

Comportamiento de los Eventos Adversos Posteriores a la Vacunación en el marco de la vigilancia de la seguridad de la vacuna contra COVID-19 en Antioquia, febrero de 2021 a 17 de mayo de 2022.

Vigilancia de Eventos Adversos Posteriores a la Vacunación (EAPV) contra COVID-19 en Antioquia.

El Boletín Epidemiológico Información para la acción, BIA, de la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, tiene como objetivo difundir la información de un evento específico, los lineamientos técnicos vigentes para la acción y algunas recomendaciones que se deben impulsar por los diferentes actores en cada uno de los municipios de Antioquia con el fin de reducir el riesgo de enfermar, complicarse y morir por un evento de interés en salud pública. La fuente de información es la notificación de los casos notificados al SIVIGILA y complementada por la gestión y las recomendaciones técnicas, realizadas por los referentes técnicos del ente departamental.

Agradecimientos al señor Gobernador, Secretaria de salud, Subsecretaria de Salud Pública, Director de Salud Colectiva.

Comité editorial

Oficina de Comunicaciones

Elaborado por:

María Angélica Maya Restrepo (1) (2) (6), Felipe Vargas Restrepo (1) (3), Carlos Velásquez Cuadros (1), Rita Almanza Payares (1) (4), Luis F. Garcia (1) (5).

- (1) Miembro del Comité Territorial de Expertos *ad hoc* del Departamento de Antioquia.
- (2) Secretaría Seccional de Salud de Antioquia y Protección Social de Antioquia
- (3) Equipo Comunidades Saludables de USAID
- (4) Secretaría de Salud de Medellín
- (5) Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria. Universidad de Antioquia

Especialista en Enfermedades Infecciosas, Hospital San Vicente Fundación.

INTRODUCCIÓN

La vacunación es una de las estrategias más costo-efectivas mundialmente reconocidas por su impacto en la salud colectiva. Mediante la vacunación se ha logrado el control, erradicación y eliminación de múltiples eventos inmunoprevenibles. Ejemplos como el control de la tosferina, la erradicación de la viruela, los avances en la erradicación de la poliomielitis, la eliminación del sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita dan cuenta de esto (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), elevó a emergencia en salud pública de interés internacional el brote por el nuevo coronavirus el 30 de enero de 2020, y declaró el nivel de pandemia el 11 de marzo del mismo año, desde entonces la COVID-19 se ha convertido en un reto para la ciencia, la academia y los organismos responsables de la salud pública. Las estrategias para la contención, mitigación, y promoción de las medidas no farmacológicas, el estudio sobre medicamentos antivirales y el diseño de vacunas han ocupado gran parte de este esfuerzo.

El desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 se basó en estudios con nuevas plataformas que se venían realizando para otros virus, así como en las plataformas que se habían utilizado desde hace muchos años para el desarrollo de otras vacunas. A esto se sumaron otros factores que acortaron el tiempo de su elaboración y aprobación, sin arriesgar su seguridad, tales como aportes para la financiación de la investigación, avances en la tecnología, el alto número de voluntarios para las pruebas y la realización en paralelo de su producción y los ensayos clínicos.

Antes de su aplicación en campañas masivas, las vacunas para COVID-19 pasaron por un riguroso proceso de investigación por fases para determinar su seguridad, inmunogenicidad, eficacia, precauciones, contraindicaciones, así como los posibles eventos adversos posteriores a la vacunación (EAPV). En Colombia el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) lidera el proceso de farmacovigilancia, a través del cual se busca identificar los eventos adversos no evidenciados durante las fases de investigación y aportar evidencia sobre la seguridad de estas (1).

Una vez que el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS), mediante el decreto 109 de 2021, definiera el Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19, el departamento de Antioquia conformó el Comité Territorial de Expertos *ad hoc* para la evaluación de casos sospechosos de EAPV, integrado por profesionales especializados en diferentes disciplinas relacionadas con la vacunación, con el fin de aportar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia información relacionada con la identificación y clasificación de los casos de EAPV, según el protocolo de del Instituto Nacional de Salud (INS) (2).

A través de la ficha epidemiológica 298 notificada al Sistema de Vigilancia epidemiológica, el INS realiza la captación de la información para el monitoreo y análisis de estos eventos, con el fin de orientar las acciones que permitan vigilar la seguridad, efectividad, y calidad de las vacunas para mantener la confianza en el programa de vacunación, las cuales son consolidadas en los planes de crisis que cada ente territorial diseña para acompañar los procesos de vacunación.

A su vez, en la resolución 1403 de 2007 el MSPS estableció que las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) con servicios farmacéuticos deben reportar los EAPV relacionados con medicamentos, vacunas, medios de contraste, pruebas diagnósticas y productos fitoterapéuticos. En este contexto, las personas que reciben una vacuna, sus familiares o cuidadores, los médicos tratantes, las IPS, las secretarías de salud y los laboratorios farmacéuticos hacen parte del programa de farmacovigilancia de Colombia y deben reportar eventos adversos que sospechen (3).

OBJETIVO

Describir el comportamiento de los EAPV contra COVID-19 en el departamento de Antioquia en el periodo comprendido entre el 18 de febrero de 2021 a 17 de mayo de 2022, analizando los indicadores del evento como un aporte al Sistema Nacional de Farmacovigilancia para el seguimiento a la seguridad de las vacunas utilizadas.

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

- **Definición de evento adverso posterior a la vacunación (EAPV):** cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad que siga a la vacunación.
- **Definición operativa de EAPV grave:** Cualquier signo, síntoma, trastorno o síndrome clínico que presenta la persona 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. Aplica para los casos de morbilidad y mortalidad (1). Estos casos ingresan al sistema de vigilancia a través del software SIVIGILA.
- **Definición operativa de EAPV leve:** Cualquier signo o síntomas en las 24 a 48 horas siguientes a la aplicación de la vacuna. No pone en riesgo la vida, se resuelve sin necesidad de tratamiento en las primeras 48 horas y no

produce consecuencias a largo plazo o discapacidad. Estos casos ingresan al sistema de vigilancia a través del software VIGIFLOW (1).

Clasificación final de los casos

Cuando un EAPV grave se notifica, no significa que la vacuna sea la causante. Para determinar si hay causalidad se requiere un análisis multidisciplinario basado en la historia clínica, la evaluación del puesto de vacunación, la investigación epidemiológica de campo, el carné de vacunas, la ficha de notificación y otros documentos pertinentes. El protocolo de farmacovigilancia del INS (1) clasifica los eventos en las siguientes categorías:

- *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, pero 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.
- **Criterio de exclusión:** Casos en los que no se logre recopilar la información suficiente para el análisis.

ANTECEDENTES

Desde la identificación de SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan- China, hasta junio de 2022 se han presentado 533 millones de casos confirmados y 6.3 millones de fallecidos (4). La carrera por desarrollar vacunas eficientes y seguras se convirtió en una prioridad global, permitiendo la investigación y aprobación en tiempo récord de varias plataformas de inmunización, con el objetivo de frenar el rápido avance de la pandemia.

En el mundo, hasta mayo de 2022, 65.7% de las personas han recibido al menos una dosis de vacuna contra COVID-19. Se han aplicado aproximadamente 11.740 millones de dosis (5). En Colombia se han aplicado 82.8 millones de dosis y 69.8% de la población ha completado su esquema básico de vacunación. En Antioquia, 70.5% de la población tiene esquema de vacunación básico, 43.72% tiene una dosis de refuerzo y 0.26% tiene dos dosis de refuerzo. Estos datos confirman que la campaña de vacunación contra COVID-19 es la más amplia de la historia.

En el contexto de la aplicación masiva de vacunas, se han reportado algunos efectos adversos no identificados en los estudios de aprobación. El esfuerzo de los organismos de farmacovigilancia ha logrado formar un cuerpo de evidencia que permite asociar algunos de estos eventos a determinado tipo de plataforma vacunal, por ejemplo la Agencia de Medicina Europea (EMA) ha reportado frecuentemente reportes de los eventos recolectados en su territorio (tabla 1). El número de efectos adversos es bajo en relación con la cantidad de dosis aplicadas de vacunas contra la COVID-19, lo que permite afirmar que la inmunización es segura, aunque no inocua. Teniendo en cuenta el papel protector de las vacunas en la prevención de las formas graves de COVID-19, se considera que esta es la intervención que más vidas ha salvado, entre todas las utilizadas durante la pandemia.

Tabla 1. Síntesis de los eventos que la Agencia Europea de Medicina (EMA) ha estudiado y su relación con las vacunas de la COVID-19 (informes sucesivos de EMA desde 28 de enero de 2021 hasta 12 de mayo de 2022)

Reacción evaluada	Pfizer	Moderna	Janssen	AstraZeneca
Reacciones de hipersensibilidad				
Síndrome de trombosis con trombocitopenia				
Mielitis transversa				

Miocarditis/pericarditis	Rojo			
Hepatitis autoinmune	Verde	Verde		
Rechazo del injerto corneal	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Síndrome de fuga capilar	Verde	Amarillo		
Vasculitis cutánea de pequeño vaso			Amarillo	
Infarto del miocardio			Amarillo	Amarillo
Tromboembolismo pulmonar			Amarillo	Amarillo
Alteraciones menstruales	Verde			
Parestesias e hipoestesias	Rojo	Rojo		
Síndrome inflamatorio multisistémico	Verde			
Eritema multiforme	Rojo			
Glomerulonefritis y síndrome nefrótico	Verde			
Inflamación localizada de la cara en personas con antecedentes de inyecciones de relleno dérmico	Rojo			

Convenciones: Rojo. La información recolectada indica que hay un aumento en la frecuencia de este evento en personas vacunadas con una vacuna contra COVID-19 y dicho efecto adverso se ha incluido en la información comercial del producto. Amarillo: se está estudiando el evento y aún no es claro si hay relación. Verde: los estudios demuestran que no hay relación entre el evento y la vacuna. Blanco: no existe una pronunciación de la EMA al respecto. En la vigilancia no se ha observado señales de alerta sobre la vacuna contra COVID-19 y ese evento.

*Esta tabla no incluye efectos adversos de la vacuna fabricada por Sinovac porque en Europa no se ha aplicado dicha vacuna. Tomado y adaptado los reportes de Farmacovigilancia frente a las vacunas contra la COVID-19 por la EMA (6).

Ningún medicamento aprobado es inofensivo, por tanto, se acepta que exista una proporción de eventos indeseables. Para todos los medicamentos, se vigilan estos eventos y según la frecuencia con la que se presentan se clasifican (tabla 2), (7).

Tabla 1. Clasificación de los eventos adversos de los medicamentos según su frecuencia por dosis administradas.

Clasificación	Frecuencia del evento
<i>Muy común</i>	1 caso o más por cada 10 dosis ($\geq 10\%$)
<i>Común</i>	1 caso o más por cada 100 dosis o menos de 1 caso por cada 10 dosis ($\geq 1\%$ y $<10\%$)
<i>No común</i>	1 caso o más por cada 1000 dosis o menos de 1 caso por cada 100 dosis ($\geq 0.1\%$ y $<1\%$)
<i>Raro</i>	1 caso o más por cada 10000 dosis o menos de 1 caso por cada 1000 dosis (0.01% y $<0.1\%$)
<i>Muy raro</i>	Menos de 1 caso por cada 10000 dosis ($< 0.01\%$)
<i>De frecuencia no conocida</i>	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Con los datos que han ido recopilando los estudios y las agencias reguladoras se han podido caracterizar algunos eventos adversos por tipo de plataforma vacunal:

1. Para el caso de la plataforma de vacunas RNAm (incluye las vacunas de Pfizer y Moderna) se conocen algunos eventos adversos que, aunque raros, requieren atención médica inmediata:

1.1. Reacciones de hipersensibilidad: Son reacciones alérgicas que se producen después de su aplicación. Rash y prurito puede presentarse en 1 de cada 100, urticaria y angioedema en 1 en 1000, y anafilaxis en 5-11 casos por cada millón de dosis aplicadas. Estos síntomas ocurren en los primeros 30 min después de la aplicación de la vacuna y es más frecuente en mujeres jóvenes. La reacción es atribuida a la hipersensibilidad al Polietilenglicol (PEG), molécula utilizada en la construcción de las microvesículas lipídicas que contienen el RNAm viral. Estos eventos responden adecuadamente al manejo médico (8, 9).

1. 2. Pericarditis y miocarditis: estos eventos han sido más frecuentes en hombres, suelen ser cuadros leves y con excelente pronóstico. Los síntomas más frecuentes son disnea, palpitaciones y dolor en el pecho y se presentan generalmente en la semana siguiente a la aplicación de la segunda dosis (10). Se ha calculado una incidencia de 1 por cada 10.000 dosis aplicadas (11). La miocarditis y la pericarditis causadas por COVID-19 y otros virus son mucho más frecuentes que las causadas por estas vacunas, por lo que el beneficio de la vacunación sobrepasa el riesgo.

2. Para la plataforma de vacunas que utilizan vectores adenovirales (incluye las vacunas de AstraZeneca y Janssen) también se han identificado algunos efectos adversos raros, pero que requieren atención médica inmediata como:

2. 1. Síndrome de trombosis con trombocitopenia (VITT del inglés "*Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenic*"): este es un síndrome raro en el que se presentan trombos venosos, principalmente en los senos venosos cerebrales, las venas esplénica y hepática, con trombocitopenia concomitante. El VITT es causado por el desarrollo de autoanticuerpos contra el factor 4 plaquetario. Inicialmente, se describió principalmente en mujeres, pero con el tiempo se ha visto que la diferencia entre género no es tan marcada. El evento es más frecuente en menores de 60 años y es más común después de la primera dosis (12, 13). Los afectados inician síntomas en las tres semanas siguientes a la vacunación. Los síntomas varían según el sitio de la trombosis; los más frecuentemente reportados son cefalea, convulsiones, visión borrosa, cambios en el estado mental, petequias, sangrado, disnea, dolor en el pecho, dolor en las extremidades o dolor abdominal persistente. La enfermedad empeora si se trata con anticoagulantes de tipo heparínico. El riesgo de trombosis venosa cerebral y trombosis venosa portal por COVID-19 es mucho más alto que el riesgo de VITT posvacunal por lo que el beneficio de la vacuna supera el riesgo (14).

2. 2. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI): En la cohorte prospectiva nacional de Escocia se identificó una asociación entre la vacunación con AstraZeneca y la aparición de púrpura trombocitopenia idiopática, que se presentaba principalmente en los 27 días posteriores a la aplicación de la vacuna con una incidencia de 1,13 casos por cada 100.000 dosis aplicadas (15).

2. 3. Mielitis transversa: es un efecto raro que produce inflamación del cordón medular. Se manifiesta con debilidad en las piernas y manos, alteración en la capacidad para la micción y la defecación. Un mecanismo de mimetismo molecular hace que haya producción de auto-anticuerpos contra componentes de la fibra nerviosa. Es mucho más frecuente que se produzca como consecuencia de la COVID-19, pero en casos raros se ha producido después de la vacunación con

vacuna de AstraZeneca (16). Los síntomas inician generalmente en las dos semanas siguientes a la vacunación. El tratamiento con esteroides e inmunoglobulina intravenosa resulta en mejoría clínica.

2. 4. Síndrome de Guillain-Barré: incluye un espectro de neuropatías periféricas mediadas inmunológicamente por autoanticuerpos contra glicolípidos presentes en la membrana de las fibras nerviosas (axones). Se manifiesta generalmente por una parálisis motora simétrica con o sin afectación sensorial y autonómica. Su diagnóstico se basa en el examen electromiográfico, el estudio del líquido cefalorraquídeo e imágenes. La principal causa es postinfecciosa, la COVID-19 se ha asociado a múltiples casos de Guillain-Barré en los años de pandemia. Adicionalmente, la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos (FDA) alertó sobre una posible asociación entre la aplicación reciente de vacuna de Janssen y la aparición de este síndrome. El manejo incluye tratamiento de soporte y en ocasiones plasmaféresis. Los casos notificados han sido muy pocos, por lo que hasta ahora ni la FDA ni la Agencia Europa de Medicina (EMA) pueden asegurar que haya una relación de causalidad entre la vacuna de Janssen o AstraZeneca y el Síndrome de Guillain-Barré (17).

3. Para la plataforma de vacunas con virus inactivados (incluye Sinovac) no se han reportado efectos adversos graves que llamen la atención de los entes de vigilancia de los países donde están aprobadas. En la literatura el efecto adverso grave que más se ha reportado son las reacciones de tipo alérgico, como urticaria, angioedema, prurito, exantema, que parecen ser más comunes con la primera dosis.

METODOLOGÍA

Este Boletín presenta un análisis descriptivo retrospectivo de los EAPV reportados con las vacunas contra COVID-19 utilizadas en el departamento de Antioquia, captados a través del SIVIGILA, Vigiflow o notificación informal (rumores) en el periodo comprendido entre las semanas epidemiológicas 7 de 2021 a la semana 20 de 2022 (18 de febrero de 2021 y 17 de mayo de 2022). Los casos que cumplieron criterio de gravedad fueron analizados teniendo en cuenta la información aportada por las Unidades Primarias Generadoras de Dato (UPGD) y los entes territoriales municipales y consignada en las historias clínicas, investigación epidemiológica de campo, autopsia verbal (si aplicaba), informe de necropsia (si aplicaba), informe de visita al punto de vacunación y otros datos relacionados con el proceso, para cuya consolidación se utilizó un formato propio elaborado por la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Los casos que cumplieron criterio de sospecha de EAPV grave, fueron reportados por notificación obligatoria inmediata a través de la ficha 298 de SIVIGILA.

Un pre-comité valoró los casos graves notificados y reclasificó como leves los que no cumplían criterios graves. Los eventos notificados como graves en los que se demostró que la COVID-19 era la causa de los síntomas, no fueron analizados en el Comité. En total el pre-comité seleccionó 122 casos que cumplieron definición de sospecha de gravedad para ser analizados en el Comité de Expertos

El Comité Territorial de Expertos *ad hoc* del departamento se reunió semanalmente para analizar la información y, siguiendo el protocolo de farmacovigilancia del INS (1), clasificó los eventos en asociados a los componentes de la vacuna, coincidentes, no concluyentes, relacionados con ansiedad o atribuidos al programa de vacunación.

Las variables continuas son expresadas en mediana y rango intercuartilico (RIQ), las variables categóricas son expresadas en frecuencias y porcentajes. Se calcularon las tasas de EAPV de acuerdo al número de dosis aplicadas, para esto se tomó el reporte de dosis aplicadas al 17 de mayo de 2022 (Tabla 3). Para el cálculo de tasa de eventos adversos por número de habitantes se tuvo en cuenta la distribución poblacional DANE para Antioquia (18).

Tabla 3. Vacunas administradas en Antioquia en las semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

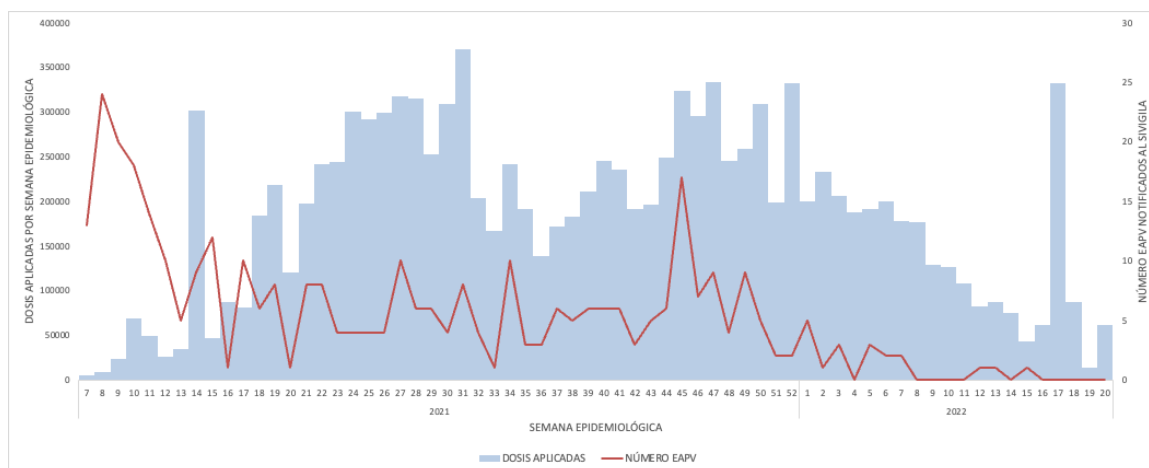
Dosis administradas	No. dosis
Primeras dosis	5.082.702
Segundas dosis	4.195.771
Monodosis	949.331
Primer Refuerzo	1.846.834
Segundo Refuerzo	26.007
Total dosis administradas	12.100.645

RESULTADOS

En el periodo evaluado, se notificaron 12.233 EAPV en Antioquia, 11.877 (97%) se notificaron por VIGIFLOW y 356 (3%) por SIVIGILA, en este periodo se administraron 12.100.645 dosis de vacunas contra la COVID-19. El 50% de las notificaciones se hicieron entre las semanas 7 y 25 (Figura 1), lo cual corresponde a personas vacunadas en las etapas uno y dos de la primera fase del Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19. Entre las semanas 7 a 11 se presentó una elevada notificación de casos al SIVIGILA ya que se comenzó el Plan de Vacunación COVID-19 en Antioquia y había desconocimiento sobre la definición de caso, la mayoría de los eventos de ese periodo fueron reclasificados como casos leves. En la semana 45 hubo un incremento en el reporte de casos producto de un incremento en las dosis aplicadas durante el mes de noviembre. Durante el 2022 ha bajado considerablemente la notificación de casos respecto al año anterior por la reducción del número de dosis diarias aplicadas.

En el periodo evaluado, de los 356 EAPV sospechosos graves notificados, 122 casos (34,2%) fueron seleccionados por el pre-comité para ser analizados en el Comité Territorial de Expertos. Los casos restantes no fueron considerados porque no cumplieron definición de caso grave, se reclasificaron como leves y fueron reportados por Vigiflow.

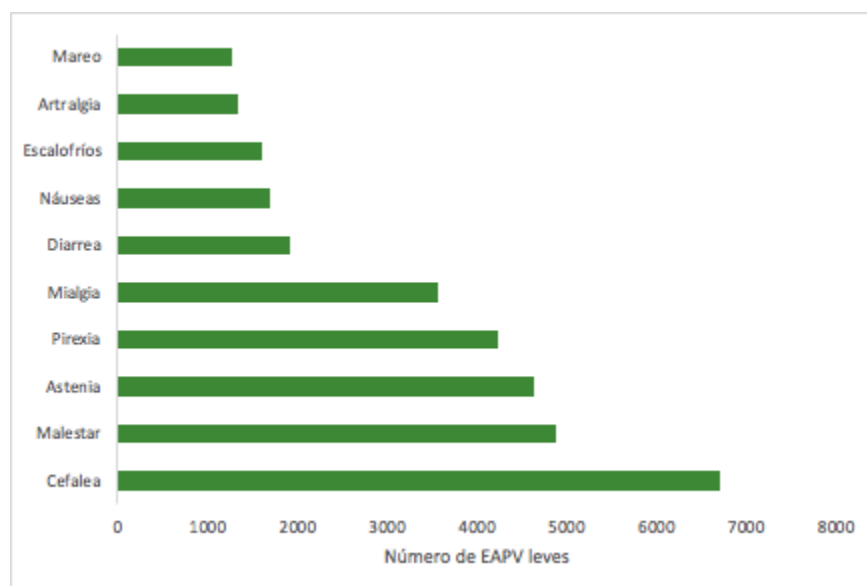
Figura 1. Distribución de reportes de casos sospechosos de EAPV graves (n=356) y dosis aplicadas. Antioquia, semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SIVIGILA.



Descripción de los EAPV leves reportados en Vigiflow

Siguiendo los lineamientos del INS, la notificación de los EAPV leves se realizó por la herramienta VIGIFLOW, la cual permite consolidar la información de los síntomas leves esperados, presentados posteriores a la inmunización. Los eventos registrados guardan coherencia con los expuestos en los anexos técnicos de las vacunas, los cuales reportan cefalea, malestar general y fiebre como los síntomas más prevalentes, seguidos de mialgias, adinamia y astenia. Los eventos leves reportados se presentaron en proporciones similares con todas las vacunas utilizadas (Figura 2).

Figura 2. Distribución de síntomas de EAPV leves notificados (n=11.877). Antioquia, semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: VIGIFLOW.



Los eventos leves suelen tomarse por la comunidad como esperados, muchos de ellos no se reportan, por tanto, como pasa con otros medicamentos, puede haber gran subregistro en este reporte.

Descripción de los EAPV graves y los analizados por el comité territorial de expertos

Debido a su densidad poblacional, 76,2% de las dosis de vacuna contra COVID-19 han sido administradas en el Valle de Aburrá, seguido de la subregión de oriente con 10,6%, para una tasa de reporte de eventos graves de 11,5 y 10,3 por 1.000.000

dosis administradas, respectivamente (Tabla 4). De los 122 casos analizados por el Comité, los municipios que más notificaron fueron Medellín con 87 (71,3%), Rionegro con 9 (8,4%) y Bello con 2 (1,6%).

Tabla 4. Tasa de reporte de casos sospechosos de EAPV graves por subregiones. Antioquia, semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

Subregión*	Total, de dosis administradas	Reporte de EAPV graves	N°. reportes de casos EAPV por cada 1.000.000 dosis administradas
Norte	389.622	7	18
Valle de Aburrá	8.079.585	93	11,5
Oriente	1.257.333	13	10,3
Urabá	716.540	6	8,4
Suroeste	597.588	4	6,7
Occidente	321.427	2	6,2
Nordeste	287.021	1	3,5
Magdalena Medio	151.703	0	0
Bajo cauca	299.826	0	0
Otros países**	No aplica	2	No aplica
TOTAL	12.100.645	122	10,6

* Se refiere a la región donde el sujeto fue vacunado.

** Personas que reportaron EAPV graves y fueron vacunados por fuera de Colombia.

La mayoría de los casos analizados fueron considerados atribuidos a los componentes de la vacuna, no concluyentes o coincidentes (Tabla 5). Los eventos atribuidos al programa de vacunación y relacionados con ansiedad fueron muy escasos.

Tabla 5. Clasificación de los EAPV graves analizados en el comité de expertos según clasificación INS. Antioquia, semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

Clasificación INS EAPV	N	Tasa por millón de dosis aplicadas
Atribuidos a componentes de la vacuna	41	3,39
Considerados eventos coincidentes	38	3,14
No concluyentes	36	2,98
Relacionados con ansiedad	5	0,41
Atribuidos al programa de vacunación	2	0,17
TOTAL	122	10,08

Un 25% de los eventos analizados, si bien cumplían criterios de gravedad por la definición epidemiológica porque requirieron atención médica, no cumplían criterios de gravedad clínica para requerir hospitalización.

Los eventos graves analizados fueron más frecuentes en mujeres que en hombres; la mediana de edad fue 45 años (RIQ 30 a 74), se encontraron más eventos en el sexo femenino en los grupos de edad de 40 a 79 años; solo en el grupo de 20 a 49 años los eventos fueron más frecuentes en hombres (Tabla 6 y Figura 3). La gran mayoría de los eventos se reportaron en personas vacunadas en área urbana, lo cual es esperable pues fueron los centros urbanos los que más dosis aplicaron (Tabla 6).

Tabla 6. Características de los sujetos notificados con EAPV grave. Antioquia, semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

Variable	EAPV graves analizadas por el comité (N = 122)
Género	
Mujer, n (%)	73 (60)
Hombre, n (%)	49 (40)
Casos por rangos de edad, n (%)	
4 a 19 años	17 (13,9%)

20 a 39 años	32 (26,2%)
40 a 59 años	25 (20,5%)
60 a 79 años	21 (17,2%)
80 o más años	27 (22,1%)
Estrato, n (%)	
1	7 (5,7%)
2	21 (17,2%)
3	62 (50,8%)
4	13 (10,7%)
5	3 (2,5%)
Sin dato	16 (13,1%)
Residencia, n (%)	
Centro poblado	5 (4,1%)
Rural disperso	7 (5,7%)
Urbano	110 (90,2%)
Requirieron hospitalización, n (%)	92 (75%)
Tuvieron manejo ambulatorio, n (%)	30 (25%)

La tasa de eventos adversos graves en la población fue de 19,3 por millón de habitantes. La tasa por grupo etario más baja se observó en el grupo de 4 a 19 años (11.6 por millón de habitantes), y la tasa más alta fue en mayores de 80 años (197,63 por millón de habitantes). En este grupo, 55% de los eventos que se presentaron fueron clasificados como coincidentes y tenían relación con sus comorbilidades. Los EAPV graves atribuibles a la vacuna fueron más frecuentes en los grupos de 20 a 39 y 40 a 59 años de edad (Figura 3). En los niños de 3 a 11 años, población inmunizada con vacuna de Sinovac, se analizaron cinco eventos adversos en 959.531 dosis aplicadas a este grupo (tasa 5,2 por millón de dosis aplicadas) de los cuales: dos fueron convulsiones febriles (considerados asociados a componentes de la vacuna), uno tuvo un evento convulsivo relacionado con epilepsia de base (considerado coincidente), uno presentó un absceso en el sitio de aplicación de la vacuna (considerado asociado al programa de vacunación) y tuvo un evento vasovagal (considerado relacionado con la ansiedad).

Figura 3. Distribución de los EAPV graves analizados por el comité según grupos de edad y sexo. Antioquia semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

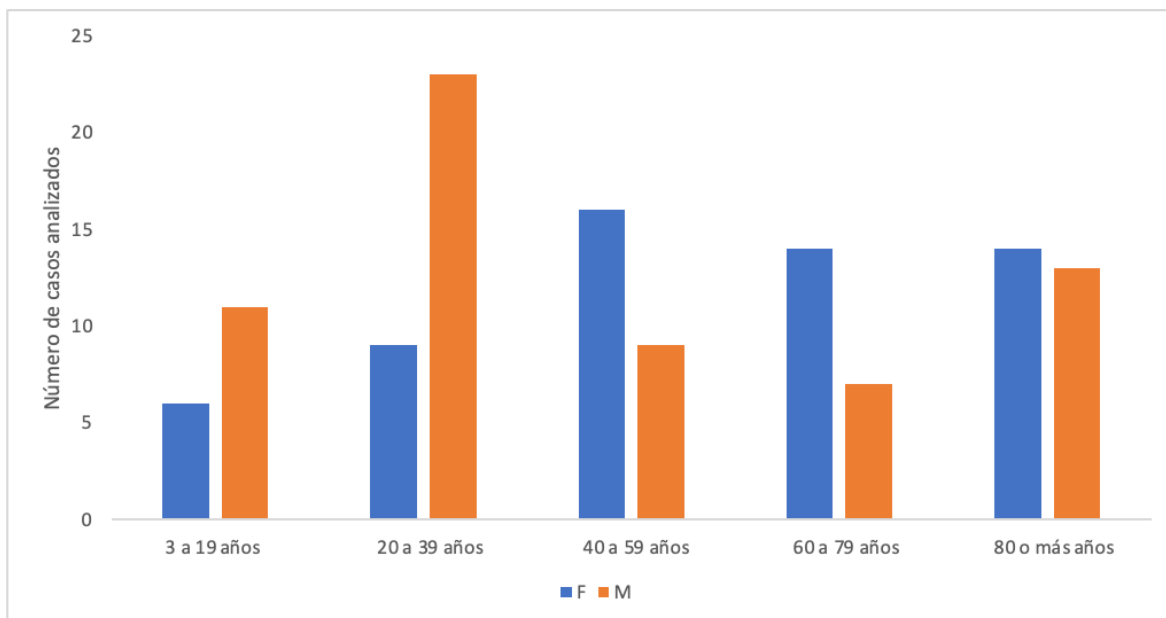
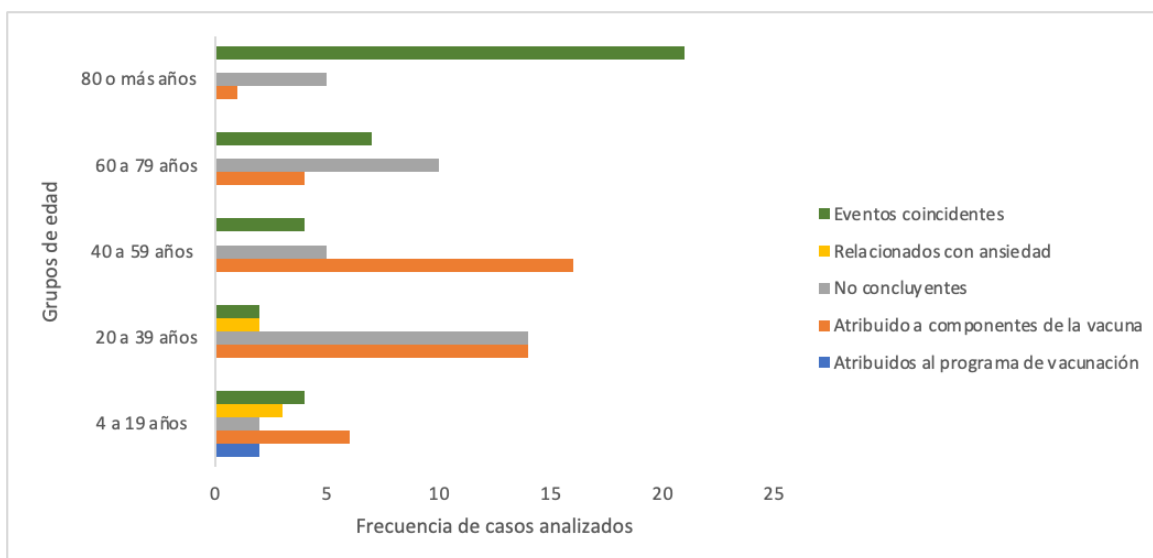


Figura 4. Distribución de EAPV graves según clasificación del evento y grupo de edad. Antioquia, semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.



Los 41 EAPV graves atribuidos a los componentes de la vacuna se distribuyeron así: Pfizer 22 (53,4%), Sinovac 6 (14,6%), Janssen 5 (12,2%), AstraZeneca 4 (9,76%), Moderna 4 (9,76%), y se categorizaron de acuerdo a los diagnósticos clínicos definidos (Tabla 7).

Tabla 7. Categorías de EAPV asociados a los componentes de la vacuna según tipo de vacuna. Antioquia semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

Por tipo de reacción	Pfizer	Moderna	Janssen	AstraZeneca	Sinovac	Total
Reacción alérgica	14	2	1	0	2	19
Enfermedades del sistema nervioso	5	1	3	1	3	13
Miocarditis o miopericarditis	3	1	0	0	0	4
Hematológicos o hemorrágicos	0	0	0	2	1	3
Eventos trombóticos	0	0	1	1	0	2
TOTAL	22	4	5	4	6	41

- Reacción alérgica (incluye anafilaxis, reacción alérgica mayor, toxicodermia): Tasa de 1,57 por millón de dosis aplicadas. Estos eventos se observaron en su mayoría en mujeres (18 casos), promedio de edad 43 años (rango 18 a 66 años). En 15 casos (79%) los síntomas iniciaron el mismo día de la vacunación. La mayoría se presentaron en la primera dosis (89%) y con la vacuna de Pfizer.
- Enfermedades del sistema nervioso (incluye meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica, convulsiones, miopatía): Tasa de 1,07 por millón de dosis aplicadas. No se observó predominio de género en esta categoría (6 casos en mujeres y 7 en hombres), la edad promedio fue 35 años (rango 5 a 67). El 46.2% (6 casos) de los eventos neurológicos se presentaron con vacunas de ARNm, el 30.8% (4 casos) con vacunas de

vectores adenovirales y 3 casos (23,1%) con vacunas de virus inactivados. El tiempo promedio entre la vacunación y el inicio de síntomas fue 16 días. No se identificaron casos de fallecimiento por estos eventos.

- Pericarditis o miopericarditis: Tasa 0,33 por millón de dosis aplicadas. Todos se presentaron en hombres, edad promedio 25 años (rango 14 a 42). El tiempo entre vacunación e inicio de síntomas fue entre 1 a 48 horas posteriores a la vacunación en el 75% de los casos. Ningún evento se presentó con la primera dosis. Estos eventos se observaron solo con vacunas de ARNm, 3 con Pfizer y uno con Moderna.
- Eventos hematológicos (incluye púrpura trombocitopénica): Tasa 0,24 por millón de dosis aplicadas, se presentaron en mujeres, con edad promedio de 67 años, en promedio a los 10 días de la vacunación. Dos de estos fueron con vacuna de AstraZeneca y uno con Sinovac.
- Eventos trombóticos (incluye tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa y arterial de miembros inferiores): Tasa 0,16 por millón de dosis aplicadas. Ninguno de estos eventos cursó con trombocitopenia. La edad promedio fue 40 años. Los eventos se produjeron en promedio al día 10 de la vacunación. Los dos eventos se presentaron con vacunas de vectores adenovirales (uno con Janssen y otro con AstraZeneca).

Los EAPV graves clasificados como no concluyentes fueron 36, esto es 3,23 por millón de dosis aplicadas. Según la vacuna aplicada estuvieron asociados a Sinovac 13 casos (36,1%), Pfizer 7 (19,4%), Moderna 7 (19,4%), AstraZeneca 5 (13,9%), Janssen 4 (11,1%). En este grupo se incluyen eventos adversos que, según la literatura, no han sido claramente relacionados con la vacuna, pero hay relación temporal, o aquellos en que los factores importantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas. De estos casos consideramos importante detallar los siguientes puntos:

Tabla 8. Categorías de EAPV no concluyentes según tipo de vacuna. Antioquia semanas epidemiológicas 7 de 2021 a semana 20 de 2022. Fuente: SSSYPSA.

Por tipo de reacción	Pfizer	Moderna	Janssen	AstraZeneca	Sinovac	Total
Reacción alérgica	0	0	1	0	1	2
Enfermedades del sistema nervioso	6	7	2	3	3	21
Pericarditis	0	0	0	0	1	1
Infarto agudo del miocardio	0	0	1	0	1	2
Hematológicos o hemorrágicos	1	0	0	0	0	1
Eventos trombóticos	0	0	0	2	5	7
Ictericia	0	0	0	0	1	1
Enfermedad respiratoria aguda (no se realizó prueba para descartar COVID-19)	0	0	0	0	1	1
TOTAL	7	7	4	5	13	36

- Reacciones alérgicas (incluye toxicodermia): incluye dos casos de reacción alérgica cutánea, ambos fueron en mujeres. En estos las pacientes estaban tomando concomitantemente otros medicamentos, lo que hacía difícil atribuirlos a las vacunas aplicadas.
- Enfermedades del sistema nervioso (incluye síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica, mielitis, polineuropatía, síndrome de Miller Fisher, meningitis aséptica, convulsiones, encefalitis, meningoencefalitis): Tasa 1,88 por millón de dosis aplicadas. 13 casos fueron en mujeres y 7 en hombres. Edad promedio 43 años (rango 15 a 88 años). El tiempo promedio entre la vacunación y el inicio de los síntomas fue 15 días, 9 casos iniciaron síntomas en la primera semana de vacunados, 3 en la segunda semana y 8 casos después del día 16 de vacunación. 13 de estos eventos (61,9%) ocurrieron después de vacunas de tipo ARNm, 5 (23,8%) con vacunas adenovirales y 3 (14,3%) con la vacuna Sinovac de virus inactivado.

- Eventos relacionados con trombos (incluye tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda): Tasa de 0,63 por millón de dosis aplicadas. Ninguno de estos eventos cursó con trombocitopenia. El promedio de edad fue 66 años (rango 29 a 87 años), 5 casos en mujeres y 2 en hombres. El tiempo promedio entre la vacunación y el inicio de síntomas fue 8 días, 2 de estos eventos se presentaron después de la vacuna Astrazeneca y 5 con Sinovac.

Atribuidos al programa de vacunación se notificaron y analizaron 2 casos, uno en una menor de 4 años que presentó un absceso en el sitio de aplicación de la vacuna y otro en un sujeto con antecedentes de hemofilia en el que se presentó un hematoma en el sitio de aplicación de la vacuna. En 4 casos se presentó una reacción por ansiedad.

No se han notificado eventos adversos graves de las vacunas contra COVID-19 en el binomio madre-hijo de mujeres embarazadas ni en lactantes, de 53.965 dosis aplicadas a esta población.

CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 ha sido una de las mayores crisis sanitarias registradas en la historia. Gracias al rápido avance de la ciencia y la tecnología, la inmunización de la población mundial se ha planteado como la solución para lograr el fin de la pandemia y de esta manera frenar la expansión de la enfermedad, limitando el impacto económico mundial, regional y local.

Históricamente, las vacunas han sido reconocidas por su potencial costo efectivo para el control, la eliminación y erradicación de enfermedades contagiosas. En la actual pandemia se ha demostrado ampliamente su eficacia para prevenir las formas graves de la COVID-19.

Como todos los medicamentos, las vacunas pueden ocasionar efectos secundarios diferentes a los esperados para la intención original de su uso. Estos en su mayoría son leves y obedecen a la respuesta de reactividad inicial donde el sistema inmune está aprendiendo a defenderse del patógeno; la vigilancia de estos eventos es imprecisa, pues muchas personas no reportan estos efectos, dado que suelen considerarse esperables, aquí se presentan los que fueron notificados por trabajadores de la salud y comunidad por medio de Vigiflow.

También pueden presentarse eventos adversos graves que obedecen a la respuesta de cada individuo. Los eventos graves, aunque requirieron atención médica fueron de buen pronóstico, se notificaron en su mayoría con la primera dosis y son catalogados como muy raros por su baja frecuencia respecto al número de dosis administradas.

La Secretaria de Salud de Antioquia continúa evaluando la seguridad de estas nuevas vacunas contra COVID-19 mediante el esfuerzo conjunto realizado por las UPGD, las Entidades Administradoras de Planes de Beneficio, los entes territoriales y la comunidad por medio del reporte de casos sospechosos de EAPV, sumado al análisis de cada caso grave por parte del Comité de Expertos. Este trabajo conjunto nos muestra que en nuestro territorio el perfil de seguridad de estas vacunas es adecuado, los eventos leves y graves reportados son similares a los identificados por otros países y en el caso de EAPV grave la frecuencia es muy baja. La información recopilada en este informe brinda tranquilidad a la población sobre la seguridad de las vacunas contra COVID-19 y permite seguir avanzando en lograr de manera conjunta la meta del Plan Departamental de Vacunación para controlar la emergencia sanitaria por COVID-19.

PROBLEMAS IDENTIFICADOS EN EL COMITÉ Y ACCIONES DE MEJORA:

El Comité Territorial de Expertos, después de analizar estos casos y observar algunas oportunidades de mejora, recomienda:

- 1) Mejorar la construcción de las historias clínicas y descartar causas alternativas que expliquen el cuadro clínico: En algunas historias no se ahondó lo suficiente en aspectos clínicos del paciente, evolución y en otras posibles causas que expliquen lo ocurrido. En estos casos se realizaron reuniones conjuntas con los prestadores del servicio de salud, logrando consolidar acciones de mejoramiento.
- 2) Reconocer la investigación epidemiológica de campo como una herramienta muy importante para el análisis de los EAPV: durante el periodo de análisis se observaron investigaciones epidemiológicas de campo (IEC) incompletas, con pobre descripción de los hechos pues solo se transcribió la historia clínica, por lo cual se realizaron capacitaciones con los profesionales y se desarrolló un formato para orientar la IEC y facilitar la recolección de la información.
- 3) Reconocer la anafilaxis cuando se presenta e instaurar el tratamiento correcto y oportuno: La anafilaxia es un efecto adverso raro, pero que requiere ser reconocido e inmediatamente utilizar adrenalina como tratamiento. Una de las razones por las que se determinó que los vacunados deben tener un tiempo de observación post-

vacunación, es por la posibilidad de presentar anafilaxia. En algunos casos se observaron dificultades del personal para hacer el diagnóstico de anafilaxia en forma oportuna y temor para utilizar la adrenalina, en muchos casos fue reemplazada por antihistamínicos y/o corticosteroides, los cuales no son el tratamiento de elección en esta reacción.

En estas oportunidades se realizó visita a los puestos de vacunación, se dio educación sobre cómo reconocer una anafilaxia y cómo manejarla. Dado que las personas con antecedentes de reacciones alérgicas tienen mayor riesgo de anafilaxia, se recomienda que estas personas se apliquen la vacuna de manera intramural para facilitar el uso de adrenalina como medicamento de primera línea y su observación posterior al proceso de vacunación por el tiempo necesario. Cabe anotar que la totalidad de estos casos tuvieron desenlace satisfactorio.

4) Facilitar el acceso y calidad de la atención en pacientes que consultan por síntomas que pueden estar asociados a la aplicación de vacunas: los EAPV graves son muy poco frecuentes, tal vez por esto los profesionales de la salud tuvieron demoras en realizar los diagnósticos y relacionarlos con el antecedente de vacunación, en ocasiones se observaron demoras en el acceso del paciente a los recursos de salud que requería por problemas en la IPS o en la Entidades Administradoras de Planes de Beneficio (EAPB). Cuando el Comité identificó estas demoras se acompañó al paciente y a las secretarías municipales, EAPB y/o IPS de atención con el fin de facilitar el acceso del paciente al servicio.

5) Reconocer la importancia de la notificación de EAPV: el equipo de Plan Ampliado de Inmunización (PAI) del Departamento y el Comité hacen un rastreo de medios y atienden rumores, de esta forma se identifican casos que no fueron notificados. Cuando uno de estos casos se captó, se hizo la retroalimentación con la IPS y EAPB, se dio educación sobre la definición de EAPV grave y como debe notificarse. También se dieron capacitaciones sobre notificación de EAPV leves.

6) Realizar toma de muestras o necropsias a personas que fallezcan sin una causa clara y haya acusación de daño de las vacunas por parte del personal de salud o la familia.

MIEMBROS DEL COMITÉ TERRITORIAL DE EXPERTOS

Alexander Aristizábal Solís, Químico Farmacéutico, referente programa Farmacovigilancia, Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Carlos Velásquez Cuadros, Médico epidemiólogo.

Daniel Arango Soto, pediatra intensivista.

Edna Carolina Chinchilla Escobar, médica Toxicóloga.

Felipe Vargas Restrepo, Epidemiólogo, Equipo PAI COVID19 Programa Comunidades Saludables de USAID.

Gustavo Roncancio Villamil, médico infectólogo, Clínica Cardiovid.

Johana María Vélez Lopera, enfermera epidemióloga, referente programa inmunoprevenibles, Secretaría de Salud de Medellín.

Juan Gonzalo Mesa Monsalve, Pediatra infectólogo.

Laura Rivera Santamaría, Enfermera líder componente vigilancia inmunoprevenibles PAI, Secretaría de Salud de Medellín.

Lina María Vélez Londoño, Enfermera epidemióloga.

Luis F. García, Médico inmunólogo, Universidad de Antioquia.

Marcela Arrubla Villa, profesional universitaria. Referente programa inmunoprevenibles, Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Margarita Rosa Giraldo, Bacterióloga epidemióloga.

María Angélica Maya Restrepo, Médico infectólogo. Hospital San Vicente Fundación y asesora Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Mary Ruth Brome Bohorquez, Médica Patóloga.

Rita Elena Almanza Payares, Enfermera epidemióloga. Líder epidemiología Secretaría de Salud de Medellín.

Ubier Gómez Calzada, Médico Toxicólogo, Universidad de Antioquia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Salud, Protocolo de Farmacovigilancia de vacunas (evento adverso posterior a la vacunación) Bogotá DC, Julio 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Farmacovigilancia%20vacunas%2029-07-2021.pdf>
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 109 de 2021. Por el cual se adopta el Plan Nacional de Vacunación contra la COVID - 19 Y se dictan otras disposiciones [Internet]. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO-109-29-ENERO-2021.pdf>
3. 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]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949>.
4. Organización Mundial de la Salud. **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 June 2022. Edition 96.** Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2022>.
5. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. Actualizado a 27 de mayo de 2022. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
6. European Medicines Agency. Safety of COVID-19 vaccines. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>.
7. Report of CIOMS Working Groups III and V. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Second Edition. Geneva, 1999. Página 36. Disponible en: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/03/Guidelines-for-Preparing-Core-Clinical-Safety-Info-Drugs-Report-of-CIOMS-Working-Group-III-and-V.pdf>.
8. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:46–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>.

9. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, Donahue JG, Kharbanda EO, Naleway A, Nelson JC, Xu S, Yih WK, Glanz JM, Williams JTB, Hambidge SJ, Lewin BJ, Shimabukuro TT, DeStefano F, Weintraub ES. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Oct 12;326(14):1390-1399.
10. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, Weissbach A, Lowenthal A, Ayalon I, Adam D, Yarden-Bilavsky H, Bilavsky E. Transient Cardiac Injury in Adolescents Receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Oct 1;40(10):e360-e363.
11. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. 2020. Dic 9. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-9-december-2021_en.pdf
12. Isaac See. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS.2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.7517.
13. Joanne Lacy. VITT and Second Doses of Covid-19 Vaccine. *NEJM* DOI: 10.1056/NEJMc2118507
14. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine*. 2021 Sep;39:101061.
15. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, McCowan C, Agrawal U, Shah SA, Ritchie LD, Murray J, Pan J, Bradley DT, Stock SJ, Wood R, Chuter A, Beggs J, Stagg HR, Joy M, Tsang RSM, de Lusignan S, Hobbs R, Lyons RA, Torabi F, Bedston S, O'Leary M, Akbari A, McMenamin J, Robertson C, Sheikh A. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1290-1297.
16. Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021 Apr 26;12:653786.
17. Dyer O. Covid-19: Regulators warn that rare Guillain-Barré cases may link to J&J and AstraZeneca vaccines. *BMJ*. 2021 Jul 14;374:n1786. doi: 10.1136/bmj.n1786. PMID: 34261628.

18. DANE. Proyecciones de población. Disponible en:
<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>.



GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA
SECRETARÍA SECCIONAL DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL

