulares de problemas de salud relacionados con las vacunas.

Al mismo tiempo, el Programa Ampliado de Inmunizaciones en el nivel territorial recolectará la información sobre el proceso de vacunación en los formatos dispuestos para tal fin. El Invima esta-

blecerá lineamientos para la evaluación de la posible contaminación microbiológica del biológico o sus insumos, así como las estrategias de muestreo

7.1.2. Clasificación de casos

Las Entidades Territoriales departamentales y distritales, de manera obligatoria, conformaran cada año y por 12 meses, un Comité territorial de Expertos AdHoc para la evaluación de eventos adversos graves, conformado al menos por un epidemiólogo, un médico internista, un médico pediatra, un médico especialista adicional (neurólogo, infectólogo o inmunólogo), médico patólogo, un químico farmacéutico y un toxicólogo. Este equipo revisará de acuerdo con la metodología establecida por OMS, la causalidad del evento adverso (34) y debe establecer un contacto estrecho con las áreas relacionadas de farmacovigilancia, prestación de servicios y programa ampliado de inmunizaciones. El programa de farmacovigilancia y el Invima serán apoyo para estos procesos. Este comité debe ser nombrado mediante resolución, antes del 20 de febrero de cada año.

La entidad territorial realizará el alistamiento de la información disponible para determinar la causalidad de los eventos adversos graves; los integrantes o participantes del comité deberán declarar sus conflictos de interés y garantizar la confidencialidad de la información analizada en el marco de las sesiones.

El Comité analizará los casos graves, las muertes, el evento con una tasa incrementada o gravedad inusual y los eventos que ocasionen preocupación especial para la comunidad (por ejemplo, episodios hipotónicos reactivos, convulsiones febriles, entre otros) implementando la metodología establecida por la OMS; de acuerdo con el

cuando esté se considere, y su aplicación por las entidades territoriales o sus instancias delegadas.

Decreto 061 de 2021, el comité será presidido por el secretario de salud o el director de la entidad que haga las veces

Para este análisis se requiere:

- Registro o Ficha de notificación en Sivigila.
- Resumen de la Historia Clínica con todas las atenciones recibidas por la persona.
- Resumen de los hallazgos diagnósticos (laboratorio, genética, imágenes, complementarios)
- Análisis del proceso de vacunación
- Investigación Epidemiológica de Campo
- Análisis de los insumos y el biológico
- Autopsia verbal (en el caso de muerte sin atención médica)

Deben realizarse todos los esfuerzos por tener toda la información necesaria para el análisis del caso sospechoso grave. Debe ser un propósito de los responsables de la farmacovigilancia disminuir el número de casos que no se pueden analizar por información incompleta.

La entidad territorial remitirá al Comité de expertos nacional (Vacunas Covid-19) o al Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (vacunas PAI) los casos que no pueden ser clasificados en los niveles departamental o distrital.

Las Secretarías de Salud departamentales o distritales deben mantener actualizada una tabla resumen de Casos de eventos adversos graves con su respectiva clasificación final de cada caso.

7.2. Acciones colectivas

7.2.1. Educación e información

De acuerdo con el Decreto 2078 de 2012, corresponde al Invima realizar actividades permanentes de información y coordinación con los productores y comercializadores y de educación sanitaria con los consumidores, expendedores y la población en general sobre cuidados en el manejo y uso de las vacunas.

El primer paso que dar por la entidad territorial es la sensibilización de todo el personal de salud, en especial de quienes administran la vacuna, acerca de los efectos adversos esperados por cada biológico y cómo detectar un evento adverso grave. Asimismo, debe revisarse las indicaciones y contraindicaciones de cada vacuna como los periodos entre dosis recomendados.

Antes, durante y después de la aplicación de cualquier biológico, el vacunador debe orientar a la persona o a su cuidador sobre las reacciones esperadas según el biológico y los signos de alarma para consultar oportunamente a los servicios

de salud. El vacunador debe insistir en evaluar si existe una comorbilidad previa y de ser necesario sugerir una valoración médica previa. En el caso de las mujeres, debe informar el riesgo de administración de una vacuna no indicada si estuviera en gestación. El vacunador registra en Paiweb las comorbilidades reportadas, los eventos que se presenten en los siguientes 30 minutos de administración y en las citas siguientes para completar el esquema.

En jornadas masivas de vacunación adicionales a la vacunación rutinaria, la entidad territorial debe sensibilizar a los familiares y a los vacunados para que consulten al servicio de salud más cercano en caso de algún evento que pueda considerarse como un evento adverso grave posterior a la inmunización. Durante estas jornadas se debe contar con una persona responsable, que investigue los casos sospechosos.

7.1.2. Búsqueda Activa Comunitaria

El equipo de respuesta inmediata territorial, posterior a la identificación de un caso grave sospechoso, debe realizar la búsqueda activa comunitaria con el fin de identificar casos sindrómicos de personas con antecedentes de vacunación. Los criterios para esta BAC son:

- Determinar si en la población de vacunados con el mismo vial o lote en el mismo período existen otros casos con los mismos síntomas.

- Determinar si existe un incidente similar en la población que no ha sido vacunada.
- Determinar si la población vacunada con un lote diferente de vacunas (del mismo fabricante u otro) presenta síntomas similares o en igual período.
- Determinar si todos los casos proceden de un mismo centro de vacunación.

7.2.3. Búsqueda Activa Institucional

La búsqueda activa institucional de eventos adversos de interés especial se debe realizar ante silencio epidemiológico, luego de **ocho** semanas sin un caso notificado. El equipo de respuesta inmediata departamental, distrital o municipal, de ser el caso, debe realizar este proceso. Para facilitar su búsqueda el Sivigila tiene parametrizados los diagnósticos CIE -10 dentro del módulo de Sianiesp-RIPS.

Los eventos de interés especial, entre los que se encuentran los establecidos en la lista de acuerdo con la lista de la colaboración Brighton(41), y su codificación CIE-10 son:

Código CIE-10	Nombre
D68	Otros efectos de la coagulación
D696	Trombocitopenia, no especificada
G049	Encefalitis, mielitis y encefalomiелitis, no especificadas
G042	Meningoencefalitis, no especificada
G373	Mielitis aguda
6510	Parálisis facial (Bell)
G61	Polineuropatía inflamatoria
G610	Síndrome de Guillain-Barré
H903	Hipoacusia Neurosensorial bilateral
I429	Cardiomiopatía, no especificada
I499	Arritmia cardiaca, no especificada
I509	Falla cardiaca, no especificada
I514	Miocarditis, no especificada
J80	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda del Adulto
K72	Falla Hepática Aguda
L519	Eritema Multiforme
L932	Lupus Eritematoso

Código CIE-10	Nombre
L959	Vasculitis Limitada a la Piel, no especificada
M009	Artritis Séptica, no especificada
M311	Microangiopatía trombótica
M358	Síndrome inflamatorio multisistémico
N179	Falla Renal Aguda
R430	Anosmia
R432	Disgeusia
R569	Síndrome convulsivo, no especificado
T782	Choque anafiláctico, no especificado

También son códigos relacionados con el proceso:

Código CIE-10	Nombre
Y58	Efectos adversos de vacunas bacterianas
Y580	Efectos adversos de la vacuna BCG
Y584	Efectos adversos de la vacuna contra el tétanos
Y585	Efectos adversos de la vacuna contra la difteria
Y586	Efectos adversos de la vacuna contra tos ferina, inclusive combinaciones con componente pertusis
Y588	Efectos adversos de vacunas bacterianas mixtas, excepto combinaciones con un componente pertusis
Y589	Efectos adversos de otras vacunas bacterianas, y las no especificadas
Y59	Efectos adversos de otras vacunas y sustancias biológicas, y las no especificadas
Y590	Efectos adversos de vacunas virales
Y598	Efectos adversos de otras vacunas y sustancias biológicas especificadas
Y599	Efectos adversos de vacunas o sustancias biológicas no especificadas
Y603	Incidente durante inyección o inmunización
Y613	Objeto extraño dejado accidentalmente en el cuerpo durante inyección o inmunización
Y623	Fallas en la esterilización durante inyección o inmunización
Y641	Medicamento o sustancia biológica contaminado, inyectado o usado para inmunización

Desde febrero de 2021 varios países europeos notificaron casos de Trombosis con Síndrome de Trombocitopenia (STT) en personas que recibieron vacuna contra COVID-19 de AstraZeneca y Janssen; en abril la Agencia Europea del Medicamento (EMA) reafirmó esta situación, por tal

Las instituciones seleccionadas para esta búsqueda deben ser aquellas que tienen la mayor oferta de vacunación o del área de referencia de la mayor oferta. El ERI territorial programa estas visitas de acuerdo con el análisis de la notificación.

7.3. Acciones de Laboratorio

7.3.1. Muestras para estudio por laboratorio

En los casos graves, sobrevivientes, la EAPB debe garantizar todo el proceso de atención integral que significa el diagnóstico diferencial mediante interconsulta especializada, pruebas de laboratorio (incluyendo las genéticas), de imágenes diagnósticas, de pruebas complementarias, entre otras.

Las muestras se deben embalar siguiendo estrictamente las recomendaciones de la Red Nacional de Laboratorios, separando las de virología y las

motivo, se debe realizar búsqueda activa institucional para casos relacionados con eventos tromboticos; para lo cual debe remitirse al **Anexo 2. Vigilancia activa para trombosis venosa profunda y accidente cerebrovascular en pacientes entre 17 y 45 años.**

de patología, idealmente en diferentes contenedores, garantizando su preservación, impidiendo la contaminación del material y del personal que realiza el procedimiento. Se debe anexar un informe que incluya la causa de muerte, agentes causantes, epicrisis y el resumen de la historia clínica.

Los detalles de los procesos de laboratorio se describen detalladamente en el Manual de envío de toma de muestra disponible en <https://n9.cl/3synf>.

8. COMUNICACIÓN DEL RIESGO

El Ministerio de Salud y Protección Social convocaría del grupo PAI realizarán piezas comunicativas aclarando rumores o situaciones reportadas en medios para contener los mitos o los miedos derivados de la administración de la vacuna. Este aspecto es fundamental realizar como producto de la investigación de la situación reportada de acuerdo a lo definido en este protocolo.

Los Programas Ampliados de Inmunizaciones territoriales con las oficinas de comunicación de sus niveles territoriales realizarán el Plan de Comunicación en Crisis a desarrollar cuando se presente un caso sospechoso de evento adverso posterior a la vacunación.

De acuerdo con sus procedimientos, el Ministerio divulgará la información sobre la farmacovigilancia de las vacunas en Colombia. Estos informes serán contruidos con la información del Invima, el INS y el Ministerio de Salud y Protección Social. El IETS produce información sobre los casos que son analizados por el Consejo.

Las entidades territoriales tendrán disponibles en su página web, una tabla resumen con los casos analizados anonimizados con el resultado de su clasificación que contenga fecha de reporte, edad, sexo, municipio, diagnóstico clínico y tipo de caso.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Invima. Programa nacional de farmacovigilancia [Internet]. Biológicos y de síntesis química. [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/es/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>
2. Ministerio de Salud. Decreto 677 de 1995. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/decreto_677_1995.pdf
3. Invima. Biológicos y de síntesis química - [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 de 2014. Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf
5. Invima. Resolución 2004009455 de 2004. Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995 [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/resolucion_2004009455_2004.pdf/14bea02f-1fb0-79ed-767d-6c7bf6f18aaa
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1403 de 2007. Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949>

7. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1229 de 2013. Por la cual se establece el modelo de inspección, vigilancia y control sanitario para los productos de uso y consumo humano [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1229-de-2013.pdf>
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolucion-1606-de-2014.pdf>
9. OPS P. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. 2010 [citado 10 de febrero de 2021]. (Red PARF Documento Técnico). Report No.: 5. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
10. OPS. Proceso de Evaluación de las Autoridades de Regulación Nacional de Referencia de OPS [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/POS-EvaluacioRES1.pdf>
11. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, Baggs J, Kulldorff M, Fireman BH, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med.* agosto de 2011;41(2):121-8.
12. Eseverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 de mayo de 2003;31(3):125-38.
13. Duffy J, Marquez P, Dores GM, Ng C, Su J, Cano M, et al. Safety Surveillance of Bivalent Meningococcal Group B Vaccine, Vaccine Adverse Event Reporting System, 2014-2018. *Open Forum Infect Dis.* diciembre de 2020;7(12):ofaa516.
14. Torrecilla Rojas MA, González MP, Rodríguez FG, Fernández JR. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Atención Primaria.* 1 de enero de 2011;43(1):5-9.
15. Haber P, Tate J, Marquez PL, Moro PL, Parashar U. Safety profile of rotavirus vaccines among individuals aged ≥ 8 months of age, United States, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2006-2019. *Vaccine.* 22 de enero de 2021;39(4):746-50.
16. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la COVID-19 [Internet]. [citado 09 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.
17. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Research and analysis Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 10 June 2021. [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

18. Ambrón LL, Torres LIE, Carreras AP, Santana BMG, Sardiña MÁG, Aguirre SR, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. *Rev Panam Salud Publica*. 3 de mayo de 2018;42:e34.
19. Abarca V K, Cerda L J, Ferreccio R C. Reacciones adversas a vacuna DPT del Programa Nacional de Inmunizaciones. *Revista médica de Chile*. enero de 2009;137(1):10-7.
20. Ropero-Álvarez AM, Whittembury A, Bravo-Alcántara P, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Velandía-González M. Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 1 de enero de 2015;33(1):187-92.
21. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021 | *MMWR* [Internet]. [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>
22. Pan American Health Organization. Pharmacovigilance for COVID-19 vaccines. [Internet]. [citado 09 de junio de 2021]. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org//blog/reportes-oficiales-programas-de-farmacovigilancia-20-de-mayo-2021>
23. Vanina Pagotto, Analia Ferloni, María Mercedes Soriano, et al. ACTIVE SURVEILLANCE OF THE SPUTNIK V VACCINE IN HEALTH WORKERS. *MedRxiv* February 05, 2021. [Internet]. [citado 09 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21251071v1>
24. Díaz LAS. INFORME DE EVENTOS GRAVES SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN, COLOMBIA, 2018. 2019;(04):17.
25. Invima. Vacunas y ESAVI. *Farmaseguridad*. 9(1):21.
26. Ministerio de Salud y Protección Social. Farmacovigilancia de las vacunas contra el COVID-19 en Colombia Boletín #1: mayo de 2021 Periodo del reporte: 17 de febrero al 15 de mayo de 2021. [Internet]. [citado 09 de junio de 2021]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/16v0-1_AMSL_lzM0ITBSMaGbi_P8vmzpl/view
27. OMS. WHA27.57. Programa ampliado de inmunización de la OMS [Internet]. 1974 [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/105047/WHA27.57_spa.pdf?sequence=1
28. Team W. The safety of medicines in public health programmes : pharmacovigilance, an essential tool [Internet]. WHO; 2006 [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43384>

29. Amarasinghe A, World Health Organization, Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Global manual on surveillance of adverse events following immunization [Internet]. 2016 [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206144/1/9789241507769_eng.pdf
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Capítulo 19. Vigilancia en salud pública de las Enfermedades Prevenibles por Vacunas. Bogotá DC; (Manual Técnico Administrativo del PAI Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI)).
31. WHO. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. OMS. Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización: de la decisión a la implementación y el monitoreo [Internet]. OMS; 2014 [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136849/9789243506890_spa.pdf;jsessionid=74387B035CDFF134CE250F9DD4E8A5E6?sequence=1
33. OPS. Vacunación Segura: Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización [Internet]. Washington DC: OPS/OMS; 2002 [citado 9 de febrero de 2021]. 29 p. Disponible en: https://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/vacunacion_segura_S.pdf
34. WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): Updated user manual for the revised WHO classification [Internet]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2019 [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf
35. CDC. Chapter 4. Vaccine Safety: Epidemiology of VPDs. En: Pinkbook: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases [Internet]. 13th ed. US-CDC; 2017 [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html>
36. Invima. VigiFlow e-reporting [Internet]. Biológicos y de síntesis química. [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/es/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>
37. Invima. e-Report - Reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos [Internet]. [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=CO>
38. Invima. Instructivo Reporte de PRM por parte de Pacientes y otros actores del Sistema de Salud Colombiano eReporting [Internet]. [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/851927/Instructivo+Reporte+de+PRM+por+parte+de+Pacientes+y+otros+actores+del+Sistema+de+Salud+Colombiano+-+eReporting.pdf>

39. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3990 de 2009. Por la cual se conforma el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización, CNPI [Internet]. Resolución 3990. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3990-de-2009-parcialmente-vigente.pdf>
40. UMC | VigiBase [Internet]. [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
41. Brighton Collaboration. Case Definitions Archives [Internet]. Brighton Collaboration. [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>
42. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *The Lancet* [Internet]. 2021 Mar 13 [cited 2021 Jun 6];397(10278):1023–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7906643/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981211/)
43. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies [Internet]. Vol. 892, *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Jun 1]. p. 173751. Available from: [/pmc/articles/PMC7685956/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981211/)
44. Public Health England. Impact of COVID-19 vaccines on mortality in England [Internet]. London-British.; 2021 [cited 2021 Jun 1]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/977249/PHE_COVID-19_vaccine_impact_on_mortality_March.pdf
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 5o Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/5o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/#moderna>
46. Kashte S, Gulbake A, El-Amin SF, Gupta A. COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects [Internet]. Vol. 34, *Human Cell*. Springer Japan; 2021 [cited 2021 Jun 6]. p. 711–33. Available from: [/pmc/articles/PMC7937046/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981211/)
47. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA. Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://www.invima.gov.co/autorizacion-sanitaria-de-uso-de-emergencia-asue>
48. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM). Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 5]. p. 1–2. Available from: <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2021/04/informe-tecnico-de-seguridad-de-las-vacunas-frente-a-la-covid-19.pdf>

49. Organización Mundial de la Salud - OMS. Examen del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de los últimos datos de eventos adversos raros de la vacuna de AstraZeneca contra la COVID-19 (Vaxzevria y Covishield) relacionados con la coagulación sanguínea [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 1]. Available from: [https://www.who.int/es/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/es/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
50. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen | European Medicines Agency [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
51. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Nacional de Planeación, Ministerio de Hacienda y Crédito Público, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Plan Nacional de Vacunación contra el Covid-19: documento técnico versión 2 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 6]. p. 1–95. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/pnv-contra-covid-19.pdf>
52. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1787 de 2020 [Internet]. Decreto 1787 de 2020 Dec 29, 2020 p. 1–19. Available from: [https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO 1787 DEL 29 DE DICIEMBRE DE 2020.pdf](https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%201787%20DEL%2029%20DE%20DICIEMBRE%20DE%202020.pdf)
53. Ministerio de Protección Social. Decreto 2350 de 2004: Por el cual se establecen medidas de salud pública para la prevención y vigilancia, de las enfermedades causadas por priones, prioritariamente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ) [Internet]. 2004 p. 12. Available from: https://www.invima.gov.co/images/stories/aliamentos/decreto_2350_2004.pdf
54. Ministerio de Salud y Protección Social. Vacunación contra COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>

ANEXO 1. REACCIONES ADVERSAS GRAVES

La siguiente es la tabla de las reacciones adversas graves informadas en los insertos de las empresas productoras de vacunas de acuerdo con los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de los EE. UU.

Vacuna o toxoide	Evento e intervalo desde la inmunización
Tétanos en cualquier combinación; DTaP, DTP, DPT-Hib, DT, Td, TT, Tdap, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	<ul style="list-style-type: none"> A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Neuritis braquial (28 días) C. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) D. Síncope vasovagal (7 días) E. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados F. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Pertussis in cualquier combinación; DTaP, DTP, DTP- Hib, Tdap, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	<ul style="list-style-type: none"> A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Encefalopatía o encefalitis (7 días) C. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) D. Síncope vasovagal (7 días) E. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados F. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Sarampión, parotiditis o rubeola en cualquier combinación; MMR, MMRV, MM	<ul style="list-style-type: none"> A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Encefalopatía o encefalitis (15 días) C. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) D. Síncope vasovagal (7 días) E. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados F. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Rubeola en cualquier combinación; MMR, MMRV	<ul style="list-style-type: none"> A. Artritis crónica (42 días) B. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los otros eventos C. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Sarampión en cualquier combinación; MMR, MMRV, MM	<ul style="list-style-type: none"> A. Púrpura trombocitopénica (7-30 días) B. Infección viral por el virus vacunal en un receptor inmunodeficiente <ul style="list-style-type: none"> - Virus vacunal identificado - Si el virus vacunal no es identificado pero la prueba no es concluyente (12 meses) C. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados D. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Polio oral (VOP)	<ul style="list-style-type: none"> A. Parálisis fláccida (tipo polio) <ul style="list-style-type: none"> - en un receptor no inmunodeficiente (30 días) - en un receptor inmunodeficiente (6 meses) - en un caso asociado a la vacuna en comunidad B. Infección por virus vacunal <ul style="list-style-type: none"> - en un receptor no inmunodeficiente (30 días) - en un receptor inmunodeficiente (6 meses) - en un caso asociado a la vacuna en comunidad C. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados D. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna

Vacuna o toxoide	Evento e intervalo desde la inmunización
Polio inactivado en cualquier combinación-IPV, DTaP- IPV, DTaP-IPV/ Hib, DTaP-HepB-IPV	A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) C. Síncope vasovagal (7 días) D. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados E. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Hepatitis B en cualquier combinación- HepB, HepA-HepB, DTaP-HepB-IPV, Hib-HepB	A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) C. Síncope vasovagal (7 días) D. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados E. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Haemophilus influenzae tipo b en cualquier combinación (conjugada)- Hib, Hib-HepB, DTaP-IPV/Hib, Hib- MenCY	A. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) B. Síncope vasovagal (7 días) C. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados D. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Varicela en cualquier combinación- VAR, MMRV	A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Varicela diseminada por el virus vacunal. - Virus vacunal identificado - Si el virus vacunal no es identificado pero la prueba no es concluyente (42 días) C. Varicela por reactivación del virus vacunal D. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) E. Síncope vasovagal (7 días) F. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados G. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Rotavirus (monovalente o pentavalente) RV1, RV5	A. Intususcepción (21 días) B. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados C. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Neumococo (7- 10- or 13-valente) PCV7, PCV710, PCV13	A. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) B. Síncope vasovagal (7 días) C. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados D. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Hepatitis A en cualquier combinación- HepA, HepA-HepB	A. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) B. Síncope vasovagal (7 días) C. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados D. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Influenza estacional--trivalente inactivada, tetravalente inactivada, influenza viva atenuada-IIV, IIV3, IIV4, RIV3, ccIIV3, LAIV4	A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) C. Síncope vasovagal (7 días) D. Síndrome de Guillain Barré (42 días) E. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados F. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Meningococo - MCV4, MPSV4, Hib- MenCY, MenACWY, MenB	A. Anafilaxis o choque anafiláctico (7 días) B. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) C. Síncope vasovagal (7 días) D. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados E. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna

Vacuna o toxoide	Evento e intervalo desde la inmunización
VPH (tetravalente, bivalente, or 9 valente) - 9vHPV, 4vHPV, 2vHPV	A. Anafilaxis y choque anafiláctico (7 días) B. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) C. Síncope vasovagal (7 días) D. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados E. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna
Nuevas vacunas incluida COVID-19	A. Anafilaxis. B. Lesión de hombro relacionado con la administración de la vacuna (7 días) C. Síncope vasovagal (7 días) D. Alguna complicación aguda o secuela (incluyendo muerte) de los eventos mencionados E. Eventos descritos en el inserto de la vacuna como contraindicación a dosis adicionales de vacuna

ANEXO 2. VIGILANCIA ACTIVA PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES ENTRE 17 Y 45 AÑOS

Introducción

El desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2, es la opción más importante para el control de la propagación del virus, disminuir el número de hospitalizaciones y casos graves de la COVID-19 y la reducción de la mortalidad por este agente (42, 43). Estudios han descrito el impacto de la vacunación en la reducción de hospitalizaciones y fallecimientos por la COVID-19, datos reportados en España refieren efectividad de 71 % para evitar hospitalización y de 82 % para evitar fallecimiento (44, 45).

La OMS, y diversos países han autorizado el uso de emergencia para algunas vacunas contra la Covid-19 Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Rusia, China, India están entre los primeros países que otorgaron estas autorizaciones. Actualmente hay alrededor de 232 vacunas en desarrollo en diferentes etapas y nueve aprobadas por diferentes países de la unión europea (46). En Colombia, el INVIMA, ha otorgado autorización

sanitaria de su uso en emergencia ASUE a cuatro vacunas (47). Las vacunas deben monitorearse continuamente, con el objetivo de proteger a la población, verificando que los beneficios de su aplicación sean mayores que los riesgos que se generan (48).

Desde mediados de febrero de 2021, varios países europeos como Austria, Dinamarca, Noruega, Alemania y Reino Unido; y Australia han notificado casos de trombosis con síndrome de trombocitopenia (STT) en personas que recibieron vacuna de AstraZeneca, más recientemente en EE. UU con la vacuna de Janssen. Posteriormente, en abril de 2021, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) informó la aparición inusual de trombos sanguíneos en personas previamente vacunadas contra COVID-19, específicamente con AstraZeneca y Janssen. El Reino Unido sugiere riesgo de aproximadamente cuatro casos por millón de dosis administradas

de AstraZeneca, y en la Unión Europea (UE) se estima aproximadamente uno por 100 000 (49).

Justificación

Como consecuencia de los desafíos que han aparecido en torno a la pandemia, se emprendió un acelerado desarrollo de vacunas, como parte de las medidas para disminuir la diseminación con SARS-CoV-2 y las formas más graves de la COVID-19, lo cual ha traído como resultado la aprobación por gobiernos de diferentes países de algunas de las vacunas que se han desarrollado.

En Colombia por la emergencia sanitaria del SARS-Cov-2, de acuerdo con el Plan Nacional de Vacunación (51) han sido autorizadas para su uso en emergencia, las siguientes vacunas: Sinovac, Pfizer, AstraZeneca, Janssen, por parte del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) a junio de 2021 (47,52,53). El 17 de febrero de 2021 se inició el proceso de inmunización en Colombia, basado en el plan Nacional de Vacunación, que a 1 de junio de 2021 ha aplicado 10 382 967 dosis aplicadas de las cuales, 3 314 399 corresponden a primeras dosis (54).

Con Janssen se estima de uno en cada 100 000 dosis administradas (50).

Dado el proceso masivo de vacunación que se ha venido desarrollando para contrarrestar la pandemia por SARS-COV-2, es necesario estudiar los efectos adversos que puedan presentarse posterior a la inmunización con las vacunas disponibles en nuestro país contra la COVID-19, y realizar un análisis de los mismos, a fin de determinar si estos ocurren con más frecuencia de lo esperado en población general, y confirmar o descartar si esos tienen relación con la administración del biológico y con los tiempos de administración del mismo (45).

Teniendo en cuenta la presentación del Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) posterior a la vacunación contra COVID-19 con los biológicos de AstraZeneca y Janssen, se requiere realizar **Búsqueda Activa Institucional (BAI)** para casos relacionados con los accidentes cerebrovasculares y la trombosis venosa profunda por medio de los siguientes códigos CIE-10.

Tabla 2. Diagnósticos relacionados con TVP o ACV en CIE-10

Trombosis Venosa Profunda	Accidente Cerebrovascular
(I74) Embolia arterial y trombosis	(I60) Hemorragia subaracnoidea
(I80) flebitis y tromboflebitis	(I61) Hemorragia intracerebral
(I82) Otras embolias y trombosis venosas	(I62) Otras hemorragias intracraneales no traumáticas
(G08) Trombosis séptico de venas y senos venosos intracraneales o intraespinales	(I63) Infarto cerebral
	(I64) Apoplejía, no especificada como hemorragia o infarto
	(I65) Oclusión y estenosis de arterias precerebrales, no resultando un infarto cerebral
	(I66) Oclusión y estenosis de arterias cerebrales, no resultando un infarto cerebral
	(I67) Otras enfermedades cerebrovasculares
	(I68) Trastornos cerebrovasculares en enfermedades clasificadas en otra parte
	(I69) Secuela de enfermedad cerebrovascular

Se debe utilizar como fuente los Registros de Prestación de Servicios de Salud (**RIPS**), cargarlos y consolidarlos en Sivigila, desde el módulo SIANIESP RIPS y SIANIESP RUAF-ND, para este último, es necesario realizar el cargue del archivo de nacimiento y defunciones de la página web del sistema RUAF de MSPS.

Los casos que se detecten en la BAI, deben ser revisados y se debe realizar verificación del antecedente de vacunación y su relación temporal.

Criterios de inclusión:

Se incluirán los casos que cumplan simultáneamente con los siguientes criterios:

- Reporte de RIPS y RUAF de los diagnósticos relacionados en el cuadro 1

- Población con edad entre 17 y 45 años
- Personas con historial de vacunación contra la COVID-19 dentro de las cuatro semanas previas al reporte diagnóstico, esta información será verificada en conjunto con el personal del programa ampliado de inmunización del departamento.

Para aquellos pacientes, cuyos datos cumplan con los criterios de inclusión, se procederá a realizar revisión de historia clínica, para verificar sobre esta, los diagnósticos y la relación temporal entre el desarrollo de la patología y la aplicación de la vacuna.

Con la información obtenida, se procederá a realizar unidad de análisis departamental, para descartar o confirmar el evento adversa grave posterior a la vacunación.