

# COVID-19

## RECOMENDACIONES PARA LA GESTIÓN DE EVENTOS GRAVES, INESPERADOS O DE ESPECIAL INTERÉS IDENTIFICADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS CONTRA LA COVID-19

Mayo del 2021

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS  
Américas

**CONÓCELO. PREPÁRATE. ACTÚA.**

[www.paho.org/coronavirus](http://www.paho.org/coronavirus)

## Introducción

La disponibilidad y el acceso a vacunas seguras y eficaces para la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) son herramientas clave para contribuir al control de la actual pandemia causada por el virus SARS-CoV-2. En todo el mundo se están realizando acciones para desarrollar, evaluar y producir estas vacunas con rapidez y a gran escala ( 1).

La pandemia de COVID-19 se ha extendido rápidamente por el mundo y ha puesto bajo presión a los sistemas nacionales de salud. Lo anterior requiere de acciones pragmáticas y armonizadas para garantizar la flexibilidad y la simplificación necesarias de los procesos regulatorios relacionados con la introducción de las vacunas. Al mismo tiempo, sin embargo, se debe garantizar el monitoreo adecuado de la eficacia y seguridad de estas. En tal sentido, se deben establecer procedimientos regulatorios que permitan mantener la integridad de los ensayos clínicos y garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como del personal coordinador.

Una situación para considerar es que los ensayos clínicos en curso de vacunas contra la COVID-19 se desarrollan de manera simultánea a la administración masiva de las vacunas que ya han recibido autorizaciones de uso de emergencia. Esto constituye un obstáculo para el monitoreo de la seguridad dado que, en general, los mecanismos para la vigilancia en ambos casos no están integrados en los países. Muchas veces, las instituciones y equipos involucrados en el desarrollo clínico y la vigilancia posterior a la autorización no son necesariamente los mismos, por lo cual, dadas las condiciones habituales de notificación en los estudios clínicos, se requiere que existan acuerdos básicos en cuanto a la comunicación. La vigilancia posautorización de las vacunas suele depender de un sistema de información en el que deben interactuar de manera coordinada los programas nacionales de inmunización (PNI) (que necesitan conocer la situación de la aparición de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) con la finalidad de mejorar la planificación de las actividades de vacunación y establecer estándares de práctica seguros) y la autoridad regulatoria nacional (ARN), que tiene la misión de monitorear la seguridad de las vacunas y evaluar de forma periódica sus perfiles de riesgo. También puede interactuar la institución responsable de la vigilancia epidemiológica, proporcionando datos de aparición de las enfermedades que buscan prevenir las vacunas, e incluso, en algunos países, es la principal responsable de la vigilancia de los ESAVI. Es importante que todas las instituciones involucradas contribuyan con funciones específicas a la operatividad del sistema de vigilancia para cumplir el objetivo de controlar los riesgos para la población que implica el uso de estos productos (por ejemplo, a través de sistemas de información únicos, actividades de investigación, análisis o evaluaciones de causalidad conjuntos y desarrollo de informes interinstitucionales). En este documento se analizan las particularidades de la vigilancia de la seguridad de las vacunas en los ensayos clínicos en el contexto de la pandemia y las recomendaciones para una gestión adecuada de estas.

Este documento tiene como objetivo proporcionar recomendaciones para la notificación y evaluación de eventos adversos graves, sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (RAGI) y eventos adversos de especial interés (EA EI) provenientes de ensayos clínicos con vacunas contra la COVID-19 y su integración con la información de seguridad proveniente de la vigilancia posautorización. Está dirigido a las ARN y a todos los actores involucrados en el

monitoreo de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19, incluidos los PNI y los departamentos y oficinas de vigilancia epidemiológica (cuando sea responsabilidad de estos).

### **Autorización de ensayos clínicos en situación de pandemia**

La autorización y la supervisión de los ensayos clínicos por parte de la ARN son funciones de especial importancia para que la población general cuente con intervenciones terapéuticas con una relación favorable entre el beneficio y el riesgo, así como para proporcionar la mayor seguridad posible a quien participa del ensayo. Esta función adquiere una relevancia mayor en situaciones de emergencia de salud pública, como la actual pandemia por la COVID-19. Por este motivo, es fundamental que la ARN cuente con procedimientos que se adapten a esta situación y que le permitan responder de manera oportuna y eficiente.

La reglamentación y los procedimientos existentes para abordar situaciones de emergencia de salud pública (o diseñados para la actual pandemia por la COVID-19) deben considerar el efecto que pueden tener las restricciones para viajar, las medidas de cuarentena o la COVID-19 en sí misma en el desarrollo de los ensayos clínicos. Se debe tener en cuenta, también la posibilidad de que se generen cambios como, por ejemplo, en las visitas y los procedimientos del estudio, la recopilación de datos, el seguimiento y la notificación de eventos adversos, entre otros.

Se deben instalar procesos alternativos derivados de la situación de pandemia, con la finalidad principal de garantizar la seguridad de las personas participantes del ensayo clínico; asimismo, se debe asegurar que los sitios donde se realizará la investigación clínica contarán con cantidad suficiente de personal de apoyo capacitado, equipos y materiales relacionados con el protocolo del ensayo clínico; y que permanecerán abiertos a los participantes del ensayo para las evaluaciones respectivas. Si, por el contrario, las evaluaciones se realizan de forma virtual, el patrocinador del ensayo deberá garantizar el soporte de sistemas tecnológicos de información adecuados para tal fin.

Los ensayos clínicos autorizados en situación de emergencia de salud pública, como la pandemia por la COVID-19, deberán cumplir, al igual que los demás ensayos clínicos, con lo establecido en las buenas prácticas clínicas (2). Sin embargo, es importante considerar los siguientes aspectos que pueden afectar su desarrollo por las medidas y restricciones propias de la pandemia:

**Modificaciones al protocolo del ensayo clínico:** es muy probable que los patrocinadores de los ensayos clínicos requieran realizar modificaciones a los procedimientos especificados en el protocolo del ensayo. En tal sentido, es importante considerar la aplicación de medidas que faciliten la inclusión de enmiendas al protocolo necesarias para prevenir peligros inminentes para los participantes del ensayo, de forma que puedan aplicarse de manera inmediata, con la presentación posterior y la aprobación formal de dicha enmienda por parte del comité de ética y la ARN respectiva en un plazo establecido (3, 4).

Por ejemplo, la realización de comunicaciones por vía telefónica o por video para el monitoreo de la seguridad del participante, en lugar de las visitas físicas, puede ser necesaria para prevenir el riesgo inminente de contagio para los participantes y coordinadores del ensayo. En este caso, el patrocinador y los investigadores clínicos deberán documentar debidamente dicho proceso, así como las restricciones relacionadas con la COVID-19 que dieron origen al cambio realizado, la duración de dicho cambio y la información de los participantes que recibieron seguimiento con esa modalidad.

**Seguimiento del participante del ensayo clínico:** si entre las medidas aplicadas para el seguimiento de los participantes del ensayo debido a las restricciones derivadas de la situación de pandemia se utilizan evaluaciones electrónicas remotas, es importante que los patrocinadores del ensayo consideren utilizar la tecnología más adecuada para tal fin y desarrollen procedimientos que permitan proveer dicha tecnología (internet, celular, u otros según el caso) y apoyo técnico a los participantes del ensayo, los investigadores y cualquier otro personal que participe, para facilitar las evaluaciones respectivas (3).

Además, es importante considerar que el personal del ensayo clínico encargado de realizar las comunicaciones para el monitoreo a distancia o remotas debe contar con la capacitación respectiva para realizar comunicaciones por videoconferencia en tiempo real y cumplir con los procedimientos que permitan mantener la privacidad del participante del ensayo, de forma similar a lo establecido en la visita presencial.

En este tipo de comunicaciones para el monitoreo debe quedar registrada la identidad y la ubicación física del participante del ensayo y del investigador que realiza el monitoreo, y la fecha y hora de la videoconferencia.

**Monitoreo de los sitios donde se realiza el ensayo clínico:** durante la emergencia de salud pública, las actividades de monitoreo tradicional en el sitio donde se lleva a cabo el ensayo clínico pueden ser difíciles de realizar, y puede haber demoras en su ejecución. Por ello, es conveniente considerar la factibilidad de que ciertos aspectos de las visitas de monitoreo del sitio se realicen de forma remota. Se debe dar prioridad al seguimiento de las actividades del ensayo que son esenciales para la seguridad de los participantes y a la fiabilidad de los datos generados (3).

En el caso de aplicar este tipo de monitoreo del o de los sitios donde se realiza el ensayo, los patrocinadores e investigadores, deben documentar en detalle las actividades de monitoreo realizado a distancia y cualquier desviación del protocolo u otros problemas de incumplimiento de las buenas prácticas clínicas que se hayan identificado en cualquier momento.

## Definiciones

A continuación, se incluye una serie de definiciones de términos utilizados en este documento.

**Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI):** es cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurre luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna (5).

**Evento adverso de especial interés (EAEI):** es un evento clínicamente significativo predefinido e identificado antes, que puede tener una asociación causal con una vacuna y que necesita ser monitorizado y confirmado de manera meticulosa por medio de estudios específicos adicionales (5).

**Reacción adversa grave e inesperada (RAGI):** es una reacción adversa grave a un medicamento considerada inesperada porque su naturaleza o gravedad no es congruente con la información recopilada en el manual del investigador del producto en investigación (6, 7).

**Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización grave:** es un ESAVI que resulta en la muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o la prolonga, resulta en discapacidad significativa o permanente, o es un defecto de nacimiento (5). Cualquier evento clínico que requiere intervención para prevenir uno de los desenlaces previos puede ser considerado como grave.

## Aspectos clave de la notificación y la evaluación de eventos adversos en ensayos clínicos en la Región de las Américas

En el período comprendido entre octubre del 2020 y enero del 2021 se elaboró y se realizó una consulta regional sobre la normativa general de investigación clínica, la notificación y la evaluación de eventos adversos en ensayos clínicos a los diversos países de la Región de las Américas. Se realizaron las siguientes preguntas:

1. ¿Existen en su país regulaciones para la aprobación y la ejecución de ensayos clínicos en condiciones normales?
2. ¿La autoridad regulatoria de su país ha emitido normas para la realización de los ensayos clínicos relacionados con medicamentos y vacunas contra la COVID-19?
3. ¿Existen normativas o disposiciones legales en su país para la supervisión de eventos adversos en ensayos clínicos?
4. ¿La regulación en su país requiere que se notifiquen a la autoridad regulatoria nacional las sospechas de RAGI y EAEI provenientes de ensayos clínicos con medicamentos y vacunas para la COVID-19?

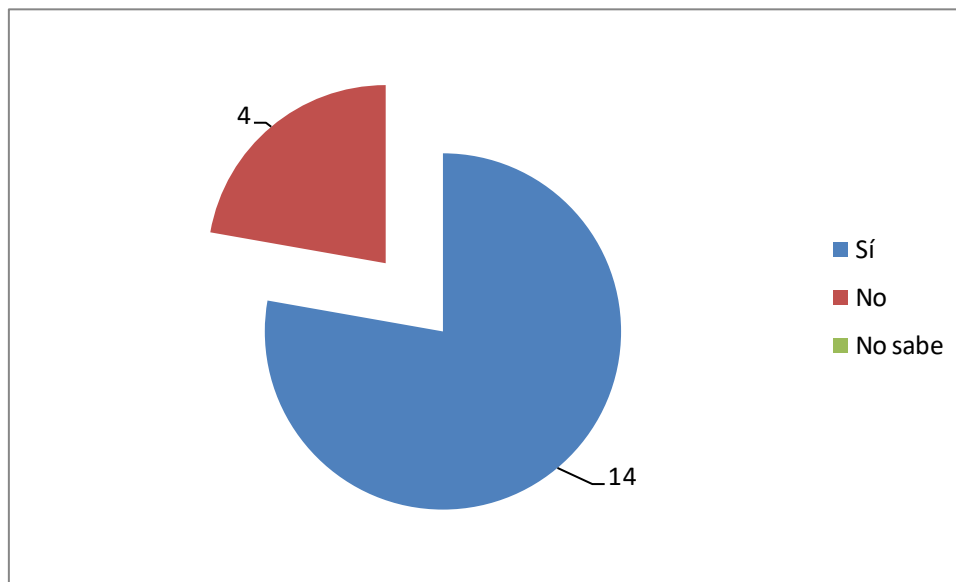
Dieciocho países de la Región respondieron en forma total o parcial a las preguntas: Argentina, Bahamas, Barbados, Brasil, Canadá, Costa Rica, Chile, Colombia, Cuba, El Salvador, Estado

Plurinacional de Bolivia, Estados Unidos de América, Guatemala, México, Paraguay, Perú, República Bolivariana de Venezuela, y Trinidad y Tobago.

### Legislación para ensayos clínicos en condiciones normales

Catorce de los países que respondieron total o parcialmente la consulta indicaron que sí disponen de legislación de estudios clínicos en condiciones habituales (no de emergencia) (figura 1).

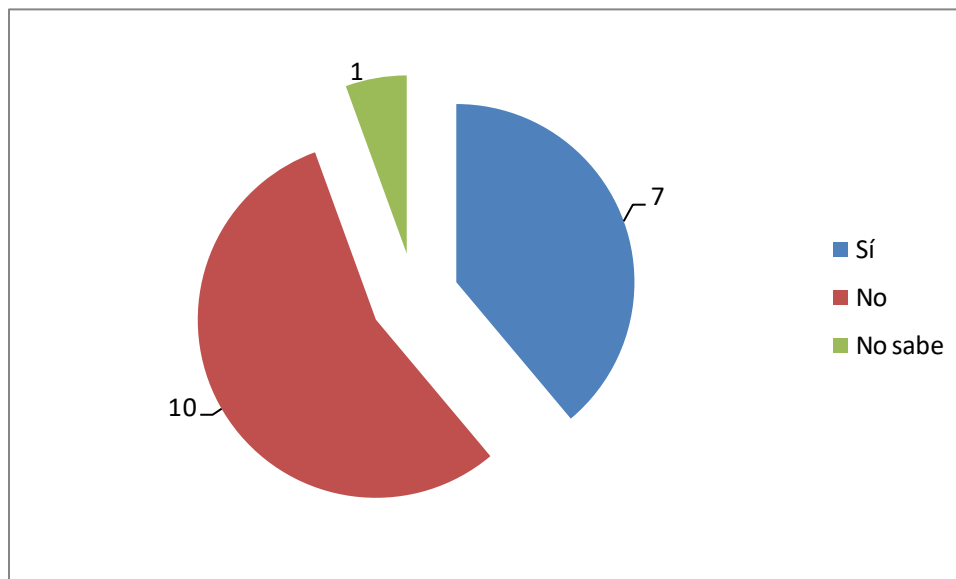
**Figura 1.** Países de las Américas que respondieron a la encuesta y disponen de legislación sobre estudios clínicos en situación habitual (no de emergencia), a enero del 2021



### Normas para la realización de estudios clínicos en situación de COVID-19

Diez de los países que respondieron total o parcialmente la consulta señalaron que tienen normas sobre la realización de estudios clínicos relacionados con medicamentos y vacunas contra la COVID-19 (figura 2).

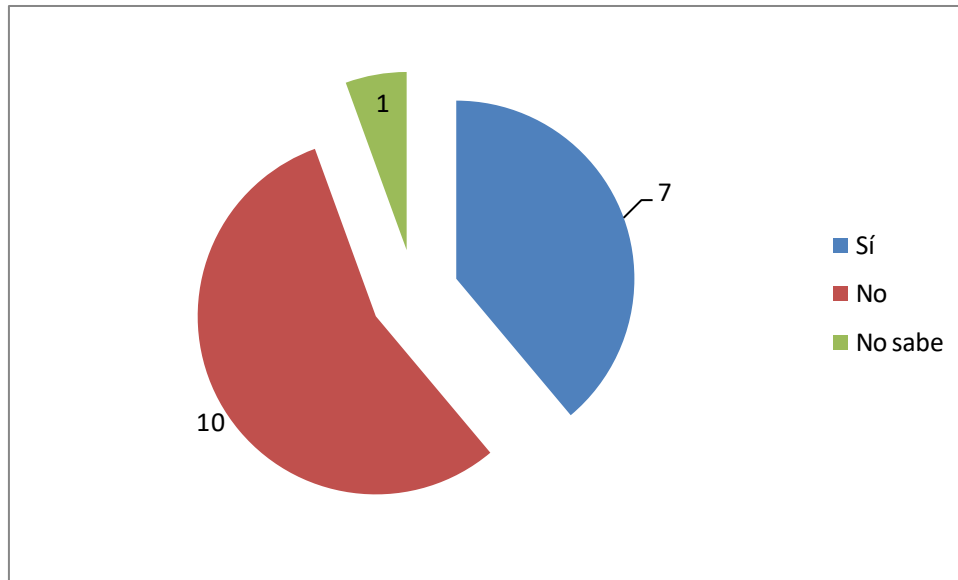
**Figura 2.** Países de las Américas que respondieron a la encuesta y disponen de normas para la realización de estudios clínicos con medicamentos y vacunas para la COVID-19, a enero del 2021



### Requerimiento de la notificación de eventos adversos en estudios clínicos en situación habitual

Quince de los países que respondieron total o parcialmente la consulta señalaron que cuentan con legislación o requerimientos de notificación de eventos adversos ocurridos en estudios clínicos en general.

**Figura 3.** Países de las Américas que respondieron a la encuesta y disponen de normas para la notificación de eventos adversos en ensayos clínicos, a enero del 2021

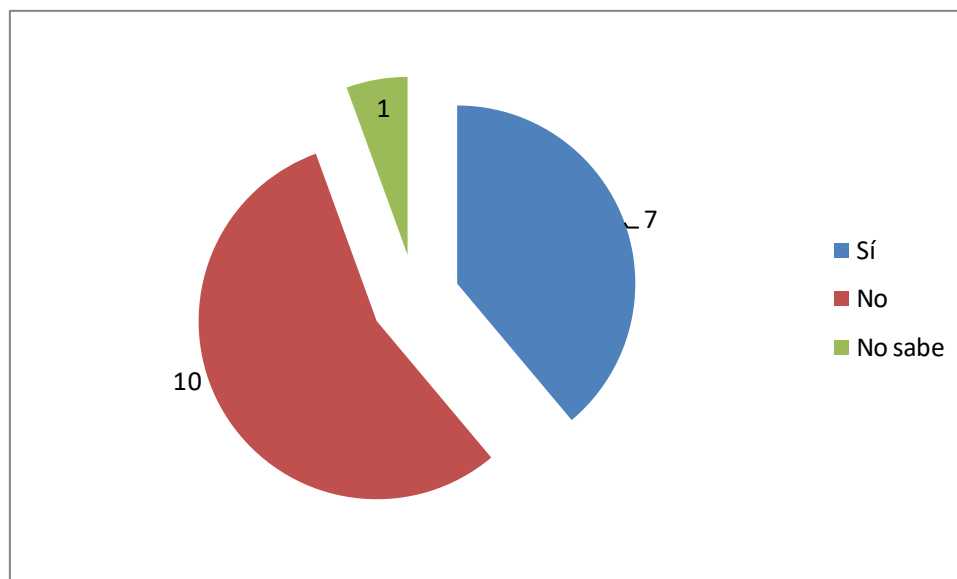


**Requerimiento de notificación a la autoridad regulatoria nacional de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas y eventos adversos de especial interés en ensayos clínicos de COVID-19**

Siete de los países que respondieron total o parcialmente la consulta indicaron que la normativa o los instructivos requieren la notificación a la ARN de las sospechas de RAGI o EAEI provenientes de ensayos clínicos con medicamentos y vacunas para la COVID-19.



**Figura 4.** Países que requieren notificar a la autoridad regulatoria nacional las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas y eventos adversos de especial interés provenientes de ensayos clínicos con medicamentos y vacunas para la COVID-19, a enero del 2021



### Gestión de eventos adversos en ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19

A continuación, se presentan algunas recomendaciones para la gestión de eventos adversos en ensayos clínicos según cada etapa del proceso, así como las funciones y las responsabilidades de los actores involucrados (véase el anexo 1).

#### Notificación

La notificación debe seguir lo que la legislación de cada país indique en primer lugar; sin embargo, se sugieren los siguientes puntos como buenas prácticas:

1. Establecer un mecanismo de notificación expedito que permita el conocimiento temprano de los eventos graves por parte de las ARN y de los comités de ética responsables de la evaluación del protocolo.
2. Favorecer la aplicación de mecanismos de notificación electrónica que permitan la notificación de manera organizada y que faciliten la gestión y el intercambio de los datos.
3. Establecer una ficha de notificación de todos los eventos que contenga las variables clave definidas por la OPS.
4. Destacar la importancia de incluir datos completos en las notificaciones.

## Notificación de eventos adversos graves y sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas

1. El investigador debe notificar al responsable del ensayo clínico (patrocinador) los eventos adversos graves previstos (descritos en el manual del investigador de la vacuna en estudio) que sucedan en el nivel nacional. Luego, el patrocinador debe informar a la ARN, de preferencia durante los primeros siete días desde la detección del o los eventos. Deberá notificar, también los eventos adversos graves inesperados (no descritos en el manual del investigador de la vacuna en estudio) con sospecha de RAGI en el nivel nacional, de preferencia en las primeras 48 horas posteriores a su detección.
2. Se recomienda que la ARN y los comités de ética puedan recibir, con una frecuencia propuesta de cada 15 a 30 días, las notificaciones de los eventos adversos graves y las sospechas de RAGI recopiladas en todos los países donde se desarrolla el estudio, para los ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19. El mecanismo y la ruta de obtención de la información dependerá de lo que haya definido cada país en su legislación nacional.
3. Los patrocinadores deberán notificar a los investigadores y los comités de ética los eventos adversos graves en el formato del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (8) o en el formato que haya definido el país y una lista resumen analizable de los eventos ocurridos en todos los países donde se realiza el estudio. Esta lista analizable debe incluir, como mínimo, los siguientes datos:
  - Ubicación geográfica.
  - Información sobre el evento.
  - Fecha de aparición del evento.
  - Clasificación del o los diagnósticos o códigos del *Diccionario Médico para Actividades Regulatorias* (MedDRA, por su sigla en inglés).
  - Clasificación de la gravedad.
  - Sistema del organismo afectado.
  - Información sobre el desenlace.
  - Clasificación de la gravedad.
  - Diagnóstico de las secuelas.
  - Decisión tomada sobre la continuidad de la vacuna en investigación.
  - Resultado de la evaluación de causalidad.

Además de las notificaciones mencionadas, se debería enviar a la Autoridad Reguladora Nacional el reporte de revisión de datos de seguridad y desenlaces por parte del Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (*DSMB*, por sus siglas en inglés) del ensayo clínico, así como a los comités de ética responsables del estudio en todos los centros.

## **Investigación de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización**

### **Consideraciones para el investigador del evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización**

El diagnóstico del ESAVI debe apoyarse en una definición estandarizada para facilitar el análisis del caso individual y la comunicación posterior relacionada con el evento. Para lo anterior, se podrían usar las definiciones de caso estandarizadas de la Colaboración de Brighton. Si no se cuenta con una definición estandarizada, es necesario aclarar los criterios que se usaron para identificar el diagnóstico.

El proceso de investigación debe seguir las recomendaciones provistas por los manuales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la vigilancia de los ESAVI ( 1). Se debe recopilar toda la información que permita establecer correctamente la causalidad y los factores contribuyentes. El proceso debe ser dirigido por el investigador principal; sin embargo, dado que se trata de estudios multicéntricos, el patrocinador deberá facilitar el proceso de investigación mediante el uso de la información disponible consolidada.

### **Consideraciones para la autoridad regulatoria nacional**

La ARN deberá solicitar al responsable de la notificación un informe del análisis y actualizaciones en el que se discutan la posible causalidad, las limitaciones de la información y las acciones contempladas o tomadas en el caso. Cuando se conozca más información sobre el evento, se esperará contar con el informe del comité de seguimiento de datos y seguridad y el comité de monitoreo independiente.

Se deberá contar, también, con un sistema de información que permita la trazabilidad de los eventos de interés en las diferentes fases de investigación (incluidos informes periódicos de seguimiento), el análisis de la causalidad y el cierre del caso.

Se debe asegurar que los registros de la investigación de los casos de eventos adversos incluyan todas las variables que se sugieren en la ficha de investigación y que sean relevantes para el contexto del ensayo clínico.

### **Evaluación de la causalidad**

Se podrá conformar un grupo evaluador de las sospechas de RAGI al interior de la ARN, con participación de las áreas encargadas de la aprobación de ensayos clínicos y la aprobación del registro o de la autorización de uso de emergencia y farmacovigilancia, que tenga la posibilidad de evaluar la calidad del informe o la información adicional necesaria para el estudio del evento adverso y su posible causalidad. Asimismo, se espera que este grupo pueda establecer comunicación directa con el patrocinador, los centros de investigación, los comités de ética, otras

agencias y otros actores relevantes para recopilar la información necesaria para el análisis de los eventos adversos y de los posibles conceptos de causalidad emitidos por estos actores.

Por otra parte, se recomienda establecer un procedimiento de priorización y manejo de la notificación de los eventos adversos de ensayos clínicos con vacunas para la COVID-19 al interior de la ARN, donde se definan aspectos como:

- Personal encargado de la evaluación.
- Fuentes de información a utilizar en el análisis, incluida la notificación e informe de análisis del patrocinador, recomendaciones de comités de ética, bibliografía o informes de otras agencias, entre otros.
- Procedimiento de contacto con el patrocinador y los comités de ética.
- Posible información adicional necesaria para la evaluación del evento.
- Plazos previstos.
- Posibilidad de solicitud de conceptos independientes de evaluación o personal experto de apoyo.
- Criterios para la solicitud de información o medidas adicionales por parte de la ARN.

La evaluación de causalidad deberá cumplir requisitos y recomendaciones de la metodología propuesta para la vigilancia de ESAVI sugerida por la OPS y la OMS en los manuales correspondientes ( 1).

Por último, se deberán replicar los aspectos, las etapas y la metodología de evaluación de causalidad utilizados en el sistema de vigilancia de eventos adversos en vacunas para el caso de eventos adversos en ensayos clínicos de vacunas, de manera que los resultados puedan ser comparables en ambos casos. Para esta evaluación, es importante que se revisen los informes de los eventos adversos en el nivel internacional y los informes del comité de seguimiento de datos y seguridad y el comité de monitoreo independiente.

## **Integración de la información de seguridad de ensayos clínicos con la información de seguridad del monitoreo posautorización**

### **Necesidad de la integración**

La integración de información de ESAVI que aparecen en el contexto de un ensayo clínico con la información de la vigilancia posautorización de uso puede contribuir a identificar patrones no detectados antes, así como señales más tempranas, y a facilitar el análisis de la causalidad de los ESAVI ocurridos en cualquiera de los dos contextos.

En general, la información proveniente de ensayos clínicos es mucho más completa, dado que los protocolos de diagnóstico y seguimiento son mucho más rigurosos que la práctica clínica usual fuera de los ensayos clínicos. En consecuencia, dicha información puede aportar datos valiosos para el análisis de los eventos que aparecen fuera de ensayos clínicos y al conocimiento del perfil de seguridad de la vacuna.

## Mecanismos de integración

Es necesario establecer una mesa técnica conjunta en la que participen el grupo responsable de la evaluación de los eventos adversos en estudios de vacunas pertenecientes a la ARN y el personal técnico que lleva a cabo la vigilancia de los ESAVI en el nivel nacional.

Además, se recomienda facilitar la participación de miembros del grupo evaluador de eventos adversos en estudios de vacunas en el comité nacional de evaluación de ESAVI, de manera que la ARN pueda dar a conocer información analizada y depurada sobre los eventos adversos ocurridos en los estudios clínicos que pueda ser de relevancia en los programas de vacunación. Es preciso considerar que la información obtenida de ensayos clínicos debe mantener las condiciones de confidencialidad y privacidad de los participantes (9).

En las condiciones de autorización de uso de emergencia o de registro sanitario de las vacunas, se deberá establecer que dichas autorizaciones pueden ser revisadas periódicamente a la luz de los hallazgos sobre la seguridad de las vacunas en los ensayos clínicos en curso o a partir de los programas de vigilancia en la vacunación. Para esto, se recomienda facilitar la participación de miembros del grupo evaluador de eventos adversos en estudios de vacunas en el proceso de autorización de uso de emergencia o de registro, de manera que dichas autorizaciones se realicen integralmente sobre la base de los análisis de seguridad realizados durante los ensayos clínicos.

Para el análisis, la ARN podría integrar los datos de las notificaciones de los eventos adversos y sospechas de RAGI en el nivel nacional dentro y fuera de los ensayos clínicos, para observar si hay variaciones en los patrones de comportamiento de los eventos adversos que no se hayan identificado antes sin los datos de ensayos clínicos.

La ARN también deberá analizar las listas de eventos adversos en el nivel internacional especificadas antes, y compartir los resultados con la mesa técnica conjunta y con el comité de ESAVI constituido en los países.

Es importante comparar los análisis realizados de los datos nacionales e internacionales y compararlos con los informes de resultados de los ensayos clínicos, lo cual podría proveer información adicional no publicada por el patrocinador acerca de la seguridad de la vacuna.

## Comités de ética

Los comités de ética deberán tener acceso a toda la información comunicada por el patrocinador y por el investigador, por lo cual deberán realizar una retroalimentación adecuada sobre los problemas de seguridad identificados durante sus propios análisis e informar, de ser necesario, a la ARN.

Cuando se considere relevante el efecto que pueden tener los resultados del análisis de seguridad en el riesgo para los participantes de los ensayos clínicos, la mesa técnica conjunta podrá invitar a los comités de ética pertinentes para que conozcan la información de seguridad,

opinen acerca de los resultados obtenidos y contribuyan a las recomendaciones (incluida la potencial suspensión del ensayo) que se deban emitir.

### **Comités de monitoreo independiente**

Los miembros del comité de monitoreo independiente, también denominado comité de seguimiento de datos y de seguridad (DSMB, por su sigla en inglés) no deben ser personas contratadas por el patrocinador del estudio clínico. Se pueden incluir uno o varios comités independientes para vigilar uno o más aspectos del ensayo clínico. Las responsabilidades de un comité de monitoreo independiente pueden incluir una o más de las siguientes (10):

- Revisar los datos de seguridad que surgen durante el estudio.
- Revisar los resultados preliminares (análisis provisorio) de seguridad y eficacia.
- Recomendar al patrocinador sobre la suspensión transitoria o la finalización del estudio clínico de acuerdo con las reglas predefinidas para el estudio.
- Determinar la elegibilidad de los individuos sujetos para la inclusión en los análisis primarios según se ha definido en el protocolo.
- Determinar si los casos de infecciones clínicamente aparentes cumplen con la definición de caso predefinida para la inclusión en la evaluación de eficacia.
- Determinar si los informes de ESAVI cumplen los criterios para los tipos de ESAVI y EAEI y para determinar la causalidad.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. Ginebra: OMS. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>.
2. Organización Mundial de la Salud. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43392>.
3. Organización Mundial de la Salud. An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. 04 February 2021. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline\\_CoreProtocol\\_vaccine\\_trial\\_09042020.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline_CoreProtocol_vaccine_trial_09042020.pdf?ua=1).
4. Agencia Europea de Medicamentos. Guidance on the management of clinical trials during the Covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 4, 04/02/2021. Ámsterdam: EMA; 2021. Disponible en [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf).
5. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Comisión Europea. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3') Luxemburgo: Official Journal of the European Union; 2011.
7. Organización Mundial de la Salud. Good clinical practices (GCP) principles & key responsibilities of the investigators in the context of the WHO Solidarity trial. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en <https://www.who.int/tdr/about/GCP-training-course-WHO-Solidarity-RCT-English.pdf>.
8. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas. CIOMS guide to active vaccine safety surveillance. Ginebra: CIOMS; 2017. Disponible en <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guideto-active-vaccine-safety-surveillance/>.
9. Organización Panamericana de la Salud. Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19, 7 de abril de 2020. Washington D.C.: OPS; 2020. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090>.
10. Organización Mundial de la Salud. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en [https://www.who.int/biologicals/BS2287\\_Clinical\\_guidelines\\_final\\_LINE\\_NOs\\_20\\_July\\_2016.pdf](https://www.who.int/biologicals/BS2287_Clinical_guidelines_final_LINE_NOs_20_July_2016.pdf).

## Anexo 1. Roles y responsabilidades durante la gestión de los eventos adversos en ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19

<b>Investigador</b>	Detección, registro y notificación de eventos adversos en el nivel nacional al patrocinador, a la ARN y al comité de ética	Recopilación de la información clínica sobre el evento	Elaboración del concepto de la causalidad del evento	Recopilación de datos en el formulario de notificación de (CRF, por su sigla en inglés)  Notificación de evento adverso al comité de ética y a la ARN en la ficha correspondiente  Recepción y análisis de sospechas de RAGI en el nivel internacional notificadas por el patrocinador
<b>Comité de ética</b>	Notificación de eventos adversos agrupados por estudio a la ARN	Supervisión y auditoría del proceso de investigación de eventos adversos  Notificación de irregularidades a la ARN	Supervisión y auditoría del análisis de la causalidad realizado por el investigador  Apoyo en el análisis de la causalidad y en la evaluación de riesgo cuando sea requerido por el investigador	Recepción y análisis de sospechas de RAGI en el nivel internacional notificadas por el patrocinador  Envío de notificaciones agrupadas de eventos adversos a la ARN si es requerido
<b>Patrocinador</b>	Notificación de sospechas de RAGI en el nivel internacional y eventos adversos graves en el nivel nacional a la ARN  Notificación de sospechas de RAGI en el nivel internacional a los investigadores	Monitoreo de riesgo de los ensayos clínicos bajo su responsabilidad y apoyo en el proceso de investigación mediante el uso de datos consolidados	Revisión del análisis de la causalidad y de la elaboración de concepto sobre esta  Monitoreo de gestión del riesgo posterior a la aparición del evento	Envío de notificaciones de sospechas de RAGI en el nivel internacional a los investigadores, los comités de ética y las ARN  Envío de notificaciones periódicas sobre la seguridad a la ARN  Envío de notificaciones sobre la seguridad y los desenlaces del comité de monitoreo de datos y de seguridad al comité de ética






<b>Autoridad regulatoria nacional</b>	Recepción de la notificación y verificación de la calidad de las notificaciones de eventos adversos en participantes en ensayos clínicos	Revisión de la notificación de investigación y retroalimentación sobre la información faltante o prácticas de recopilación de datos inapropiadas  Invitación a instituciones relevantes a participar en la investigación	Revisión del análisis de la causalidad para evaluar el nivel según la decisión del investigador  Conformación del comité o de la mesa técnica para la evaluación de eventos adversos en ensayos clínicos que se consideren relevantes	Recepción de la información y gestión de los datos para el análisis de situación de los ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19 en el nivel nacional  Notificación de casos individuales al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos  Apoyo en la integración de datos de eventos adversos de ensayos clínicos con eventos en personas fuera de ensayos clínicos (como los ESAVI)  Con base en la información concurrente de aparición de sospechas de RAGI en ensayos clínicos, aplicar las acciones necesarias para el registro y el seguimiento de las vacunas posautorización
<b>Programa nacional de inmunización o responsable de la vigilancia de ESAVI</b>		Participación de responsables de la vigilancia de ESAVI, en comité o mesa técnica para la evaluación de eventos adversos en ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19	Intercambio de datos de ESAVI con la ARN	
<b>Comité nacional de ESAVI</b>	Opinión sobre los datos necesarios para la notificación de eventos adversos en ensayos clínicos	Participación de miembros del comité nacional de ESAVI, responsables de la vigilancia de ESAVI, en comité o mesa técnica para la evaluación de eventos adversos en ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19	Recepción de informes de vigilancia de ESAVI que incluyen un capítulo de eventos adversos en ensayos clínicos Sugerir las recomendaciones o acciones necesarias para la articulación de la vigilancia de ESAVI en los programas de inmunización, sobre la base de la información concurrente sobre la seguridad de ensayos clínicos	

<b>Comité de monitoreo independiente</b>	Monitoreo de los estudios de seguridad surgidos durante el estudio	Revisión de los resultados preliminares (análisis provisorio) de seguridad y eficacia.  Determinación de los criterios de inclusión de las personas en los análisis preliminares según se ha definido en el protocolo  Determinar si los casos de infecciones clínicamente aparentes cumplen con la definición de caso predefinida para la inclusión en la evaluación de la eficacia	Determinar si los casos de infecciones clínicamente aparentes cumplen con la definición de caso predefinida para la inclusión en la evaluación de eficacia  Recomendar al patrocinador la suspensión transitoria o la finalización del estudio clínico de acuerdo con las reglas predefinidas para el estudio
--	--	--	---

ARN: autoridad regulatoria nacional, RAGI: reacción adversa grave e inesperada, ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización, EAE: evento adverso de especial interés, COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus.

## Anexo 2. Ficha de notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

  Organización Panamericana de la Salud  Organización Mundial de la Salud <small>OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas</small>		<b>FICHA DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)</b>	
La presente ficha contiene las preguntas que se deben responder para notificar un ESAVI. Rellene toda la información del caso durante el primer contacto con el paciente (en el momento de detectar el ESAVI).			
<b>1. Número de identificación del caso:</b>			
<b>Datos de identificación de la persona vacunada o afectada</b>		<b>Datos de la persona notificadora</b>	
<b>2. Nombres y apellidos:</b>		<b>11. Nombre y apellidos:</b>	
<b>3. Número de identificación nacional:</b>		<b>12. Profesión:</b>	
<b>4. Dirección completa:</b>		<b>13. Institución y cargo:</b>	
<b>5. Nivel geográfico subnacional:</b>		<b>14. Dirección completa:</b>	
<b>6. Teléfono y correo electrónico:</b>		<b>15. Nivel geográfico subnacional:</b>	
<b>7. Sexo:</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		<b>16. Teléfono y correo electrónico:</b>	
<b>8. Fecha de nacimiento:</b> dd/mm/aaaa			
<b>9. Edad al inicio del evento</b> (use como referencia el primer signo, síntoma o hallazgo anormal de laboratorio identificado): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> años <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> meses <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días		<b>17. Fecha de consulta:</b> dd/mm/aaaa	
<b>10. Grupo étnico</b> Aplica para los países en cuya legislación se exige el registro diferenciado por grupos étnicos.		<b>18. Fecha de llenado de la ficha:</b> dd/mm/aaaa	

<b>Antecedentes de la persona vacunada</b>	
<b>19. Antecedentes médicos</b> (antecedentes y otra información relevante, como otros ESAVI y otros datos epidemiológicos):	
De aquí en adelante: <b>NS = No sabe</b> <b>NA = No aplica</b>	
<b>20. ¿Tiene antecedentes de eventos previos similares al actual?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
<b>21. ¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a otras vacunas?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
<b>22. ¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
<b>23. ¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a dosis previas de la misma vacuna?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> NA
<b>24. ¿Tiene antecedentes de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 antes de la vacunación?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No → <i>pase a la pregunta 29</i> <input type="checkbox"/> NS → <i>pase a la pregunta 29</i>
<b>25. ¿Asintomática?</b> <input type="checkbox"/> Sí → <i>pase a la pregunta 27</i> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe	<b>26. Fecha de inicio de los síntomas:</b> dd/mm/aaaa

27. ¿Cómo se confirmó el diagnóstico de la infección?

- Solo por las manifestaciones clínicas  Por inmunoensayo  Por prueba molecular  
 Otro

**Explique:**

28. Fecha en que se tomó la muestra para la prueba confirmatoria: dd/mm/aaaa

*Solo para ESAVI relacionados con vacunas contra la COVID-19*

29. ¿Estaba participando o participa la persona vacunada en un ensayo clínico de vacunas contra la COVID-19?

- Sí  No

**30. Antecedentes farmacológicos** (indique todos los medicamentos que la persona estaba tomando en el momento de la vacunación):

Medicamento	Presentación	Dosis	Vía de administración	Fecha de inicio
				dd/mm/aaaa
				dd/mm/aaaa
				dd/mm/aaaa
				dd/mm/aaaa
				dd/mm/aaaa

**Si la persona vacunada es una mujer de entre 15 y 49 años o si existe sospecha de embarazo:**

**31. ¿Estaba embarazada en el momento del inicio del ESAVI?:**

- Sí, semanas de gestación:  No  Se desconoce Fecha probable del parto: dd/mm/aaaa

**32. ¿Hubo alguna complicación durante el embarazo, el parto o el puerperio, o complicaciones neonatales o anomalías congénitas?**  Sí  No Diagnóstico de la complicación:

Describe la complicación:

33. Una vez se determinó que la mujer estaba embarazada cuando recibió la vacuna, ¿comenzó a ser monitoreada por un establecimiento de salud?

- Sí  No  No sabe

**34. Institución de salud donde se vacunó:**

**35. Dirección del lugar de vacunación:**

**36. Vacunas** (administradas inmediatamente antes del ESAVI):

**37. Diluyente (si es aplicable):**

Nombre genérico de la vacuna	Nombre comercial o fabricante de la vacuna	Fecha de vacunación (dd/mm/aaaa)	Hora de vacunación (a.m. o p.m.)	Dosis	Número de lote	Fecha de vencimiento (dd/mm/aaaa)	Nombre	Número de lote	Fecha de		Hora de reconstitución (a.m. o p.m.)
									vencimiento (dd/mm/aaaa)	reconstitución (dd/mm/aaaa)	

38. ¿Se administró otra vacuna en los 30 días anteriores al inicio del ESAVI?  Sí  No  No sabe

¿Cuál? \_\_\_\_\_

39. ¿Cómo se verificó la información de vacunación?  Carnet o registro físico  Carnet o registro electrónico  
 Declaración verbal  Historia clínica corroborada con carnet  No se sabe  Otro ¿Cuál?

**40. Datos del ESAVI.** Seleccione los eventos que sean relevantes para el caso que está estudiando. Los códigos los asignará el nivel subnacional o nacional, según haya definido el país. En caso de usar herramientas electrónicas de captura de datos, el mejor código puede asignarse automáticamente para la lista de ESAVI. Si el ESAVI corresponde a un síndrome o afección médica definida, regístrela en "Otros". Seleccione tantos como sea necesario.

40.1 ESAVI		40.2 Fecha de inicio	40.3 Hora de inicio	40.4 Código MedDRA o CIE
Fiebre $\geq 38$ °C	<input type="checkbox"/>			
Dolor en el sitio de la inyección	<input type="checkbox"/>			
Eritema en el sitio de la inyección	<input type="checkbox"/>			
Inflamación en el sitio de la inyección	<input type="checkbox"/>			
Cefalea	<input type="checkbox"/>			
Convulsiones febriles	<input type="checkbox"/>			
Absceso	<input type="checkbox"/>			
Linfadenitis	<input type="checkbox"/>			
Encefalopatía	<input type="checkbox"/>			
Encefalitis	<input type="checkbox"/>			
Trombocitopenia	<input type="checkbox"/>			
Anafilaxia	<input type="checkbox"/>			
Síndrome del <i>shock</i> tóxico	<input type="checkbox"/>			
Sepsis	<input type="checkbox"/>			
Otro	<input type="checkbox"/>			
Otro	<input type="checkbox"/>			
Otro	<input type="checkbox"/>			

**41. Descripción del ESAVI** (anote a continuación los síntomas tal como los describe el paciente o la paciente, y los signos clínicos del evento, e incluya también los resultados de las pruebas de laboratorio y de imagen realizadas que sean relevantes):

**42. ESAVI grave:**

Sí →  Muerte  Amenaza la vida  Discapacidad significativa o persistente  Hospitalización  
 Anomalía congénita  Aborto  Muerte fetal  Otro evento médico importante. Especifique:

No

**43. Desenlace del ESAVI:**

Muerte Fecha de la muerte: dd/mm/aaaa

Se realizó autopsia:  Sí (adjuntar el informe de la autopsia)  No  Desconocido

No recuperado  En recuperación  Recuperado completamente  Recuperado con secuelas  Desconocido

**Apartado que debe completar el nivel que realiza la investigación:**

**44. ¿Se requiere investigación?:**  No

Sí → Tipo de investigación que hay que realizar:

Concisa

Completa

**45. Fecha prevista de inicio de la investigación o fecha en la que se inició:**

dd/mm/aaaa

**Apartado que debe completar el nivel nacional:**

**46. Fecha de recepción en el nivel nacional:**

dd/mm/aaaa

**47. Comentarios o información adicional que considere importante y que no haya registrado en los apartados anteriores:**

## INSTRUCCIONES DE LA FICHA DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)

Pregunta	Instrucción de respuesta
<b>Número de identificación del caso</b>	Indique el número único de identificación del caso que se ha asignado en el nivel nacional. Este número debe ser distinto del número de identificación nacional de la persona afectada por el ESAVI. Debe usarse siempre como referencia del caso para guardar la confidencialidad y no usar nombres ni datos sensibles.
<b>Datos de identificación de la persona vacunada o afectada</b>	
<b>Número de identificación nacional</b>	Registre el número de identificación nacional único de la persona vacunada o afectada.
<b>Nivel geográfico subnacional</b>	Registre el nombre del nivel geográfico subnacional de referencia en el que reside la persona vacunada o afectada. Corresponde al nivel inmediatamente inferior al nivel nacional, es decir, el departamento, provincia, estado o región, según el país.
<b>Sexo</b>	Marque M si es masculino y F si es femenino.
<b>Edad al inicio del evento</b>	Marque en años, meses o días la edad de la persona afectada al momento del inicio del ESAVI. Use como referencia la fecha del primer signo, síntoma o hallazgo de laboratorio anormal identificado.
<b>Grupo étnico</b>	Indique el grupo étnico al que pertenece la persona vacunada o afectada. Para implementación de esta pregunta, incluya el listado de grupos étnicos reconocidos oficialmente por el país en el que se use la ficha.
<b>Datos de la persona notificadora</b>	
<b>Institución y cargo:</b>	Indique la institución de la que depende administrativamente la persona notificadora y el cargo que desempeña o que tiene asignado.
<b>Nivel geográfico subnacional:</b>	Registre el nombre del nivel geográfico subnacional de referencia de la institución desde la que se notifica el caso. Corresponde al nivel inmediatamente inferior al nivel nacional, es decir el departamento, provincia, estado o región, según el país.
<b>Fecha de consulta: dd/mm/aaaa</b>	Registre en qué fecha consultó la persona vacunada al servicio de salud con motivo del ESAVI por primera vez.
<b>Antecedentes de la persona vacunada</b>	
<b>Antecedentes médicos:</b>	Registre las enfermedades previas o recientes, los antecedentes toxicológicos o por exposición, quirúrgicos y epidemiológicos relevantes. Indique si hay otras personas en la familia o la comunidad —vacunadas o no— con síntomas similares. Especifique también si tiene información de la circulación de un agente infeccioso en la comunidad cercana a la persona vacunada o de otras personas en la comunidad.
<b>¿Tiene antecedentes de eventos previos similares al actual?</b>	Marque “Sí” si hay antecedentes de eventos con los mismos signos, síntomas o hallazgos anormales de laboratorio con una presentación clínica similar. De lo contrario, marque “No”. Si no tiene información al respecto, marque “No sabe”.
<b>¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a otras vacunas?</b>	Marque “Sí”, si hay antecedentes de reacciones alérgicas a otras vacunas administradas previamente. De lo contrario, marque “No”. Si no tiene información al respecto, marque “No sabe”.
<b>¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos?</b>	Marque “Sí” si hay antecedentes de reacciones alérgicas a algún medicamento administrado previamente. De lo contrario, marque “No”. Si no tiene información al respecto, marque “No sabe”.

¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a dosis previas de la misma vacuna?	Marque “Sí” si hay antecedentes de reacciones alérgicas a dosis de la misma vacuna administrada previamente. De lo contrario, marque “No”. Si no tiene información al respecto, marque “No sabe”.
Fecha de inicio de los síntomas	Indique la fecha en que iniciaron los síntomas de la infección por SARS-CoV-2. Si fue infección asintomática confirmada, déjelo en blanco.
¿Cómo se confirmó el diagnóstico de la infección?	Elija el método de confirmación del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 a la que se refiere la pregunta anterior. Marque “Solo por las manifestaciones clínicas” si no se realizó ninguna prueba diagnóstica, “Por inmunoensayos” si se realizó alguna prueba en suero para la detección de anticuerpos o antígeno viral usando principalmente métodos inmunológicos, y “Por pruebas moleculares” si se usó alguna técnica de detección molecular basada en ácidos nucleicos. Si no se realizó ninguna de las pruebas anteriores, marque “Otra” y detállela.
Fecha en que se tomó la muestra para la prueba confirmatoria:	Debe indicar la fecha en que se tomó la muestra para realizar la primera prueba cuyo resultado fue positivo en el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2.
¿Estaba participando o participa la persona vacunada en un ensayo clínico de vacunas contra el SARS-CoV-2?	Indique si la persona vacunada recibió la vacuna como parte de su participación en un ensayo clínico de vacunas contra el SARS-CoV-2.
Antecedentes farmacológicos:	En esta sección debe indicar los medicamentos que se estaban administrando a la persona vacunada en el momento de la vacunación o que se le hayan administrado en las 48 horas previas a la vacunación.
30.1 Medicamento	Registre el nombre del principio activo del medicamento que se estaba administrando.
30.2 Presentación	Indique la presentación o la forma farmacéutica del medicamento administrado.
30.3 Dosis	Indique la dosis en texto libre con el número, la unidad de medida y la frecuencia de administración (por ejemplo, 500 mg cada 6 horas)
30.4 Vía de administración	Indique la vía de administración, según el siguiente listado: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Enteral</li> <li>◦ Bucal o sublingual</li> <li>◦ Respiratoria</li> <li>◦ Oftálmica o nasal</li> <li>◦ Urogenital</li> <li>◦ Rectal</li> <li>◦ Dérmica</li> <li>◦ Inyección o infusión transcutánea</li> <li>◦ Inyección o infusión intraórgano</li> <li>◦ Inyección o infusión en el sistema nervioso central</li> <li>◦ Inyección o infusión intravenosa</li> <li>◦ Inyección o infusión musculoesquelética</li> <li>◦ Otra</li> </ul>
30.5 Fecha de inicio.	Indique la fecha en la que se administró la primera dosis del medicamento en formato dd/mm/aaaa.
Si la persona vacunada es una mujer de entre 15 y 49 años o si existe sospecha de embarazo:	El siguiente grupo de preguntas solo se responderá si la persona vacunada es una mujer fértil. La edad oficial se encuentra entre los 15 años y los 49 años. Sin embargo, en casos especiales, las niñas mayores de 15 años y las



	mujeres mayores de 49 años pueden concebir. Se recomienda preguntar siempre por los antecedentes.
<b>¿Se encontraba en embarazo en el momento del inicio del ESAVI?</b>	Marque "Sí" si se ha confirmado el diagnóstico de embarazo mediante alguna prueba de laboratorio o de diagnóstico por imagen, o si ha escuchado la fetocardia de manera consistente. Si no hay certeza acerca del diagnóstico de embarazo, marque "Se desconoce". Si se puede asegurar de manera confiable que la mujer no estaba embarazada, marque "No".
<b>Fecha probable del parto:</b>	La fecha probable del parto debería calcularse usando el método más confiable en el siguiente orden: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fecha del primer día de la última menstruación confiable.</li> <li>2. Ecografía de primer trimestre.</li> <li>3. Ecografía del segundo o del tercer trimestre.</li> </ol>
<b>¿Hubo alguna complicación durante el embarazo, el parto o el puerperio, o complicaciones neonatales o anomalías congénitas?</b>	Indique cualquier patología del embarazo, parto y puerperio, o cualquier patología neonatal y congénita confirmada por un médico. Para ver un listado de posibles complicaciones, revise el listado de patologías incluidas en la historia clínica perinatal del Centro Latinoamericano de Perinatología de la OPS.
<b>32.2 Describa la complicación:</b>	Relate los detalles de la complicación, incluido un resumen de las fechas de aparición, los diagnósticos, las pruebas diagnósticas realizadas, los tratamientos y los desenlaces.
<b>Una vez se determinó que la mujer estaba embarazada cuando recibió la vacuna, ¿comenzó a ser monitoreada por un establecimiento de salud?</b>	Pregunte a la paciente si cuando se le diagnosticó el embarazo, un establecimiento de salud inició un seguimiento. El objetivo del seguimiento de las mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente es garantizar el bienestar materno-fetal y documentar correctamente todas las complicaciones.
<b>Vacunas (administradas inmediatamente antes del ESAVI):</b>	En esta sección se incluyen todas las vacunas administradas inmediatamente antes del ESAVI. Se recomienda que siempre que se notifique un ESAVI, se adjunte una copia del registro de vacunación completo más confiable de la persona (es decir, carnet de vacunación, copia del registro electrónico, etc.).
<b>Nombre genérico de la vacuna</b>	Indique el nombre genérico de la vacuna, que por lo general indica los antígenos que contiene o las enfermedades que previene.
<b>Nombre comercial o fabricante de la vacuna</b>	Registre el nombre del fabricante de la vacuna.
<b>Fecha de vacunación</b>	Registre la fecha de vacunación, en formato dd/mm/aaaa.
<b>Hora de vacunación (a. m. o p. m.).</b>	Registre la hora de vacunación si se conoce, en formato a. m./p. m.
<b>Dosis.</b>	Indique a qué número de dosis corresponde, es decir, si es la primera, la segunda o la tercera dosis del mismo esquema de vacunación.
<b>Número de lote</b>	Indique el número de lote de la vacuna administrada según consta en el vial, en el adhesivo de la etiqueta de la vacuna o en el registro electrónico de vacunación.
<b>Fecha de vencimiento</b>	Indique la fecha de vencimiento de la vacuna indicada por el fabricante.
<b>Diluyente (si es aplicable):</b>	Aquí se debe registrar la información relacionada con el diluyente de la vacuna administrada.
<b>Nombre</b>	Indique qué diluyente se usó.
<b>Número de lote</b>	Registre el número de lote del diluyente.
<b>Fecha de vencimiento</b>	Registre la fecha de vencimiento indicada por el fabricante del diluyente, en formato dd/mm/aaaa.
<b>Fecha de reconstitución</b>	Registre la fecha en la que se reconstituyó la vacuna, en formato dd/mm/aaaa.
<b>Hora de reconstitución</b>	Registre la hora en la que se reconstituyó la vacuna, en formato a. m./p. m.

¿Se administró otra vacuna en los 30 días anteriores al inicio del ESAVI?	Verifique si se ha administrado alguna otra vacuna distinta a las ya registradas en los 30 días previos al inicio de los síntomas del ESAVI que se está notificando. Si la respuesta es “Sí”, registre el nombre de la vacuna.
¿Cómo se verificó la información de vacunación?	Seleccione la opción que corresponda al medio de verificación de la vacunación, es decir, carnet o registro físico o electrónico, declaración verbal de la persona vacunada o de su cuidador o cuidadora, o registro en la historia clínica que el médico o enfermera declara haber verificado con el carnet o registro de inmunizaciones. Si no tiene la certeza de ello o no se verificó, marque “No se sabe”. Marque “Otro” si se siguió algún mecanismo que no aparece en la lista y especifíquelo en “¿Cuál?”.
<b>Datos del ESAVI</b>	
40.1 ESAVI	Marque en el listado de signos, síntomas y afecciones médicas tantos ESAVI como sea necesario. Seleccione la opción que mejor describa la afección de la persona afectada. Si el conjunto de signos y síntomas corresponde a una afección médica establecida, márkela y no señale los signos y síntomas correspondientes. Por ejemplo, una persona con encefalitis puede tener cefalea y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Para responder a esta pregunta, seleccione solo encefalitis, siempre y cuando el diagnóstico se haya confirmado. Si el diagnóstico está en duda, se deben seleccionar los signos y síntomas correspondientes. Si el ESAVI no se encuentra en la lista predeterminada, regístrelo en “Otro”.
40.2 Fecha de inicio	Registre la fecha en la que iniciaron los signos o los síntomas, o la fecha de los hallazgos anormales de laboratorio que han configurado el ESAVI.
40.3 Hora de inicio	Registre la hora en la que iniciaron los signos o los síntomas, o la hora de los hallazgos anómalos de laboratorio que han configurado el ESAVI, si se conocen.
40.4 Código MedDRA o CIE	<b>Este campo solo se debe rellenar en el nivel nacional</b> indicando el código MedDRA o CIE del ESAVI que está notificando.
Descripción del ESAVI:	Anote los detalles de la historia clínica del ESAVI, incluyendo los que se piden en las instrucciones de la pregunta.
ESAVI grave:	Si el ESAVI es grave marque “Sí” y seleccione las razones por las que se considera grave. Cuando elija “Otro evento médico importante”, especifique a qué se refiere en el campo “Especifique:”. Si no es grave, marque “No”.
Desenlace del ESAVI:	Marque la opción que mejor indique cuál fue el desenlace del ESAVI. Si fue la muerte, indique la fecha con el formato dd/mm/aaaa y si se practicó la autopsia o no. Adjunte el informe de autopsia si se realizó.
¿Se requiere investigación?	Marque si el nivel encargado de tomar la decisión en el país de implementación de la ficha determinó que debía iniciarse una investigación del caso. Si marca “Sí”, indique qué tipo de investigación se va a realizar. “Concisa” es una investigación corta, que incluye la revisión de los registros clínicos del caso y tal vez entrevistar al paciente o al médico que lo trató. No requiere muchos recursos y no se necesita recopilar mucha información. En el caso de la investigación “completa”, se hace una visita al lugar de vacunación, una visita comunitaria y una revisión extensa de los registros clínicos y se crean registros adicionales para ampliar el estudio diagnóstico.
Fecha prevista de inicio de la investigación o en la que se inició	Registre la fecha en que se prevé iniciar la investigación o en la que se inició.

<b>Fecha de recepción en el nivel nacional</b>	Registre la fecha en la que el nivel nacional recibió la notificación.
<b>Comentarios o información adicional que considere importante y que no haya registrado en los apartados anteriores</b>	En este apartado debe incluir todos los detalles adicionales del caso, si los considera relevantes. Esto dependerá de cada caso particular.

## DICCIONARIO DE VARIABLES Y MAPA DE VARIABLES CLAVE

Las variables sobre fondo verde se consideran clave para la notificación por parte de la OMS. El resto de las variables se consideran esenciales para las notificaciones al nivel nacional y regional.

Nombre de elemento de datos	Valores permitidos	Codificación
Número de identificación del caso	Texto libre	
Nombre completo	Texto libre	
Número de identificación nacional	Texto libre	
Dirección completa	Texto libre	
Nivel geográfico subnacional	Texto libre	
Teléfono y correo electrónico	Texto libre	
Sexo	Masculino	1
	Femenino	2
Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa	
Edad al inicio del evento	aa/mm/dd	
Grupo étnico		
Institución de la persona notificadora	Texto libre	
Profesión de la persona notificadora	Texto libre	
Oficina y cargo del notificador	Texto libre	
Dirección completa de la persona notificadora	Texto libre	
Nivel geográfico subnacional de la persona notificadora	Texto libre	
Teléfono y correo electrónico de la persona notificadora	Texto libre	
Fecha de consulta	dd/mm/aaaa	
Fecha actual	dd/mm/aaaa	
Antecedentes médicos	Texto libre	
¿Tiene antecedentes de eventos previos similares al actual?	Sí No No sabe	
¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a otras vacunas?	Sí No No sabe	
¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos?	Sí	

	No	
	No sabe	
¿Tiene antecedentes de reacciones alérgicas a dosis previas de la misma vacuna?	Sí	
	No	
	No sabe	
¿Tiene antecedentes de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 antes de la vacunación?	Sí	
	No	
	No sabe	
Asintomática	Sí	
	No	
	No sabe	
Fecha de inicio de síntomas	dd/mm/aaaa	
¿Cómo se confirmó el diagnóstico de la infección?	Solo por las manifestaciones clínicas	1
	Por inmunoensayos	2
	Por pruebas moleculares	3
	Otro	0
Explique la confirmación del diagnóstico	Texto libre	
Fecha en que se tomó la muestra para la prueba confirmatoria	dd/mm/aaaa	
¿Estaba participando o participa la persona vacunada en un ensayo clínico de vacunas contra la COVID-19?	Sí	
	No	
Medicamento	Texto libre	
Presentación	Texto libre	
Dosis	Texto libre	
Vía de administración	Texto libre	
Fecha de inicio	dd/mm/aaaa	
¿Estaba embarazada en el momento del inicio del ESAVI?	Verdadero	
	Falso	
	Se desconoce	
Semanas de gestación	Numérico	
Fecha probable del parto	dd/mm/aaaa	
Complicaciones durante el embarazo, el parto o el puerperio, o complicaciones neonatales o anomalías congénitas	Verdadero	
	Falso	
Diagnóstico de la complicación	Texto libre	

Describa la complicación	Texto libre	
Una vez se determinó que la mujer estaba embarazada cuando recibió la vacuna, ¿tuvo seguimiento en un establecimiento de salud?	Sí No No sabe	
Institución de salud donde se vacunó	Texto libre	
Dirección del lugar de vacunación	Texto libre	
Nombre genérico de la vacuna	Texto libre	
Nombre comercial o fabricante de la vacuna	Texto libre	
Fecha de vacunación	dd/mm/aaaa	
Hora de vacunación	a. m. o p. m.	
Dosis	Numérico	
Número de lote	Texto libre	
Fecha de vencimiento	dd/mm/aaaa	
Nombre del diluyente	Texto libre	
Número de lote del diluyente	Texto libre	
Fecha de vencimiento del diluyente	dd/mm/aaaa	
Fecha de reconstitución del diluyente	dd/mm/aaaa	
Hora de reconstitución del diluyente	a. m. o p. m.	
¿Se administró otra vacuna en los 30 días anteriores al inicio del ESAVI?	Sí No No sabe	
¿Cuál?	Texto libre	
¿Cómo se verificó la información de vacunación?	Carnet o registro físico Carnet o registro electrónico Declaración verbal  Historia clínica corroborada con carnet No se sabe Otro	1 2 3  4 5 0
¿Cuál? (otro método de verificación de la información)	Texto libre	
ESAVI		
Todos los diagnósticos deben registrarse conforme a criterios de codificación adecuados, de modo que permitan	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1

la clasificación de la enfermedad que se notifica (p. ej.: MedDRA, CIE-10, etc).

Dolor en el sitio de la inyección	2
Eritema en el sitio de la inyección	3
Inflamación en el sitio de la inyección	4
Cefalea	5
Convulsiones febriles	6
Absceso	7
Linfadenitis	8
Encefalopatía	9
Encefalitis	10
Trombocitopenia	11
Anafilaxia	12
Síndrome del shock tóxico	13
Sepsis	14
Otro	0

Fecha de inicio del ESAVI dd/mm/aaaa

Hora de inicio del ESAVI a. m. o p. m.

Código MedDRA o CIE del ESAVI Numérico

Descripción del ESAVI Texto libre

¿Fue un ESAVI grave? Sí 1  
No 0

Gravedad del ESAVI: muerte Verdadero 1  
Falso 0

Gravedad del ESAVI: amenaza la vida Verdadero 1  
Falso 0

Gravedad del ESAVI: discapacidad significativa o persistente Verdadero 1  
Falso 0

Gravedad del ESAVI: hospitalización Verdadero 1  
Falso 0

Gravedad del ESAVI: anomalía congénita Verdadero 1  
Falso 0

Gravedad del ESAVI: aborto Verdadero 1  
Falso 0




Gravedad del ESAVI: muerte fetal Verdadero 1  
Falso 0

Gravedad del ESAVI: otro evento clínico importante Verdadero 1  
Falso 0

Desenlace del ESAVI Recuperado completamente 1

	En recuperación	2
	No recuperado	3
	Recuperado con secuelas	4
	Muerte	5
	Desconocido	0
Fecha de muerte	dd/mm/aaaa	
Se realizó autopsia	Sí	1
	No	0
	Desconocido	2
Se requiere investigación	Sí	1
	No	0
Tipo de investigación que hay que realizar	Concisa	1
	Completa	2
Fecha planeada de investigación	dd/mm/aaaa	
Fecha de recepción en el nivel nacional	dd/mm/aaaa	
Comentarios o información adicional que considere importante y que no haya registrado en apartados anteriores	Texto libre	

### Anexo 3. Ficha de investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

  		<b>FICHA DE INVESTIGACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)</b>	
<p>Esta ficha es complementaria de la ficha de notificación y se debe cumplimentar considerando los datos de la primera. Solo se debe rellenar en los casos en que el nivel técnico subnacional haya decidido llevar a cabo una investigación completa por tratarse de un evento grave o de un evento no grave que cumpla algunas de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se han identificado conglomerados de casos (grupos de dos o más casos), ya sea en el tiempo o en el espacio.</li> <li>2. La frecuencia del evento se considera superior a lo esperado.</li> <li>3. Es un evento nuevo o no descrito antes, o es un evento conocido con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas (en términos de grupos poblacionales, zonas geográficas, etc.).</li> <li>4. Algunos datos indican que el evento fue ocasionado por un error programático o por una desviación de la calidad de la vacuna, su diluyente (si aplica) o el dispositivo empleado para su administración.</li> </ol> <p>Esta ficha sirve de guía para identificar toda la información que se considere relevante para el análisis de causalidad del evento. Dicho análisis debe ser realizado por un comité de expertos en ESAVI a nivel subnacional o nacional y se deben identificar los factores que contribuyeron a su aparición a fin de poder establecer medidas de mitigación del riesgo.</p>			
<b>1. Indique las fuentes de información consultadas para recopilar la información de la siguiente investigación:</b> <input type="checkbox"/> Historia clínica <input type="checkbox"/> Entrevista al vacunado <input type="checkbox"/> Entrevista al personal de salud <input type="checkbox"/> Registros de vacunación <input type="checkbox"/> Informe de autopsia <input type="checkbox"/> Informe de autopsia verbal <input type="checkbox"/> Informe de investigación comunitaria Otro <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____			
<b>Sección A. Datos básicos</b>			
<b>2. Número de identificación del ESAVI indicado en la ficha de notificación:</b> _____			
<b>3. Lugar de vacunación:</b> <input type="checkbox"/> Hospital público <input type="checkbox"/> Hospital privado <input type="checkbox"/> Puesto de vacunación <input type="checkbox"/> Consultorio privado <input type="checkbox"/> Campaña <input type="checkbox"/> Otro 3.1 ¿Cuál? _____ 3.2 Si la vacunación se administró durante una campaña, indique el lugar de vacunación: <input type="checkbox"/> Domicilio <input type="checkbox"/> Puesto fijo <input type="checkbox"/> Puesto móvil <input type="checkbox"/> Institucional <input type="checkbox"/> Otro 3.2.1 ¿Cuál? _____			
<b>4. Dirección completa del lugar de vacunación:</b>			
Ciudad:		Departamento/provincia/estado/distrito:	
<b>5. Datos del equipo de investigación:</b>			
<b>5.1 Nombres y apellidos</b>	<b>5.2 Institución y cargo</b>	<b>5.3 Correo electrónico</b>	<b>5.4 Teléfono móvil</b>
<b>6. Fecha en que se cumplimenta la presente ficha:</b> dd/mm/aaaa		<b>7. Fecha de la investigación:</b> dd/mm/aaaa	
<b>8. Fecha de hospitalización:</b> dd/mm/aaaa		<b>9. Este informe es:</b> <input type="checkbox"/> Preliminar <input type="checkbox"/> Intermedio <input type="checkbox"/> Final	
<b>10. Estado de la persona en el momento de la investigación:</b> <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> No recuperada <input type="checkbox"/> En recuperación <input type="checkbox"/> Recuperada completamente <input type="checkbox"/> Recuperada con secuelas <input type="checkbox"/> Se desconoce			
10.1 Si la persona murió, indique la fecha de la muerte: dd/mm/aaaa		10.2 Hora de la muerte: a. m./p. m.	
10.3 ¿Se realizó autopsia? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ha programado una fecha <b>Fecha prevista de la autopsia:</b> dd/mm/aaaa			



10.3.1 Razón por la que no se practicó la autopsia:  
 Negativa de la familia  La persona que notificó o la que trató al paciente no lo solicitó  Los servicios de autopsia clínica o médico-legal no estaban disponibles  No existe normatividad que permita practicar la autopsia en casos de ESAVI  
 Otra razón  
 10.3.1.1 ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
 Adjunte el informe de la autopsia si está disponible.

**11. Si el paciente cursa con infección por SARS-CoV-2 en el momento de la notificación, ¿cuál es el nivel superior alcanzado de gravedad de la infección, según los registros clínicos?** (como referencia, use la clasificación de la guía de manejo clínico de la COVID-19 publicada por la OMS<sup>1</sup>)  
 Enfermedad leve  
 Enfermedad moderada  
 Enfermedad grave  
 Enfermedad crítica

**De aquí en adelante: NS = No sabe NA = No aplica**

**Sección B. Información relevante de la persona antes de la inmunización**

Criterios	Hallazgos	Observaciones
12. Antecedentes de un evento similar	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
13. Eventos adversos en vacunaciones previas a la actual	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
14. Antecedentes de alergia a vacuna, alimento o medicamento	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
15. Enfermedad aguda diagnosticada durante los 15 días previos a la vacunación	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
16. Enfermedad preexistente (diagnosticada antes de los 15 días previos a la vacunación) o anomalía congénita	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
17. Antecedentes de hospitalización en los 30 días previos a la vacunación actual	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
18. Antecedentes familiares de otra enfermedad (relevante para un ESAVI) o alergia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	

**ANTECEDENTES PERINATALES (este apartado solo se debe rellenar en los casos de niños o niñas menores de 5 años o los mayores de 5 años cuando se considere relevante)**

19. El parto fue:  Normal  Cesárea  Instrumentado  Con complicaciones 19.1 ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

20. El nacimiento fue:  De término  De pretérmino  
 De postérmino

21. Peso al nacer: \_\_\_\_\_

22. ¿Se diagnosticó alguna afección médica o patología congénita o del período neonatal?  
 Sí  No  NS

22.1 Explique: \_\_\_\_\_

**PREGUNTAS PARA MUJERES (principalmente de entre 15 y 49 años, o cuando exista sospecha de embarazo)**

23. Confirme si la mujer estaba embarazada en el momento de la aplicación de la vacuna  
 Sí, semanas de gestación: \_\_\_\_\_  
 No  NS

23.1 Indique cómo se diagnosticó el embarazo: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, 27 de mayo de 2020. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>.

24. ¿Se identificó algún factor de riesgo de complicaciones obstétricas graves? Explíquelo en el campo de observaciones	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	Observaciones
25. Si el embarazo ha finalizado, el parto fue: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Cesárea <input type="checkbox"/> Instrumentado <input type="checkbox"/> Con complicaciones 25.1 Si hubo complicaciones, describa cuáles:		
26. Si el embarazo ha finalizado, el nacimiento fue: <input type="checkbox"/> De término <input type="checkbox"/> De pretérmino <input type="checkbox"/> De postérmino	27. Peso al nacer:	
28. Si el embarazo ha finalizado, ¿cuál fue el desenlace?	<input type="checkbox"/> Nacido vivo sano <input type="checkbox"/> Nacido vivo con afección médica al nacer <input type="checkbox"/> Muerte fetal <input type="checkbox"/> Muerte neonatal temprana <input type="checkbox"/> Muerte neonatal tardía <input type="checkbox"/> Aborto 28.1 Describa la afección médica del recién nacido:	
29. ¿Se encontraba amamantando en el momento de la vacunación?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No recuerda o NS	
<b>Sección C. Detalles del primer examen del ESAVI</b>		
30. Fuente de información (marque todas las opciones que sea necesario). <input type="checkbox"/> Examen realizado por el investigador <input type="checkbox"/> Documentos <input type="checkbox"/> Autopsia verbal <input type="checkbox"/> Otro 30.1 ¿Cuál? _____  Si fue una autopsia verbal, indique la fuente y adjunte el informe: _____		
31. Nombre de quien examinó o trató por primera vez a la persona:  31.1 Dirección de correo electrónico de la persona anterior:  32. Nombre de los profesionales que trataron a la persona:  33. Otras fuentes de información (especifique):		
34. Signos y síntomas en orden cronológico desde el momento de la vacunación:		
35. Si el ESAVI se presentó en un menor, ¿hay sospecha de maltrato infantil?	<input type="checkbox"/> Sí 35.1 Explique:  <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
36. Si el ESAVI se presentó en una persona adolescente o adulta, ¿hay evidencia de violencia intrafamiliar?	<input type="checkbox"/> Sí 36.1 Explique:  <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	

<b>37. Otros antecedentes sociales relevantes del caso:</b>	
<b>38. Nombre e información de contacto de la persona o personas que conocen los detalles clínicos:</b>	
<b>39. Cargo o puesto:</b>	<b>40. Fecha/hora:</b> dd/mm/aaaa a. m./p. m.
<b>41. ¿Ha recibido la persona atención médica para el ESAVI?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
<p><b>Instrucciones:</b> adjunte una copia de TODOS los documentos disponibles (incluida la historia clínica, el resumen de egreso, las notas del caso, los informes de laboratorio o de autopsia, las recetas de medicación concomitante, la copia del registro de vacunación). Además, incluya en esta ficha la información NO DISPONIBLE en los documentos existentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Si la persona ha recibido atención médica:</b> incluya copias de todos los documentos disponibles y anote aquí solo la información que no esté disponible en los documentos adjuntos.</li> <li>▪ <b>Si la persona no ha recibido atención médica:</b> interróguela, examínela y anote sus observaciones bajo estas líneas. Incluya hojas adicionales si es necesario.</li> </ul>	
<b>42. Diagnóstico final o preliminar:</b>	<b>43. Código MedDRA o CIE de los diagnósticos:</b>
<b>Sección D. Detalles de la vacuna y de las personas vacunadas que se relacionan con el ESAVI en el lugar de vacunación</b>	
<b>44. Número de personas vacunadas por cada antígeno en el puesto de vacunación el día del evento. Incluya los registros si están disponibles.</b>	
44.1 Nombre de la vacuna	
44.2 Número de dosis	
44.3 Número de personas vacunadas con el vial de la vacuna involucrada.	

44.4 Número de personas vacunadas con el mismo antígeno involucrado el mismo día o jornada.		
44.5 Número de personas vacunadas con el mismo lote de vacuna en otras localizaciones. 44.5.1 Especifique las localizaciones:		
<b>45. ¿Cuándo fue vacunada la persona que tuvo el o los ESAVI?</b> <input type="checkbox"/> En las primeras horas de la jornada <input type="checkbox"/> En las últimas horas de la jornada <input type="checkbox"/> Se desconoce		
<b>46. En el caso de viales multidosis, se administró la vacuna:</b> <input type="checkbox"/> En las primeras dosis del vial administrado <input type="checkbox"/> En las últimas dosis del vial <input type="checkbox"/> Se desconoce		
		Explicación y observaciones
<b>47. ¿Hubo algún error en la prescripción o no adherencia a las recomendaciones de uso de la vacuna?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
<b>48. A partir de su investigación, ¿considera que la vacuna administrada pudo haber estado contaminada?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>49. A partir de su investigación, ¿considera que las condiciones físicas de la vacuna (color, turbidez, sustancias extrañas, etc.) eran anormales en el momento de la administración?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>50. A partir de su investigación, ¿considera que hubo un error en la preparación o reconstitución (producto, vacuna o diluyente equivocado, mezcla, jeringa o llenado inapropiado de la jeringa, etc.) de la vacuna por el vacunador?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>51. A partir de su investigación, ¿considera que hubo un error en la manipulación de la vacuna (interrupción de la cadena de frío durante el transporte, el almacenamiento o la jornada de vacunación, etc.)?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>52. A partir de su investigación, ¿considera que la vacuna se administró incorrectamente (dosis equivocada, sitio o ruta de administración, aguja del tamaño equivocado, no seguimiento a buenas prácticas de inyección, etc.)?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>53. ¿Es este caso parte de un conglomerado?</b>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se desconoce	
53.1 Número de identificación del conglomerado de casos:		
53.2 Si la respuesta es positiva, ¿cuántos casos adicionales se han detectados en el conglomerado?		
53.3 ¿Recibieron todos los casos del conglomerado la vacuna del mismo vial?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se desconoce	
53.3.1 Si no, numere los viales usados por el conglomerado de casos.		

Para todas las respuestas afirmativas, se debe dar una explicación de manera independiente.

### Sección E. Prácticas de inmunización en los lugares en los que se usó la vacuna de interés (vía entrevista u observación de las prácticas en el puesto de vacunación)

#### Jeringas y agujas usadas:

54. ¿Se usaron jeringas autodesactivables?  Sí  No  NS

54.1 Si no se usaron, especifique el tipo de jeringas usadas:  Vidrio  Desechables  Desechables recicladas  Otras 54.1.1 ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Especifique los hallazgos clave, las observaciones adicionales o los comentarios:

#### Procedimiento de reconstitución

55. ¿Se usó la misma jeringa para la reconstitución de múltiples viales de la misma vacuna?  Sí  No  NS  NA

56. ¿Se usó la misma jeringa para la reconstitución de diferentes vacunas?  Sí  No  NS  NA

57. ¿Se usó una jeringa distinta para la reconstitución de cada vial de la vacuna?  Sí  No  NS  NA

58. ¿Se usó una jeringa distinta para la reconstitución en cada vacunación?  Sí  No  NS  NA

59. Los diluyentes y las vacunas usadas ¿son las mismas recomendadas por el fabricante?  Sí  No  NS  NA

60. Especifique los hallazgos clave o las observaciones adicionales o los comentarios:

### Sección F. Cadena de frío y transporte

#### Último punto de almacenamiento

61. ¿Se encuentra monitorizada la temperatura del último refrigerador de almacenamiento con un registro diario a. m. y p. m. de la temperatura?  Sí  No

61.1 Si marcó "Sí", ¿hubo alguna desviación del rango 2 °C-8 °C después de que la vacuna se introdujera en el refrigerador?  Sí  No

61.1.1 Si marcó "Sí", adjunte los datos del monitoreo **por separado**.

62. ¿Se siguió el procedimiento correcto para almacenar las vacunas, los diluyentes y las jeringas?  Sí  No  NS

63. ¿Había algún otro objeto diferente de las vacunas, del PNI y de los diluyentes en la nevera o el refrigerador?  Sí  No  NS

64. ¿Había alguna vacuna parcialmente reconstituida en el refrigerador?  Sí  No  NS

65. ¿Había alguna vacuna que no pudiese usarse (vencida, sin etiqueta o congelada) en el refrigerador?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
66. ¿Había en el almacén algún diluyente que no pudiese usarse (vencido, sin ser recomendado por el fabricante, roto o sucio)?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
67. Especifique los hallazgos clave, las observaciones adicionales o los comentarios:	
<b>Transporte de la vacuna</b>	
68. Tipo de termo o de caja fría usados.	
69. ¿Se envió el termo o la caja fría el mismo día de la vacunación?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
70. ¿Regresó el termo o la caja fría el mismo día de la vacunación?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
71. ¿Se usó un paquete frío acondicionado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS
72. Especifique los hallazgos clave, las observaciones adicionales o los comentarios (registre los detalles de la hora de salida y de llegada del termo o de la caja fría de la vacuna, si lo considera relevante):	
<b>Sección G. Investigación comunitaria (por favor, visite la localidad y entreviste a los familiares o vecinos de la persona afectada)</b>	
73. ¿Se notificó algún evento similar en un momento próximo al momento en el que ocurrió el ESAVI y en la misma localidad? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS	
73.1 Si la respuesta es "Sí", descríballo:	
73.2 Si la respuesta es "Sí", ¿cuántos eventos o episodios se notificaron?	
74. De las personas afectadas, indique cuántas están:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vacunadas: _____</li> <li>▪ Sin vacunar: _____</li> <li>▪ Estado desconocido: _____</li> </ul>	
Elabore una lista de los casos relacionados y, si es necesario, notifique los casos vacunados que no se hayan notificado al sistema de información.	
75. Otros comentarios:	

**Sección H. Otros hallazgos, observaciones y comentarios****Sección I. Clasificación final del evento.****76. ¿Qué clasificación final dio el comité nacional o subnacional que revisó el ESAVI?**

Si la clasificación final no la dio el subcomité, marque el recuadro.

76.1 Indique qué instancia asignó dicha causalidad:

**A. Asociación causal acorde con la vacuna o con el proceso de vacunación.**

Evento relacionado con el antígeno o alguno de los componentes de la vacuna (según se ha publicado en la bibliografía especializada).

Evento relacionado con una desviación de calidad de la vacuna.

Evento relacionado con un error programático.

A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.

**B. Indeterminada.**

B1. La relación temporal es congruente, pero no hay evidencia definitiva suficiente para asignar la causalidad a la vacuna.

B2. Los factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son favorables de manera uniforme a una asociación causal con la vacunación.

**C. Asociación causal inconsistente con la vacuna o la vacunación (evento coincidente).****D. No clasificable de acuerdo con los criterios de la OMS.****77. Comentarios sobre la clasificación de causalidad:**

## Instrucciones para cumplimentar la ficha de investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI)

Al principio de la ficha se indican las condiciones en las que se recomienda llevar a cabo una investigación completa. Dada la cantidad de recursos que exige completar toda la información requerida en esta ficha, se debe aplicar un criterio selectivo para establecer en qué casos es necesaria.

A continuación, se presentan las instrucciones detalladas para responder algunas de las preguntas contenidas en la ficha:

Pregunta	Instrucción de respuesta
Indique las fuentes de información consultadas para RECOPILAR la información de la siguiente investigación.	Marque todas las fuentes que se usaron para recoger la información que se registra en la presente ficha.
<b>Sección A. Datos básicos</b>	
Número de identificación del ESAVI indicado en la ficha de notificación.	Este número corresponde al número asignado al caso en la ficha de notificación. Asegúrese que el número sea exactamente el mismo asignado y que no corresponde al número de identificación nacional del documento de la persona afectada.
Lugar de vacunación.	Marque el lugar en donde se administró la vacuna según corresponda. Si no aplica ninguna opción, seleccione "Otros" y dé más detalles en el apartado "¿Cuál?". En caso de que el ESAVI haya sucedido en campaña, deje en blanco la primera parte y responda en la sección correspondiente a campañas de vacunación.
Departamento/provincia/estado/distrito:	La denominación del primer nivel subnacional puede cambiar en cada país. Aquí se incluye un listado, pero se sugiere indicar el nombre correcto de dicha unidad geográfica.
Datos del equipo de investigación:	Indique en el cuadro los datos completos de quienes participaron en la investigación. Los datos son importantes para mantener un registro del personal encargado y poder evaluar a largo plazo el uso de recursos para esta vigilancia.
Fecha en que se cumplimenta la presente ficha.	Indique la fecha en la que se terminó de rellenar la ficha con formato dd/mm/aaaa.
Fecha de la investigación.	Fecha en la que se inició la investigación del ESAVI con formato dd/mm/aaaa.
Fecha de hospitalización.	Fecha del primer día de hospitalización o consulta hospitalaria con formato dd/mm/aaaa.
Razón por la que no se practicó la autopsia:	En la sección sobre el diagnóstico de muerte, si no se realizó autopsia debe marcar la razón. Si hay más de una, señale todas las que correspondan. Aun cuando se haya realizado una autopsia verbal, se debe explicar por qué no se realizó autopsia clínico-patológica.
Si el paciente cursa con infección por SARS-CoV-2 en el momento de la notificación, ¿cuál es el nivel superior alcanzado de gravedad de la infección según los registros clínicos?	Para conocer los criterios de gravedad de la infección por SARS-CoV-2 se debe usar la guía de la OMS titulada <i>Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, 27 de mayo de 2020</i> que se puede encontrar en el siguiente enlace: <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638">https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638</a>
<b>Sección B. Información relevante de la persona antes de la inmunización</b>	
En esta sección se registran todos los antecedentes de relevancia médica del vacunado.	
Antecedentes de un evento similar	Si la persona afectada desarrolló un cuadro clínico con signos, síntomas o resultados de laboratorio anormales de presentación y curso similar a lo observado actualmente, se debe marcar "Sí". En el campo "Observaciones" debe describirse o explicarse con detalle.
Enfermedad aguda diagnosticada durante los 15 días previos a la vacunación	Indique todas las enfermedades que hayan sido diagnosticadas en los 15 días previos a la vacunación.



Enfermedad preexistente (diagnosticada antes de los 15 días previos a la vacunación) o anomalía congénita	Indique todas las enfermedades que hayan sido diagnosticadas antes de los 15 días previos a la vacunación.
Antecedentes familiares de otra enfermedad (relevantes para un ESAVI) o alergia	Si algún familiar tiene antecedentes de una enfermedad que pueda indicar el riesgo de que dicha afección esté relacionada con el cuadro clínico de la persona afectada, marque "Sí".
<b>ANTECEDENTES PERINATALES</b>	
Esta sección solo aplica para los ESAVI ocurridos en niños o niñas menores de 5 años y se pregunta por sus antecedentes.	
El parto fue:	Marque cómo fue el parto del niño o la niña y, si hubo alguna complicación, explíquela.
El nacimiento fue:	Indique la relación temporal del parto con el término del embarazo. Y en la siguiente pregunta, especifique el peso al nacer en gramos.
¿Se diagnosticó alguna afección médica o patología congénita o del período neonatal?	Si el niño o la niña fue diagnosticado con cualquier afección médica congénita o en los primeros 30 días posparto, marque "Sí".
<b>PREGUNTAS PARA MUJERES</b>	
Esta sección es aplicable a todas las mujeres, principalmente en edad reproductiva (15 a 49 años), pero considerando que existe un riesgo real de embarazo fuera de ese intervalo de edad. Si durante la investigación existe sospecha de embarazo, también deben hacerse estas preguntas.	
Confirme si la mujer estaba embarazada en el momento de la aplicación de la vacuna	Si el diagnóstico de embarazo se ha confirmado por laboratorio o por un trabajador de salud, por favor marque "Sí" e indique las semanas de gestación en el momento de la investigación. En el espacio de "Observaciones", debe incluir el detalle de la prueba que se usó para confirmar el embarazo.
¿Se identificó algún factor de riesgo de complicaciones obstétricas graves? Explíquelo en el campo de observaciones.	Si se ha diagnosticado o identificado algún factor de riesgo para alguna complicación obstétrica, por favor marque "Sí" y explíquelo.
Si el embarazo ha finalizado, marque el desenlace obstétrico-neonatal según corresponda	Esta sección solo se responde si el embarazo ha terminado en el momento de la investigación. Debe referirse al resultado materno y al desenlace del embrión, el feto o el neonato.
¿Cuál fue el desenlace del embarazo?	Marque el desenlace más adecuado del fruto de la gestación.
¿Se encontraba amamantando en el momento de la vacunación?	Indique si en el momento de la vacunación se encontraba en período de lactancia.
<b>Sección C. Detalles del primer examen del ESAVI</b>	
Fuente de información	Indique la fuente de la que se obtuvieron los detalles del cuadro clínico de la persona afectada.
Nombre de quien examinó o trató por primera vez a la persona	Incluya los detalles de identificación del profesional que tuvo el primer contacto con la persona afectada.
Nombre de los profesionales que trataron a la persona	Indique los datos de identificación de otros profesionales que trataron a la persona afectada; esta información adicional puede ser útil en el futuro.
Otras fuentes de información (especifique)	Si alguna fuente de información no se ha incluido, indíquelo en este campo.
Signos y síntomas en orden cronológico desde el momento de la vacunación	En este campo, cree una línea de tiempo de eventos clínicos relevantes. Esto puede ayudar a orientar medidas de investigación adicionales y al análisis final.
Si el ESAVI se presentó en un menor, ¿hay sospecha de maltrato infantil?	Esta pregunta es relevante desde el punto de vista de que es necesario descartar otras causas del evento y, en numerosas ocasiones, los efectos del maltrato pueden confundirse con enfermedades o afecciones médicas que pueden haberse clasificado como un ESAVI.
Si el ESAVI se presentó en una persona adolescente o adulta, ¿hay evidencia de violencia intrafamiliar?	Esta pregunta es relevante desde el punto de vista de que es necesario descartar otras causas del evento, y en muchas ocasiones, los efectos del

	maltrato pueden confundirse con enfermedades o afecciones médicas que pueden haberse clasificado como un ESAVI.
Otros antecedentes sociales relevantes del caso	Este tipo de antecedentes es altamente relevante en casos en los que exista sospecha de reacciones por ansiedad. Se debe pensar en la situación socioeconómica o el nivel educativo, entre otros.
Diagnóstico final o provisional	Se debe indicar el diagnóstico del caso en forma de texto libre.
Código MedDRA o CIE de los diagnósticos	Incluir el código MedDRA o CIE que sea adecuado para el ESAVI notificado.
<b>Sección D. Detalles de la vacuna y de las personas vacunadas que se relacionan con el ESAVI en el lugar de vacunación</b>	
En esta sección se registrarán los resultados de la visita al lugar de vacunación. Tiene que ver con la identificación de patrones que puedan orientar sobre la causa del evento.	
Número de personas vacunadas por cada antígeno en el puesto de vacunación el día del evento	Indique el total de personas vacunadas por cada antígeno o vacuna en el lugar de vacunación de la persona afectada, incluidas las personas vacunadas durante las actividades extramurales, en su caso.
Número de personas vacunadas con el mismo lote de vacuna en otras localizaciones	Para obtener esta información es necesario haber hecho la trazabilidad del lote de vacuna indicado en la notificación. Se debe registrar el número de personas vacunadas en el país en el que se notificó el ESAVI con el mismo lote de la persona afectada.
¿Hubo algún error en la prescripción o no adherencia a las recomendaciones de uso de la vacuna?	Esta y todas las preguntas de esta sección exigen que se disponga de evidencia razonable para afirmar el juicio de mala práctica que se indica. Si no se cuenta con pruebas suficientes, se debe marcar la opción "No evaluable". Marque "No" si hay evidencia de que el error mencionado NO ocurrió.
¿Es este caso parte de un conglomerado?	Si hay una relación de tiempo o lugar de dos o más casos, se conforma un conglomerado y debe ser estudiado como tal. Se define conglomerado como dos o más casos de el mismo evento o similar, relacionados en tiempo, lugar geográfico y/o vacuna administrada (i.e. vial o lote). También puede estar relacionado con el mismo distribuidor o establecimiento de salud
<b>Sección E. Prácticas de inmunización en los lugares en los que se usó la vacuna de interés</b>	
Jeringas y agujas usadas	Esta sección se refiere a las jeringas que se usaron para administrar la vacuna. Si la vacuna no es de administración parenteral, déjela en blanco.
Procedimiento de reconstitución	Esta sección se puede rellenar una vez se haya entrevistado al personal que administró la vacuna y después de revisar los registros del lugar de vacunación. Puede observar el procedimiento de vacunación durante una jornada y ver los detalles del proceso de reconstitución y vacunación.
<b>Sección F. Cadena de frío y transporte</b>	
Último punto de almacenamiento	Esta sección implica inspeccionar el lugar de almacenamiento de la vacuna y de todas las vacunas en el lugar de vacunación. Se solicita que se comprueben los registros de temperatura en el puesto de vacunación.
Transporte de la vacuna	Esta sección se refiere al transporte al que haya sido sometida la vacuna involucrada, el día de su administración. En general, se aplica a casos en los que la vacunación ha sido extramural. La persona encargada de la gestión logística del transporte de vacunas debe revisar los detalles del transporte y del control de temperatura del lote durante todos los pasos después de la llegada al país. Registre esa información en la pregunta 72.
Tipo de termo o de caja fría usados	Describa en detalle el tipo de termo usado para transportar las vacunas el día de la administración, si es aplicable. Si no lo es, deje en blanco este apartado.

<b>Sección G. Investigación comunitaria.</b>	
¿Se notificó algún evento similar en un momento próximo al del ESAVI y en la misma localidad?	Esta sección exige el registro de eventos en la comunidad que estén potencialmente relacionados con el caso en investigación. Es importante revisar los datos de la vigilancia y evaluar previamente esta situación. Para responder, es necesario enfatizar la importancia del registro de la ubicación geográfica de todos los casos. Lo idóneo es hacer una caracterización completa de la epidemiología de los casos.
<b>Sección H. Otros hallazgos, observaciones y comentarios.</b>	
En esta sección, registre los hallazgos adicionales a los ya registrados que considere relevantes y que sean indispensables para analizar el caso.	
<b>Sección I. Clasificación final del evento</b>	
En esta sección se registra la clasificación final de causalidad del caso, después de llevarlo al comité nacional o subnacional. En la sección de comentarios, agregue la explicación resumida del análisis del caso.	

OPS/HSS/MT/COVID-19/21-0008

© **Organización Panamericana de la Salud, 2021.** Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Este documento fue elaborado con el apoyo de la Unión Europea a través del proyecto “Trabajando juntos para combatir la resistencia a los antimicrobianos”. Las opiniones expresadas en él no representan de ningún modo la opinión oficial de la Unión Europea.



Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL  
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

**OPS**



Organización Panamericana de la Salud



Organización Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

**CONÓCELO. PREPÁRATE. ACTÚA.**

[www.paho.org/coronavirus](https://www.paho.org/coronavirus)