

DOCUMENTO DE CONSULTA PARA LAS DEFINICIONES DE CASO

Eventos adversos de interés especial
y eventos adversos supuestamente
atribuibles a la vacunación o inmunización
durante la introducción de las vacunas
contra la COVID-19

Segunda edición

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DOCUMENTO DE CONSULTA PARA LAS DEFINICIONES DE CASO

Eventos adversos de interés especial y eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19

Segunda edición

Washington, D.C., 2022

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Documento de consulta para las definiciones de caso: eventos adversos de interés especial y eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19. Segunda edición

OPS/HSS/MT/COVID-19/21-0006

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons ([CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.



Financiado por
la Unión Europea



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización Mundial
de Sanidad Animal
Fundada como OIE

ÍNDICE

Siglas	v
Introducción	1
Métodos	4
Parte A. Eventos adversos de interés especial	5
Anafilaxia.....	5
Síndrome de trombosis con trombocitopenia.....	7
Trombocitopenia.....	9
Convulsiones generalizadas.....	12
Síndrome de Guillain-Barré.....	14
Encefalomielitis aguda diseminada.....	17
Encefalitis aguda.....	19
Mielitis aguda.....	21
Meningitis aséptica.....	24
Parálisis periférica del nervio facial.....	27
Enfermedad potenciada asociada a la vacuna.....	30
Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y en adultos.....	32
Síndrome de dificultad respiratoria aguda.....	34
Pérdida auditiva neurosensorial.....	36
Vasculitis cutánea de un solo órgano.....	37
Artritis aséptica aguda.....	39
Narcolepsia.....	41
Trastorno de la coagulación.....	42
Lesión cardíaca aguda.....	46
Microangiopatía.....	49
Insuficiencia cardíaca.....	50
Miocardiopatía por estrés.....	51
Arteriopatía coronaria.....	52
Arritmia.....	53
Lesión renal aguda.....	54
Anosmia y ageusia.....	56
Seudosabañones.....	57
Eritema multiforme.....	59
Lesión hepática aguda.....	60
Tiroiditis subaguda.....	62
Rabdomiólisis.....	64
Pancreatitis aguda.....	65
Linfadenopatía.....	67
Apendicitis.....	68
Herpes.....	69
Parte B: Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	71
Fiebre tras la vacunación.....	71
Fatiga.....	73

Dolor articular	74
Diarrea	76
Escalofríos	77
Cefalea	79
Reacciones locales (en el lugar de la inyección).....	80
Malestar general	83
Dolor muscular (mialgia).....	83
Náuseas y vómitos	84
Neutropenia.....	85
Reacciones alérgicas.....	86
Definiciones de caso completas, parte A	88
Definiciones de caso completas, parte B	131
Referencias	143

SIGLAS

AAA	artritis séptica aguda
ACCESS	vACCine covid-19 monitoring readinESS (proyecto de preparación para el seguimiento de las vacunas contra la COVID-19; por su sigla en inglés)
ADN	ácido desoxirribonucleico
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
ALT	alanina-transaminasa
ARN	ácido ribonucleico
AST	aspartato-transaminasa
BC	Brighton Collaboration
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
CMV	citomegalovirus
COVID-19	enfermedad por el coronavirus del 2019
dB	decibelio
DT	vacuna contra la difteria y el tétanos para la infancia
DTP	vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina
DTPa	vacunas antidiftérica y antitetánica y vacuna antitosferínica acelular
DTPw	vacunas antidiftérica y antitetánica y vacuna antitosferínica de células enteras
ECA	enzima convertidora de la angiotensina
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EMAD	encefalomielitis aguda diseminada
EPAV	enfermedad potenciada asociada a la vacuna
ERPAV	enfermedad respiratoria potenciada asociada a la vacuna
ESAVI	evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización
EVADIE	evento adverso de interés especial
FA	fosfatasa alcalina
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GACVS	Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas
GGT	gammaglutamil-transferasa
Hib	Haemophilus influenzae de tipo b
IC	intervalo de confianza
ICFEi	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia
ICFEp	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
IgE	inmunoglobulina E
IHA	insuficiencia hepática aguda
INR	índice internacional normalizado (por su sigla en inglés)
IPV	vacuna antipoliomielítica de virus inactivados
KDIGO	iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (por su sigla en inglés)
LCR	líquido cefalorraquídeo
LHA	lesión hepática aguda
LRA	lesión renal aguda
MERS	síndrome respiratorio de Oriente Medio (por su sigla en inglés)
NMDA	N-metil-d-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PALICC	Conferencia de Consenso sobre Lesiones Pulmonares Agudas Pediátricas (por su sigla en inglés)
PANS	pérdida auditiva neurosensorial
PCR	reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés)
PLMS	prueba de latencia media del sueño
PRP-T	vacuna contra Haemophilus influenzae de tipo b conjugada con el toxoide tetánico
RBC	región de baja complejidad
SAGE	Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización
SARS-CoV-2	coronavirus de tipo 2 causante de síndrome respiratorio agudo grave

SDRA	síndrome de dificultad respiratoria aguda
SGB	síndrome de Guillain-Barré
sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIMA	síndrome inflamatorio multisistémico en adultos
SIMP	síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico
SMF	síndrome de Miller-Fisher
SPEAC	Plataforma de Seguridad para las Vacunas de Emergencia (por su sigla en inglés)
SPR	vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola
SPRV	vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela
STT	síndrome de trombosis con trombocitopenia
Td	toxoides tetánico y diftérico para adultos
Tdpa	toxoides tetánico y diftérico (con baja carga del componente diftérico) y vacuna contra la tosferina (acelular)
TEP	tromboembolia pulmonar
TP	tiempo de protrombina
TSAD	tiroiditis subaguda dolorosa (de De Quervain, granulomatosa)
TTP	tiempo de tromboplastina parcial
TVP	trombosis venosa profunda
VCSO	vasculitis cutánea de un solo órgano
VEB	virus de Epstein-Barr
VFG	velocidad de filtración glomerular
VHS	virus del herpes simple
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	virus del papiloma humano
VPI3	virus de la parainfluenza 3
VSR	virus sincicial respiratorio
VVZ	virus de varicela-zóster

INTRODUCCIÓN

La pandemia de enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19) ha presionado a la comunidad científica para innovar, desarrollar y aplicar nuevas tecnologías que permitan afrontar los retos que entraña prevenir y tratar esta afección. La respuesta fue satisfactoria; hasta la fecha, se han producido varias vacunas y hay muchas más en desarrollo. Estas vacunas se están administrando a un gran número de personas en diferentes entornos y grupos de población.

Su desarrollo requirió creatividad y flexibilidad, y se aplicaron procesos que a menudo requieren varios años para llevarse a cabo. Sin embargo, las vacunas contra la COVID-19 pasaron del diseño a la producción y a la autorización para el uso en menos de un año. Los fabricantes asumieron riesgos al iniciar la producción de las vacunas al tiempo que se efectuaban las actividades de desarrollo y se solicitaba la autorización necesaria. El empleo de las vacunas elaboradas y entregadas a los países para la vacunación masiva requerirá un seguimiento estrecho por las diversas partes interesadas, como las autoridades regulatorias nacionales, los programas de inmunización, los trabajadores de salud y la sociedad civil, a fin de garantizar que el uso de esas vacunas siga siendo tan idóneo, seguro y efectivo sobre el terreno como se demostró durante los ensayos clínicos.

En respuesta a la pandemia de COVID-19, la OMS recomienda que la introducción de las vacunas esté supeditada a la elaboración y la aplicación de un plan nacional de despliegue y vacunación. Dicho plan debe contemplar la definición de mecanismos regulatorios adecuados, ágiles y eficientes para facilitar el acceso oportuno a las vacunas, sin comprometer la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia.

En el documento marco para las tareas y la priorización de las vacunas contra la COVID-19, el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de Inmunización (SAGE) señala como objetivo general la importante contribución a la protección y promoción equitativas del bienestar humano para toda la población mundial. Entre los principios básicos del mencionado objetivo están el bienestar humano, el respeto mutuo, la equidad mundial y nacional, la reciprocidad y la legitimidad.⁽¹⁾

De todas las vacunas ya producidas o en proceso de desarrollo, 21 han sido aprobadas para uso de emergencia (un mecanismo para facilitar la disponibilidad y el uso de contramedidas médicas, incluidas las vacunas, durante las emergencias de salud pública) por distintos países y regiones, y emplean plataformas vacunales como virus inactivados, vectores virales no replicantes, ARN y subunidades de proteínas (hasta septiembre del 2021). La OMS ha incluido ocho de las vacunas disponibles en la lista para uso de emergencia, un procedimiento basado en el riesgo para evaluar y autorizar vacunas, tratamientos y medios de diagnóstico in vitro que todavía no han recibido la autorización, con el objeto de acelerar su disponibilidad para las personas afectadas por una emergencia de salud pública.⁽²⁾

Según los datos registrados, los 51 países de las Américas que ya iniciaron la vacunación informaron que, hasta septiembre del 2021, se habían administrado 589,2 millones de primeras dosis y 429,1 millones de segundas dosis de las vacunas contra la COVID-19, así como 33,1 millones de vacunas de dosis única, para un total de 1065,9 millones de dosis.⁽³⁾

La vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 es de suma importancia, y requiere la colaboración de todas las partes interesadas. El intercambio de datos e información es fundamental y, por lo tanto, hace falta estandarizar los criterios y las definiciones de los eventos adversos y los acontecimientos clínicos como parte de la vigilancia de la seguridad de las vacunas.⁽⁴⁾

La OMS ha advertido que el desarrollo rápido y sin precedentes de las vacunas contra la COVID-19 en plataformas nuevas, seguido de su rápido despliegue a gran escala, plantea desafíos únicos para la vigilancia de la seguridad

de las vacunas. La detección y notificación oportunas de los eventos adversos tras la vacunación contra la COVID-19 es el primer paso en la supervisión continua de la seguridad de las vacunas. En el contexto de la vacunación contra la COVID-19, los sistemas de vigilancia deben estar preparados para detectar y dar respuesta tanto a los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) como a los eventos adversos de interés especial (EVADIE), así como a otros eventos de seguridad que puedan causar preocupación entre el público, incluidos los incidentes relativos a vacunas de calidad deficiente o falsificadas. Distinguir con claridad entre los eventos genuinamente relacionados con los productos vacunales y los eventos coincidentes o los eventos adversos relacionados con los medicamentos concomitantes será un verdadero reto.⁽⁵⁾

Evento adverso de interés especial (EVADIE): Todo evento de importancia médica, detectado, definido y especificado de antemano, que pueda guardar una asociación causal con un producto vacunal y que debe vigilarse cuidadosamente y confirmarse mediante más pruebas específicas.

La lista de tales eventos, que se consideran potencialmente atribuibles a las vacunas contra la COVID-19, incluye eventos graves que se han presentado con otras vacunas, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB), la encefalomiелitis diseminada aguda y la anafilaxia; eventos graves posiblemente relacionados con las nuevas plataformas, con los adyuvantes o con el fracaso o la inmunogenicidad de la vacuna, como la enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV); o eventos que puedan ser inherentes a determinados grupos de población.

Dichas afecciones se incorporan en la lista si hay una asociación comprobada con la inmunización que es cierta para la mayoría de las vacunas o para todas; una asociación comprobada con una determinada plataforma o adyuvante para vacunas que se está utilizando en cualquier vacuna contra la COVID-19; una preocupación teórica basada en la inmunopatogenia de la COVID-19; una preocupación teórica relacionada con la replicación viral durante la infección por el SARS-CoV-2, o una preocupación teórica porque se ha demostrado en un modelo en animales con una o varias plataformas para vacunas experimentales.

La lista podría contener la enfermedad potenciada asociada a la vacuna, si la vacunación se relaciona con una infección posterior más grave por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS CoV 2). Las lesiones respiratoria, cardíaca, renal y hepática agudas, los trastornos neurológicos, la sepsis y el choque séptico, la hipercoagulabilidad, la rabdomiólisis y el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) son otros eventos de interés especial. Una de las razones para actualizar la lista de EVADIE es el estar preparados para vigilar estos eventos antes y después de la introducción de las vacunas y evaluar si se necesitan definiciones de caso.⁽⁶⁾

Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI): Todo evento médico adverso posterior a la vacunación y que no tenga necesariamente una relación causal con la administración de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo o síntoma desfavorable o no deseado, resultado anormal de laboratorio o enfermedad. Esta definición se usará para identificar y notificar todos los ESAVI aparecidos después de la vacunación contra la COVID-19.⁽⁶⁾

La notificación de los ESAVI es un componente importante de la evaluación integral de la seguridad de cualquier vacuna. Este tipo de vigilancia posterior a la comercialización o la autorización, comúnmente conocida como farmacovigilancia, permite supervisar las vacunas durante toda la puesta en marcha, en el contexto de la producción “ampliada” de las vacunas y la expansión de la población a la que se administran. Los informes de casos individuales de ESAVI representan una fuente importante de datos, ya que pueden alertar respecto a los eventos adversos no reconocidos con anterioridad en los estudios clínicos y que pueden evaluarse. Lo anterior adquiere particular importancia con respecto a los eventos adversos infrecuentes que puedan no haber sido evidentes en los ensayos clínicos debido al tamaño reducido de las muestras.⁽⁷⁾

Los ESAVI y los EVADIE se pueden detectar mediante la vigilancia pasiva y activa, respectivamente. Sin embargo, si los países no aplican una vigilancia activa de los EVADIE, todos los eventos adversos similares a los EVADIE que

se produzcan después de la vacunación contra la COVID-19 deberán considerarse ESAVI y deberá adoptarse el procedimiento ordinario de respuesta a los ESAVI que se describe a continuación.

Esto es necesario porque probablemente haya un gran número de asociaciones desconocidas, ya que la COVID-19 es una enfermedad infecciosa nueva y todavía no se conocen muchas de sus manifestaciones; una amplia población destinataria estará expuesta a alguna de las muchas vacunas nuevas que se están evaluando, producidas por diversos fabricantes; y es probable que los distintos países adopten estrategias de inmunización diferentes.⁽⁶⁾

El objetivo del presente documento de consulta es recoger y definir los eventos adversos de interés especial (EVADIE) y los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) relacionados con las vacunas contra la COVID-19 que puedan utilizarse como un lenguaje sistematizado para notificar dichos eventos. La importancia de estandarizar las definiciones de los eventos adversos y las directrices respectivas es que hará comparables los datos y llevará a una mejor comprensión del evento adverso. Las definiciones estandarizadas pueden facilitar la realización de protocolos de estudio, así como contribuir a crear conciencia a nivel mundial de la terminología armonizada, difundir sus ventajas, supervisar su uso mundial y agilizar el acceso a ella.

MÉTODOS

Se formó un grupo de trabajo de farmacovigilancia para elaborar el Cuadro de Farmacovigilancia de la COVID-19 para las Vacunas, en el cual se incorporaron los recursos disponibles relacionados con las vacunas contra la COVID-19. El grupo se creó para apoyar los procesos regulatorios y vigilar la seguridad de las vacunas contra la COVID-19, teniendo en cuenta los perfiles de seguridad de las diferentes plataformas vacunales. Para complementar el cuadro, tres miembros del grupo de farmacovigilancia se encargaron de preparar el *Documento de consulta para las definiciones de caso. Eventos adversos de interés especial y eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19*. En el documento se incorporaron las definiciones de casos y las directrices relativas a los EVADIE y ESAVI, para lo cual se tomó en cuenta la información sobre otros factores de riesgo que contribuyen a la aparición de eventos adversos. Se presenta la información con respecto a cada EVADIE y ESAVI sobre enfermedades y diversos factores de riesgo, medicamentos y otras vacunas que también pueden ocasionar eventos adversos. Las definiciones de los EVADIE y ESAVI se recopilaron a partir de distintas fuentes; se dio prioridad a las publicaciones de Brighton Collaboration (BC) y, en caso de no haberlas, se incluyeron las de la OMS, la Plataforma de Seguridad para las Vacunas de Emergencia (SPEAC, por su sigla en inglés) y el proyecto de preparación para el seguimiento de las vacunas contra la COVID-19, conocido como ACCESS (por su sigla en inglés).

El documento se ha complementado con revisiones de las definiciones de caso de los eventos adversos de interés especial formuladas por Brighton Collaboration y publicadas en forma de definiciones de caso y guías complementarias, relacionadas con convulsiones generalizadas, anafilaxia, parálisis del nervio facial (incluida la parálisis de Bell), encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), encefalitis aguda, trombocitopenia, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), mielitis aguda, un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) y en los adultos (SIMA), enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV), pérdida auditiva neurosensorial (PANS), trombosis y tromboembolia, miocarditis y una definición de caso provisional relacionada con el síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT).⁽⁸⁾

Para permitir un seguimiento de los EVADIE durante la vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 se utilizaron los datos que ofrecen estimaciones de las tasas de incidencia de base. Conocer estas tasas de incidencia anteriores es fundamental en la vigilancia de la seguridad de las vacunas, a fin de evaluar los eventos adversos asociados con la vacunación en función del tiempo y poner dichos eventos en contexto con lo que se esperaría debido solo a la casualidad.

Con objeto de orientar la búsqueda de información sobre otros factores de riesgo para cada EVADIE y ESAVI, el grupo realizó una búsqueda sistemática en la literatura especializada, usando términos tales como reacciones adversas asociadas con enfermedades, medicamentos, vacunas y otros factores, en publicaciones de Brighton Collaboration, Cochrane Library, Gavi (la Alianza para las Vacunas), Medline, el sitio web del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, PubMed, SAGE, SPEAC y la OMS. Gracias a la búsqueda, se encontraron artículos (que se evaluaron en función del título y el resumen), revisiones sistemáticas y libros de texto, los cuales se resumieron para aportar información que complementó la información ya disponible sobre los eventos adversos.

PARTE A. EVENTOS ADVERSOS DE INTERÉS ESPECIAL

Un evento adverso de interés especial (EVADIE), grave o no grave, es un suceso que despierta una preocupación científica y médica específica respecto al producto o programa del patrocinador y para el cual pueden ser apropiados el seguimiento continuo y la comunicación rápida entre el investigador y el patrocinador.

Tal evento podría justificar una investigación adicional para caracterizarlo y comprenderlo. Según la naturaleza del evento, también podría estar justificada la comunicación rápida por parte del patrocinador del ensayo a otros interesados (por ejemplo, las autoridades regulatorias).⁽⁹⁾

Después de la autorización para el uso de las vacunas contra la COVID-19 y durante la ejecución de los programas de inmunización, se ha llevado a cabo la farmacovigilancia para dar un seguimiento a la seguridad de las vacunas.

La notificación de los EVADIE de las vacunas contra la COVID-19 en el contexto de la vigilancia general de los ESAVI permite un mejor seguimiento, al especificar de antemano los eventos que, de lo contrario, no podrían registrarse o analizarse fácilmente mediante un sistema de vigilancia pasiva.⁽¹⁰⁾

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están preparando guías sobre las definiciones de caso de los EVADIE según Brighton Collaboration para cada evento adverso. Dichas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluarla prevalencia de anafilaxia en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽¹¹⁾

ANAFILAXIA

Definición de caso de Brighton Collaboration y la SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Categoría: Inmunológico.

Listado por: BC y SPEAC.

Fundamento para la inclusión: Asociación comprobada con la inmunización que abarca varias vacunas diferentes.⁽⁶⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. La anafilaxia se clasifica en el nivel 1.⁽¹¹⁾

Acerca del EVADIE: Según Rüggeberg et al., “la anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad aguda que afecta a varios órganos, la cual puede presentarse como una reacción intensa que pone en peligro la vida del paciente o progresar rápidamente hacia ella. Puede producirse tras la exposición a alérgenos de diversas fuentes, como alimentos, aeroalérgenos, veneno de insectos, fármacos y vacunas. La anafilaxia se desencadena por la unión del alérgeno a la inmunoglobulina E (IgE) específica”.⁽¹²⁾

Definición de caso: Como la terminología actual sobre alergias no distingue entre eventos “anafilácticos” y “anafilactoides”, una definición propuesta por Brighton Collaboration se refiere solo a la “anafilaxia”. Según la definición de caso de Rüggeberg et al., para los niveles 1, 2 y 3 de certeza diagnóstica, la anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por la aparición súbita y la progresión rápida de los signos y síntomas, que afecta a múltiples aparatos y sistemas (dos o más), como se explica a continuación.⁽¹²⁾

En la revisión de la SPEAC, Law et al. describen los elementos fundamentales de la definición de caso como un diagnóstico predominantemente clínico basado en la evaluación objetiva de las manifestaciones dermatológicas,

cardiovasculares, respiratorias y gastrointestinales que constituyen a su vez los criterios principales y secundarios de la definición de caso. Los tres niveles de certeza diagnóstica no guardan relación alguna con la gravedad, y para los tres niveles se requiere una evolución temporal del evento que entrañe la “aparición súbita” (es decir, “el evento se presentó inesperadamente y sin previo aviso, y ocasionó un cambio notable en el estado previamente estable de una persona”) y la “progresión rápida” (sin especificar un tiempo exacto). Destacan que la definición de caso no comprende específicamente una respuesta al tratamiento; es importante hacer hincapié en la documentación rápida de los signos objetivos en lugar de los síntomas subjetivos, es decir, la observación de la lengua edematosa en lugar del interrogatorio en que el paciente refiere que siente hinchada la lengua. ⁽¹³⁾ [\(Definición de caso completa de anafilaxia\)](#)

Antecedentes: Hay muchas tasas de referencia, según el tipo de anafilaxia. En la mayoría de los países, las tasas varían entre 1-10/100 000 personas por año. ⁽¹⁴⁾ Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de ocho países (cuadro 1). ⁽¹⁵⁾

Cuadro 1. Tasa de incidencia por 100 000 personas por año (intervalo de predicción de 95%), datos de Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido ⁽¹⁵⁾

Tasa de incidencia por 100.000 personas/año (Intervalo de predicción de 95%)									
País	Sexo	1 - 5 años	6 - 17 años	18 - 34 años	34 - 54 años	55 - 64 años	65 - 74 años	75 - 84 años	≥ 85 años
Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido	Femenino	16 - 150	16 - 154	16 - 95	13 - 91	14 - 85	11 - 76	7 - 73	4 - 36
	Masculino	26 - 209	18 - 75	14 - 63	11 - 53	11 - 53	9 - 68	7 - 49	2 - 50

Factores de riesgo de anafilaxia:

» Enfermedades y otros factores:

Edad: En la población infantil, la gran mayoría de los cuadros de anafilaxia son desencadenados por los alimentos y menos de 5% por el veneno de insectos. En la población adulta, la anafilaxia desencadenada por medicamentos es más común y representa alrededor de un tercio de los casos; la anafilaxia desencadenada por alimentos es menos común y representa alrededor de un tercio de los casos; el veneno de insectos es más común, representa cerca de 20% de los casos). Mayor gravedad de la anafilaxia: en los lactantes (en quienes puede ser más difícil reconocerla) y las personas mayores.

Sexo: Hombres (más común en los menores de 15 años); mujeres (más común en las mayores de 15 años) y mayor gravedad de la anafilaxia (embarazo, menstruación).

Factores genéticos (atopia): Multigénica; incluye los genes de ciertas citocinas y del receptor de IgE; anafilaxia idiopática, más común en las mujeres con antecedentes de atopia.

Distribución geográfica: Más común en las regiones septentrionales.

Enfermedades concomitantes: Mayor frecuencia de anafilaxia: asma grave, neumopatía, mastocitosis, enfermedades de la tiroides, coronariopatía, miocardiopatía isquémica dilatada. ⁽¹³⁾

La anafilaxia inducida por alimentos es más común en los jóvenes, mientras que la anafilaxia inducida por medicamentos y por himenópteros es más común en las personas mayores. La muerte por anafilaxia es un evento raro y extraordinario (0,12-1,06 defunciones por millón de personas por año), pero es más probable en las personas mayores en el caso de la anafilaxia por medicamentos y por himenópteros.

La anafilaxia puede asociarse con la atopia o con el veneno de himenópteros en las zonas de gran exposición. La anafilaxia mortal inducida por alimentos generalmente se presenta en personas

menores de 35 años, mientras que la anafilaxia por medicamentos y por veneno de himenópteros suele presentarse en personas a partir de 40 o 50 años. Al parecer, la anafilaxia mortal es más frecuente en las personas mayores que en las más jóvenes.⁽¹⁶⁾ La frecuencia de la anafilaxia depende de los hábitos de la persona; del consumo de alimentos como apio, leche de vaca, huevos de gallina, melocotón, maní, semillas (por ejemplo, ajonjolí), pescados y mariscos, nueces, trigo y trigo sarraceno; y de la exposición al veneno de insectos (veneno de abejas, avispas, hormigas de fuego y tábanos).⁽¹⁷⁾

- » **Medicamentos:** Los medicamentos son una de las principales causas de anafilaxia. Los más comunes son los analgésicos; los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como metamizol, ketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco); los antibióticos (penicilinas y otros betalactámicos, como ampicilina, amoxicilina, cefalexina, cefuroxima y ceftriaxona); los bloqueadores neuromusculares utilizados en procedimientos quirúrgicos y anestésicos;⁽¹⁸⁾ así como los productos biológicos, los antineoplásicos, los medios de contraste, los inhibidores de la bomba de protones ⁽¹⁷⁾ y el aciclovir.⁽¹⁹⁾ La anafilaxia es más grave con los antihipertensivos (bloqueadores adrenérgicos β , antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]), bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores directos de la renina) y el macrogol. Los sedantes, los hipnóticos y las drogas recreativas pueden dificultar el reconocimiento de los síntomas.⁽¹³⁾
- » **Vacunas en general:** La anafilaxia después de la inmunización es grave. La evidencia respalda de manera convincente una asociación de la anafilaxia con las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR); el virus de varicela-zóster (VVZ); la gripe; la hepatitis B; y la vacuna antimeningocócica conjugada con toxoide tetánico. Hay una relación causal entre la vacuna contra los virus del papiloma humano (VPH) y la anafilaxia. Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia se producen en cuestión de segundos o minutos tras la exposición a una determinada sustancia. La mayoría de los casos aparecen en el curso de la primera hora tras la exposición, pero en una pequeña proporción, los síntomas pueden aparecer hasta 12 horas después. También se mencionó una presentación bifásica en el curso de hasta 72 horas. Asimismo, las manifestaciones clínicas pueden variar según la vía de exposición al alérgeno (intravenosa, oral, intramuscular, subcutánea, etc.).⁽¹³⁾ En el manual de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se mencionan la vacuna contra la hepatitis B, la vacuna SPR y las vacunas contra la gripe (evento grave, que puede presentarse hasta una hora después de la exposición).⁽²⁰⁾ En el manual de vigilancia de eventos adversos en Brasil se mencionan la vacuna pentavalente contra difteria, tétanos, tosferina, *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) y hepatitis B; las vacunas antidiftérica, antitetánica y vacuna antitosferínica acelular (DTPa y Tdpa); la vacuna contra la hepatitis A; la vacuna contra la fiebre tifoidea; las vacunas antimeningocócica y antineumocócica; la vacuna contra el VPH; la vacuna antirrábica; y la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela (SPRV), con riesgo de aparición desde unos minutos hasta 12 horas.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ En los ensayos clínicos, por parte de los países y en otras fuentes se ha notificado la anafilaxia como un EVADIE grave, relacionado con diferentes vacunas contra la COVID-19.^(23, 24, 25)

SÍNDROME DE TROMBOSIS CON TROMBOCITOPENIA

Brighton Collaboration recomendó un proceso para formular una definición de caso estandarizada para el estudio de un nuevo síndrome clínico; dicho proceso se aplicó al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT).

Desde mediados de febrero del 2021, o antes, Australia, Estados Unidos, varios países europeos y otros han notificado casos de STT en personas que reciben las vacunas contra la COVID-19 de AstraZeneca y de Janssen. Otros han denominado a este nuevo síndrome “trombosis trombocitopénica inmunitaria inducida por la vacuna”. Al considerar que este nombre implicaría un mecanismo causal, el grupo Brighton Collaboration optó por el término “síndrome de trombosis con trombocitopenia”, con la finalidad de descubrir el caso inicial. Se presentó una definición de caso de Brighton Collaboration, necesaria tanto para fines clínicos (por ejemplo, para el diagnóstico y el tratamiento apropiados) como de salud pública (por ejemplo, para los estudios epidemiológicos y la armonización de los datos). Están en marcha investigaciones para comprender los factores de riesgo del STT.⁽²⁶⁾

Categoría: Hematológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y ACCESS, Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.

Fundamento para la inclusión: Casos notificados de STT en personas que recibieron la vacuna contra la COVID-19.⁽²⁶⁾

Se ha considerado que en los casos de trombosis venosa cerebral posteriores a la administración de la vacuna de AstraZeneca interviene la trombocitopenia relacionada con una respuesta inmune, y en particular con los anticuerpos contra el factor plaquetario 4, lo que provoca la coagulación sanguínea y consume las plaquetas. Estos anticuerpos se han encontrado en pacientes que han presentado coágulos sanguíneos. Del total de casos de trombosis venosa cerebral secundaria a la COVID 19, 30% correspondieron a pacientes menores de 30 años.⁽²⁷⁾

Acerca del EVADIE: Se han producido casos infrecuentes de trombosis y trombocitopenia durante la vacunación posterior a la autorización. En los casos de trombosis venosa grave, esta ocurre en sitios inusuales, como la trombosis venosa cerebral y la trombosis venosa esplácnica; también hay trombosis arterial, todas concomitantes con trombocitopenia. La mayoría de los eventos se presentaron en el transcurso de los primeros 14 días después de la vacunación, y algunos fueron mortales.⁽²⁸⁾ El síndrome de trombosis con trombocitopenia se añade como un riesgo importante, reconocido en el plan de riesgos de la vacuna.⁽²⁹⁾

Definición de caso: Brighton Collaboration formuló una definición de caso provisional, con la finalidad de detectar a las personas a quienes más adelante se podría estudiar mediante un protocolo de estudio y una evaluación comunes. Según la definición de caso de Brighton Collaboration, es necesario un recuento de plaquetas menor de 150 000 por microlitro. Cualquiera de los dos niveles de certeza diagnóstica de trombocitopenia es suficiente para cumplir la condición de trombocitopenia para la definición de caso de síndrome de trombosis con trombocitopenia. A fin de cumplir con la definición de caso con el nivel de certeza 1, es necesaria la confirmación mediante estudios de imagenología o hallazgos quirúrgicos o histopatológicos. Los criterios de nivel 2 y 3 corresponden a un caso probable y un caso posible, respectivamente. Cabe destacar que las definiciones de caso para los casos probables y posibles apoyan la detección, el reconocimiento y la inclusión de casos de países en los que quizá no haya acceso a pruebas diagnósticas más avanzadas. Según Brighton Collaboration, los casos de síndrome de trombosis con trombocitopenia se clasificarán según el nivel de certeza diagnóstica para la trombosis, y también se estratificarán para determinar si la persona ha estado expuesta a la heparina recientemente.⁽²⁶⁾ ([Definición de caso completa de STT](#))

Factores de riesgo de síndrome de trombosis con trombocitopenia:

- » **Enfermedades y otros factores:** Como estos eventos son una combinación rara, nueva y grave de trombosis y trombocitopenia, hay que tener especial cuidado con las personas que tienen factores de riesgo de tromboembolia o trombocitopenia.⁽²⁹⁾ Al parecer, una característica fundamental del STT es la trombosis en determinadas localizaciones, como el encéfalo y el abdomen. Por tal razón, los médicos deben estar atentos a la presencia de cefaleas intensas y persistentes o de otros síntomas importantes, como dolor abdominal intenso y disnea, aparecidos entre 4 y 20 días después de la administración de vacunas contra la COVID-19 basadas en adenovirus.⁽³⁰⁾

- » **Medicamentos:** Los médicos también deben saber que, aunque la heparina se usa para tratar los coágulos en general, su administración en casos de trombosis con trombocitopenia podría ser peligrosa. En cambio, deberían considerarse otros tratamientos, como inmunoglobulinas y anticoagulantes no heparínicos.^(30, 31)
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se ha notificado el síndrome de trombosis con trombocitopenia entre los eventos considerados graves.^(2, 28) Hasta el momento, no hay certeza sobre un mecanismo inherente a la plataforma vacunal basada en adenovirus, pero este no se puede excluir.⁽³²⁾ Las personas con factores de riesgo de tromboembolia o trombocitopenia deben considerar los posibles beneficios y riesgos de la vacunación contra la COVID-19.⁽²⁸⁾ La mayoría de los casos se producen en los 14 días siguientes a la vacunación y en mujeres menores de 60 años; algunos casos han sido mortales.^(33, 34) El subcomité para la COVID-19 del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) reconoce que el STT se ha presentado con dos vacunas de vector adenoviral. La evaluación continua y el estudio de los casos de STT deben abarcar todas las vacunas que utilizan vectores adenovirales.⁽³⁵⁾

Los casos observados se produjeron con una frecuencia menor que la que se registra en los grupos de población no vacunados, como un nuevo evento adverso raro (menos de uno por 10 000 pacientes).⁽²⁹⁾

TROMBOCITOPENIA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, hoy en día se están preparando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Estas guías se están utilizando para complementar la información del documento sobre los EVADIE. En el caso de los trastornos de la coagulación, el documento está en la lista para el nivel 1, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar su aparición como un ESAVI.⁽³⁶⁾

Categoría: Hematológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Asociación comprobada con la inmunización que abarca varias vacunas diferentes.⁽³⁶⁾

Acerca del EVADIE: Robert Wise et al. evaluaron la necesidad de formular definiciones de caso y guías para la trombocitopenia como ESAVI. Definen la trombocitopenia como un recuento de plaquetas anormalmente bajo. Los mecanismos patogénicos incluyen una producción insuficiente, una distribución anormal o una destrucción excesiva de las plaquetas. La destrucción excesiva puede estar causada por microangiopatía, por anomalías plaquetarias hereditarias o por mecanismos inmunitarios. La trombocitopenia inmunitaria puede deberse a mecanismos autoinmunitarios, a isoimmunización neonatal o a una respuesta inmunitaria inespecífica. Se llama trombocitopenia idiopática a la trombocitopenia de causa desconocida; aunque a menudo se sospecha un origen autoinmunitario, no siempre se comprueba mediante la exclusión exhaustiva de los diagnósticos diferenciales.⁽³⁷⁾

Definición de caso: La definición de la trombocitopenia como un ESAVI propuesta por Brighton Collaboration se basa en un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$, el valor de referencia más utilizado en las publicaciones hematológicas pertinentes. En los estudios sobre la seguridad de las vacunas, el umbral para confirmar la trombocitopenia varió de 100 a $150 \times 10^9/l$. El uso de este valor está respaldado por estudios sobre los intervalos de referencia del recuento de plaquetas en diferentes grupos de población, y representa aproximadamente

dos desviaciones estándar por debajo de la media en una distribución normal del recuento de plaquetas en una población general. La definición de caso estandarizada y las directrices proporcionadas por Brighton Collaboration tienen como objetivo mejorar la confiabilidad y la comparabilidad de los datos recopilados de pacientes vacunados y de controles vacunados o no vacunados. Estos datos pueden ayudar a evaluar si una vacuna concreta puede contribuir a la aparición de trombocitopenia y hasta qué grado.⁽³⁷⁾ ([Definición de caso completa Trombocitopenia](#))

Antecedentes: En el primer análisis de una base de datos administrativa en una importante institución italiana, la incidencia de reacciones de trombocitopenia se estima en 14,8/100 000 personas por año.⁽³⁸⁾ En los datos de Brasil, la incidencia es de 1,6 a 2,7/100 000 personas por año.⁽³⁹⁾

Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de ocho países (Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido) (cuadro 2).⁽¹⁵⁾

Cuadro 2. Tasa de incidencia por 100 000 personas por año (intervalo de predicción de 95%); datos de Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido⁽¹⁵⁾

Tasa de incidencia por 100.000 personas/año (Intervalo de predicción de 95%)									
País	Sexo	1 - 5 años	6 - 17 años	18 - 34 años	34 - 54 años	55 - 64 años	65 - 74 años	75 - 84 años	≥ 85 años
Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido	Femenino	8 - 19	4 - 21	6 - 36	5 - 43	6 - 53	8 - 82	8 - 110	11 - 118
	Masculino	12 - 23	3 - 19	2 - 23	3 - 35	6 - 57	9 - 105	10 - 170	15 - 210
Brasil		4,1 - 9,5							

Factores de riesgo de trombocitopenia:

- » **Enfermedades y otros factores:** Edad; sexo (mujeres adultas); embarazo; factores genéticos (trombocitopenia primaria idiopática y trombocitopenia congénita no inmunitaria); estación (la trombocitopenia idiopática infantil es más frecuente en el otoño y el invierno, lo que refleja la asociación con una infección viral previa); distribución geográfica (hay poca información, pero la pauta de la enfermedad infantil es semejante entre los países de ingresos altos y bajos). Enfermedades: Trombocitopenia secundaria idiopática o enfermedad autoinmunitaria (lupus eritematoso sistémico, síndromes de Evans, de Sjögren o antifosfolipídico); neoplasia maligna hematológica (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica); inmunodeficiencia primaria (inmunodeficiencia común variable, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario); deficiencia de vitamina B9 o B12; trombocitopenia no inmunitaria o disminución de la producción: infiltración de la médula ósea (trastornos proliferativos), insuficiencia de la médula ósea (anemia aplásica primaria o secundaria); consumo acelerado: hiperesplenismo, hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt).⁽⁴⁰⁾

Ciertos tipos de cáncer, tratamientos antineoplásicos, medicamentos y enfermedades autoinmunitarias pueden ocasionar trombocitopenia. El recuento de plaquetas a menudo mejora cuando se trata la causa subyacente. La trombocitopenia puede afectar a personas de todas las edades, etnias y géneros. Por razones desconocidas, aproximadamente 5% de las personas embarazadas presentan trombocitopenia leve poco antes del parto. En raras ocasiones, la trombocitopenia es hereditaria o se transmite de padres a hijos. Con más frecuencia, ciertos trastornos, afecciones y medicamentos reducen el recuento de plaquetas: el trastorno por consumo de alcohol y el alcoholismo; una enfermedad

autoinmunitaria que causa trombocitopenia idiopática (la cual a veces se asocia con otras afecciones autoinmunitarias, como el lupus); algunas enfermedades de la médula ósea, como la anemia aplásica, la leucemia, ciertos linfomas y los síndromes mielodisplásicos; los tratamientos antineoplásicos, como la quimioterapia y la radioterapia; la esplenomegalia secundaria a la cirrosis hepática o a la enfermedad de Gaucher; y la exposición a ciertas sustancias químicas tóxicas, como el arsénico, el benceno y los plaguicidas.⁽⁴¹⁾ Algunas infecciones por protozoos, bacterias y virus pueden causar trombocitopenia, con o sin coagulación intravascular diseminada; por lo común, el dengue, la malaria, el tifus de las malezas y otras rickettsiosis, así como la meningococosis, la leptospirosis y ciertas infecciones virales se manifiestan como fiebre con trombocitopenia.⁽⁴²⁾

- » **Medicamentos:** Los medicamentos de uso común que ocasionalmente causan trombocitopenia son heparina; quinina; trimetoprim/sulfametoxazol; los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban); hidroclorotiazida; carbamazepina; clorpropamida; ranitidina; rifampicina; vancomicina;⁽⁴³⁾ ciertos medicamentos para tratar infecciones bacterianas (antibióticos), convulsiones (antiepilépticos) y problemas cardíacos; y algunos virus, como el de la hepatitis C, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).⁽⁴¹⁾

Producción reducida de plaquetas por mielosupresión: antineoplásicos, ácido valproico.

Trombocitopenia idiopática secundaria: muchos medicamentos pueden causar trombocitopenia.

Enumerarlos rebasa los alcances de la presente guía; sin embargo, al investigar la trombocitopenia posterior a la inmunización, deben examinarse todos los medicamentos concomitantes, en especial los agregados recientemente, para detectar cualquier posible asociación.⁽⁴⁰⁾

- » **Vacunas en general:** La trombocitopenia clínicamente evidente después de la inmunización es rara. Se ha estimado que la incidencia de hospitalización por trombocitopenia después de la administración de la vacuna SPR es de 3 a 4 por 100 000 niños inmunizados. A pesar de lo que se sabe acerca de la trombocitopenia como ESAVI, no hay criterios estandarizados y de uso general que definan la trombocitopenia en el contexto de la inmunización. No hay diferencias entre el cuadro clínico de los pacientes hospitalizados por trombocitopenia posterior a la inmunización o posterior a las enfermedades virales. Las medianas de los intervalos entre la administración de la vacuna SPR y el inicio de los síntomas van de 12 a 25 días (límites, de 1 a 83 días); el riesgo relativo de hospitalización debido a manifestaciones clínicas es mayor entre 15 y 28 días después de la inmunización. La mayoría de los episodios de trombocitopenia posteriores a la inmunización se resuelven en el curso de 3 meses, aunque, en ocasiones, el recuento de plaquetas puede mantenerse bajo durante más de 6 meses.⁽³⁷⁾

La trombocitopenia relacionada con la vacuna se considera una trombocitopenia idiopática secundaria, y la vacuna SPRV es la única que tiene un riesgo atribuible comprobado de trombocitopenia. En un estudio de datos sobre atención de salud se encontró una posible asociación con la vacuna contra la hepatitis A en la población infantil y adolescente de 7 a 17 años, y con la vacuna contra la varicela y Tdpa en la población infantil y adolescente de 11 a 17 años, pero se señaló que hacían falta más estudios para confirmar dicha asociación. Aunque se han examinado varias otras vacunas (contra la gripe, la hepatitis A, la hepatitis B, los meningococos y el VPH), no se han mencionado estudios relativos a la trombocitopenia o la trombocitopenia idiopática.⁽⁴⁰⁾

Se ha descrito una disminución transitoria pero a veces profunda en el recuento de plaquetas tras la administración de la vacuna DTPw, las vacunas contra la hepatitis B, la hepatitis A, la gripe, el Hib, el neumococo, la poliomielitis, la varicela, la viruela, la rabia, el VIH (antígenos derivados de gp120 o gp60),⁽³⁷⁾ SPR⁽²⁰⁾ y SPRV;⁽²¹⁾ también, de la vacuna DTPa y de Shingrix, una vacuna contra el herpes zóster).⁽⁴⁴⁾ El grupo de trabajo hace hincapié en que la trombocitopenia, como cualquier evento adverso

observado después de la inmunización, puede asociarse temporalmente con la vacunación pero no necesariamente deberse a ella.⁽³⁷⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de trombocitopenia entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.^(23, 24,45)

CONVULSIONES GENERALIZADAS

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Dichas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de convulsiones generalizadas en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽¹¹⁾

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Asociación comprobada con la inmunización, que abarca varias vacunas diferentes, y una preocupación teórica relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. Las convulsiones generalizadas se clasifican en el nivel 1.⁽¹¹⁾

Acerca del EVADIE: Bonhoeffer et al. describen las convulsiones como “episodios de hiperactividad neuronal que por lo general dan lugar a contracciones musculares repentinas e involuntarias. También pueden manifestarse como alteraciones sensoriales, disfunción autonómica y trastornos del comportamiento, así como alteración o pérdida de la conciencia. Las descripciones y clasificaciones de las crisis convulsivas son complejas y están sujetas a cambios, porque la etiología y la patogenia de la mayoría de las crisis aún no se han dilucidado. En los estudios de seguridad de las vacunas, lo que más interesa es la certeza del diagnóstico, si hubo realmente una convulsión o no y si hubo fiebre inmediatamente antes de la aparición de la convulsión. La certeza sobre el tipo de crisis tiene una importancia secundaria desde el punto de vista de la seguridad de las vacunas”.⁽⁴⁶⁾

Definición de caso: Las convulsiones son episodios de hiperactividad neuronal que por lo general dan lugar a contracciones musculares involuntarias repentinas y que pueden manifestarse como alteraciones sensoriales, disfunción autonómica y trastornos del comportamiento, así como alteración o pérdida de la conciencia. Aún falta dilucidar la etiología y la patogenia de la mayoría de las crisis convulsivas, y las descripciones y clasificaciones de las crisis son complejas. La mayoría de las crisis convulsivas infantiles responden a la definición de las convulsiones generalizadas, independientemente de la inmunización. El diagnóstico de las convulsiones generalizadas se basa en términos descriptivos de los signos y síntomas clínicos y no requiere conocimientos de la fisiopatología de la crisis, ni implica su causa. Dado que las convulsiones generalizadas posteriores a la inmunización suelen ser de corta duración, el diagnóstico a menudo se basa solo en la historia clínica.⁽⁴⁶⁾ ([Definición de caso completa de convulsiones](#))

Antecedentes: Entre 3 y 4% de los niños presentarán al menos una “convulsión febril”. Otros factores incluyen los antecedentes de una primera convulsión no provocada, la cual se asocia con un mayor riesgo de recurrencia, entre 36 y 37% en el curso de 1 año y entre 43 y 45% en el curso de 2 años.^(11, 46) Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de Estados Unidos: crisis convulsivas únicas no provocadas en 23-61 por 100 000 personas por año y convulsiones sintomáticas agudas en 29-39 por 100 000 personas por año. España registra tasas de incidencia de crisis

convulsivas tras la administración de la vacuna contra el VPH de 3,2 por 100 000 dosis aplicadas, y tras la aplicación de otras vacunas, de 0,4 por 100 000 dosis para el período del 2007 al 2015.⁽¹⁵⁾

| Factores de riesgo de convulsiones generalizadas:

- » **Enfermedades y otros factores:** Todo diagnóstico de crisis convulsiva generalizada debe ir acompañado de información sobre las siguientes afecciones que predisponen a las crisis convulsivas generalizadas: síndrome de abstinencia de drogas, hipoxia, traumatismo craneal, infección del sistema nervioso central, neoplasia, causas metabólicas (por ejemplo, uremia, hipoglucemia y trastornos electrolíticos) y causas psicógenas. Dado que con frecuencia se observa una elevación de la temperatura corporal después de la inmunización, y dado que las convulsiones febriles son el trastorno convulsivo más común en los lactantes y los niños, también son el tipo más común de convulsiones no epilépticas observadas después de la vacunación. Puede haber antecedentes familiares de convulsiones febriles en los hermanos y los padres. Las convulsiones febriles atípicas se han definido como convulsiones generalizadas, crisis focales recurrentes que duran más de 15 minutos, somnolencia postictal o secuelas neurológicas.⁽⁴⁶⁾ Los complementos de los factores de riesgo de convulsiones generalizadas comprenden la edad, el sexo (la incidencia y la prevalencia de la epilepsia son ligeramente mayores en los hombres que en las mujeres), los factores genéticos, la distribución geográfica (la incidencia y la prevalencia de la epilepsia son mayores en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos). Las enfermedades vasculares (hipertensión, antecedentes de accidente cerebrovascular, diabetes) y las enfermedades autoinmunitarias en los niños se asocian con un riesgo cinco veces mayor de epilepsia. La primera aparición de convulsiones en un adulto suele tener una causa identificable, como traumatismos, infecciones o lesiones ocupativas del sistema nervioso central, accidentes cerebrovasculares, trastornos metabólicos y medicamentos.⁽¹¹⁾
- » **Medicamentos:** Medicamentos que se emplean de manera concomitante, tanto bajo prescripción médica como sin prescripción (por ejemplo, medicamentos herbarios u homeopáticos), así como tratamientos con una semivida larga, como inmunoglobulinas, transfusiones de sangre, etc.⁽⁴⁶⁾
- » **Vacunas en general:** El grupo de trabajo sobre convulsiones reconoce que las convulsiones generalizadas (o cualquier otro evento adverso) posteriores a la administración de un componente inactivado o una vacuna de microorganismos vivos pueden asociarse temporalmente con la vacunación pero no necesariamente deberse a ella. Destaca que las convulsiones generalizadas después de la inmunización suelen ser de corta duración, y el diagnóstico a menudo se basa solo en la historia clínica. Es particularmente importante para la vigilancia de las convulsiones generalizadas como evento adverso después de la aplicación de nuevas vacunas contra enfermedades crónicas (por ejemplo, diabetes mellitus y artritis reumatoide); vacunas terapéuticas (por ejemplo, antitumorales); vacunas a base de vectores modificados genéticamente; vacunas transmucosas; o vacunas con sistemas de administración de liberación lenta, que pueden requerir diferentes normas.⁽⁴⁶⁾ La OPS/OMS señala un nivel grave tanto para la vacuna contra la hepatitis B, con riesgo de causar este evento en el transcurso de un mes, como para la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP), en el transcurso de tres días.⁽²⁰⁾ En el manual del Ministerio de Salud de Brasil, las vacunas respecto a las cuales se señala el riesgo de este evento son la pentavalente, la DTPa (vacunas antidiftérica y antitetánica y vacuna antitosferínica acelular) y la Td (toxoides tetánico y diftérico) (hasta 72 horas, pero generalmente en las primeras 12 horas), así como las vacunas antimeningocócica (los primeros tres días), antineumocócica (hasta 72 horas) y SPRV (de 5 a 10 días).⁽²¹⁾

No hay evidencia de que las vacunas causen epilepsia. Sin embargo, algunas vacunas en ocasiones pueden producir convulsiones febriles, como la SPR y la SPRV (7-10 días después de la vacunación), las vacunas contra la gripe y las vacunas antineumocócicas conjugadas. El intervalo de riesgo de convulsiones, como una reacción relacionada con el producto vacunal, se relaciona con el período

de reactogenia, cuando puede presentarse fiebre, con las vacunas de microorganismos inactivados o de subunidades (generalmente en los primeros días después de la vacunación) y con las vacunas de microorganismos vivos atenuados durante el período de incubación. Como ya se señaló, la evidencia apoya firmemente una asociación con la vacuna SPR, y el plazo más común para la aparición es de 7 a 10 días después de la vacunación.⁽¹¹⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de convulsiones generalizadas entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.^(23, 24, 45)

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Esas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de síndrome de Guillain-Barré en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽¹¹⁾

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Asociación comprobada con la inmunización, que abarca varias vacunas diferentes, y una preocupación teórica relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. El síndrome de Guillain-Barré se clasifica en el nivel 1.⁽⁴⁷⁾

Acerca del EVADIE: El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se describe como sigue: “entre los diversos eventos notificados como resultados adversos tras la inmunización, los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de tipo neurológico se encuentran entre los más graves y difíciles de evaluar. La presentación multifacética de las afecciones neurológicas, la falta de conocimientos de muchos médicos sobre los medios para abordar y diagnosticar los trastornos neurológicos y la relativa escasez de neurólogos capacitados en muchas partes del mundo hacen de los ESAVI neurológicos uno de los aspectos más desafiantes en la vacunología clínica”.

El síndrome de Guillain-Barré constituye una proporción importante de los casos de parálisis flácida aguda en todo el mundo. Es una afección que se caracteriza por diversos grados de debilidad, alteraciones sensoriales y disfunción autonómica por el daño a los nervios periféricos y las raíces nerviosas. Aunque las causas subyacentes y la fisiopatología del síndrome de Guillain-Barré no se comprenden del todo, se cree que la estimulación inmunitaria desempeña una función central en su patogenia. Es un trastorno de origen inmunitario a consecuencia de la generación de anticuerpos autoinmunitarios o células inflamatorias que reaccionan de forma cruzada con los epítomos en los nervios periféricos y las raíces nerviosas, lo que ocasiona desmielinización, daño axónico o ambos.⁽⁴⁸⁾

Definición de caso: Los elementos fundamentales de la definición de caso para el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y el síndrome de Miller-Fisher (SMF) tienen tres niveles de certeza diagnóstica; el nivel 3 se limita a las observaciones clínicas. Para que el síndrome de Guillain Barré alcance el nivel 3 de certeza diagnóstica, es crucial que se demuestre la ausencia o disminución de los reflejos tendinosos profundos en las extremidades que están debilitadas. Sin ello, no se puede alcanzar ningún nivel de certeza.

El síndrome de Miller-Fisher es un subtipo raro del síndrome de Guillain-Barré que comprende oftalmoplejia bilateral y ataxia, generalmente sin debilidad de las extremidades. Puede haber síndromes con superposición de ambos, en los que se observa debilidad y manifestaciones del síndrome de Miller-Fisher. En tales casos, el nivel de certeza debe basarse en los criterios del síndrome de Guillain-Barré, pero también puede describirse como síndrome de superposición de SGB/SMF. En ambos síndromes, debe haber un seguimiento suficiente para demostrar una enfermedad con una pauta monofásica, sin otro diagnóstico para la debilidad, lo que no afecta la posibilidad de cumplir con la definición de caso.⁽⁴⁶⁾ ([Definición de caso completa de SGB](#))

Antecedentes: La incidencia de síndrome de Guillain-Barré se ha estimado entre 0,4 y 4,0 casos por 100 000 personas al año, según la metodología del estudio y la verificación de los casos; la mayor parte de los estudios prospectivos bien diseñados en los países desarrollados han indicado una incidencia de 1-2 por 100 000 personas al año.⁽⁴⁷⁾

Se han publicado muchos artículos sobre el síndrome de Guillain-Barré. Entre los más recientes, las tasas de incidencia global se estimaron en 1,38 por 100 000 personas por año en Italia y 2,07 por 100 000 personas por año en España.⁽¹⁴⁾

Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de ocho países (Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido) y un territorio (la provincia china de Taiwán) (cuadro 3).⁽¹⁵⁾

Cuadro 3. Tasa de incidencia por 100 000 personas por año (intervalo de predicción de 95%); datos de Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos, Reino Unido y la provincia china de Taiwán⁽¹⁵⁾

Tasa de incidencia por 100.000 personas/año (Intervalo de predicción de 95%)									
País	Sexo	1 - 5 años	6 - 17 años	18 - 34 años	34 - 54 años	55 - 64 años	65 - 74 años	75 - 84 años	≥ 85 años
Alemania, Australia, Estados Unidos, España, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido	Femenino	16 - 150	16 - 154	16 - 95	13 - 91	14 - 85	11 - 76	7 - 73	4 - 36
	Masculino	26 - 209	18 - 75	14 - 63	11 - 53	11 - 53	9 - 68	7 - 49	2 - 50
Provincia china de Taiwán		0 - 9 años	10 - 19 años	20 - 39 años	40 - 59 años				
		0,76	0,56	0,92 - 1,04	1-36 - 2,12				
Estados Unidos		≥ 17 años		18 - 19 años	40 - 59 años				
		0,81		1,34	2,84				

Factores de riesgo del síndrome de Guillain-Barré:

- » **Enfermedades y otros factores:** Respecto al síndrome de Guillain-Barré, se señala que “por ser un trastorno de origen inmunitario, pueden formarse autoanticuerpos en respuesta a diversos estímulos antigénicos, como una infección bacteriana o viral. Aproximadamente dos tercios de las personas con síndrome de Guillain-Barré refieren una enfermedad infecciosa, por lo general diarrea o un cuadro respiratorio, en los días o semanas anteriores a los signos neurológicos. Una de las asociaciones más estrechas entre un agente patógeno infeccioso y el síndrome de Guillain-Barré posterior ha sido con la infección por la bacteria gastrointestinal *Campylobacter jejuni*. Si bien la evidencia inmunológica es más firme respecto a la infección previa por *C. jejuni*, otros agentes infecciosos se han asociado temporalmente con el síndrome de Guillain-Barré posterior, a saber,

el virus de la gripe, *Mycoplasma pneumoniae*, el VIH, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y tal vez otros. En raras ocasiones, otros estímulos se han asociado con el síndrome de Guillain-Barré, tales como ciertos procedimientos quirúrgicos y algunas neoplasias malignas, en particular la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas⁽⁵²⁾; edad (la incidencia aumenta con la edad); sexo (en general, los hombres tienen una mayor incidencia que las mujeres, aunque esto varía según la edad); distribución geográfica (la prevalencia del tipo de síndrome de Guillain-Barré varía geográficamente); enfermedades concomitantes (neoplasias malignas, en especial linfomas de Hodgkin y otros linfomas); infecciones (gripe, infecciones por el VIH, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el enterovirus D68, *Mycoplasma pneumoniae*, y los virus de la hepatitis E, del Zika y del chikunguña); así como un procedimiento quirúrgico previo, en concreto las operaciones bariátricas.⁽⁴⁷⁾

Según Thy et al., los informes de casos señalan muchas otras posibles causas relacionadas con el síndrome de Guillain-Barré, entre ellas medicamentos e intervenciones quirúrgicas (nivel de evidencia III). Aunque es infrecuente, con una incidencia de 0,4 a 2 por 100 000 personas, el síndrome de Guillain-Barré tiene repercusiones graves en los sistemas de salud. Afecta a los hombres con una frecuencia ligeramente mayor que a las mujeres. Se calcula que, cada año, 100 000 pacientes presentarán síndrome de Guillain-Barré en todo el mundo (nivel de evidencia III).⁽⁴⁹⁾

Los CDC continúan investigando el vínculo entre el síndrome de Guillain-Barré y la fiebre del Zika para obtener más información. No obstante, señalan que varios países donde han ocurrido brotes de fiebre del Zika recientemente notificaron aumentos del número de personas con síndrome de Guillain-Barré. La investigación actual de los CDC sugiere una asociación estrecha entre ambos, aunque solo una pequeña proporción de las personas con infección reciente por el virus del Zika presentan síndrome de Guillain-Barré.⁽⁵⁰⁾

- » **Medicamentos:** En un estudio de casos y controles, los pacientes con síndrome de Guillain-Barré refirieron con mayor frecuencia el empleo de penicilina e inhibidores de la motilidad intestinal, y con menor frecuencia, de anticonceptivos orales. Sin embargo, no hay relaciones causa-efecto definidas. Hay informes de casos en el contexto del uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral para la artritis. Asimismo, hay informes de casos relacionados con la estreptocinasa, la isotretinoína, el danazol, el captopril, el oro y la heroína, entre otros. En un estudio se señaló que el tratamiento antimicrobiano con fluoroquinolonas se asocia con el síndrome de Guillain-Barré. De los casos notificados a la FDA entre 1997 y el 2012, se determinó que 539 casos de neuropatía periférica se asociaron con el tratamiento con fluoroquinolonas, de los cuales 9% se relacionaron con el síndrome de Guillain Barré.⁽⁵¹⁾ También se ha relacionado la ciclosporina A⁽⁵²⁾ y, recientemente, el rivaroxabán⁽⁵³⁾ y el bortezomib.⁽⁵⁴⁾
- » **Vacunas en general:** Según la revisión basada en la evidencia del vínculo de las vacunas SPR, DTPa, contra el virus de varicela-zóster, la gripe, la hepatitis A, la hepatitis B, el VPH y antimeningocócica con el síndrome de Guillain-Barré, realizada en el 2011 por el Institute of Medicine de Estados Unidos, se concluyó que la evidencia era inadecuada para aceptar o rechazar una relación causal. En un estudio colaborativo mundial se observó una incidencia relativa de síndrome de Guillain-Barré de 2,42 (IC de 95% [1,58, 3,72]) en los 42 días posteriores a la exposición a la vacuna contra el virus de la gripe pandémica, sin un aumento del riesgo después de la administración de vacunas con adyuvantes.⁽⁴⁷⁾

Thy et al. describen cómo, en 1976, la vacunación contra el antígeno de la gripe A(H1N1) ocasionó un incremento bien documentado en la incidencia de casos de síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, los datos sobre la vigilancia de las vacunas contra la gripe en los años siguientes solo describen 1 caso adicional por cada millón de vacunas. En los estudios posteriores se ha calculado que el síndrome de Guillain-Barré es hasta siete veces más probable después de una infección por el virus de la gripe que después de la vacunación (nivel de evidencia IV).⁽⁴⁹⁾

Según Sejvar et al., “la exposición a los antígenos por una infección o una inmunización antecedente estimula la inmunidad humoral o celular específica contra dichos antígenos, y como tal, esa estimulación inmunitaria en teoría podría ocasionar el síndrome de Guillain-Barré por varios mecanismos”.

Este síndrome se ha asociado temporalmente con numerosas vacunas; sin embargo, hay que distinguir la asociación temporal de la causalidad. En general, en el síndrome de Guillain-Barré están ausentes los marcadores biológicos específicos que indican una asociación de causa y efecto con un agente patógeno o una vacuna en particular. Históricamente, se han observado “accidentes neuroparalíticos” compatibles con el síndrome de Guillain Barré después de la administración de las vacunas antirrábicas antiguas, pero las formulaciones posteriores de las vacunas contra la rabia preparadas en células embrionarias de pollo rara vez se han asociado con el síndrome. Los estudios para evaluar el riesgo de síndrome de Guillain-Barré después de aplicar otras formulaciones de la vacuna contra la gripe no han demostrado de manera sostenida un aumento más que marginal en el riesgo. El grupo de trabajo sobre el síndrome de Guillain-Barré destaca que, con estas notables excepciones, la mayoría de los casos de asociación de las vacunas con el síndrome de Guillain-Barré son solo “de naturaleza temporal”.⁽⁴⁸⁾

En el manual del Ministerio de Salud de Brasil se señala el riesgo de síndrome de Guillain-Barré como un evento adverso con las vacunas Td y Tdpa, la vacuna contra la difteria y el tétanos para la infancia (DT) y la vacuna contra la gripe (de 1 día a 6 semanas), así como la SPR y la SPRV en un lapso variable.⁽²¹⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de síndrome de Guillain-Barré entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.^(23, 24, 33)

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Dichas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de encefalomiелitis aguda diseminada en diversos entornos, incluso como un ESAVI.^(55, 56)

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia. Se presenta esporádicamente y no se ha demostrado que sea causada por la inmunización. Asociación conocida o posible con las vacunas de virus vivos, incluida la vacuna antisarampionosa.⁽⁴⁸⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. La encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) se clasifica en el nivel 1.⁽¹²⁾ No obstante, un solo caso podría detener por completo un programa de vacunación, por lo cual se ha definido como un EVADIE.⁽⁵⁷⁾

Acerca del EVADIE: “La encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) se describe clásicamente como un síndrome monofásico de inflamación y desmielinización encefálicas, que se presenta en asociación temporal con un estímulo inmunológico antecedente, como una infección o inmunización. En general, la EMAD se distingue de la encefalitis aguda por a) el predominio de la lesión desmielinizante, en lugar de la citotóxica, y b) la asociación temporal con un estímulo inmunógeno desencadenante específico”.⁽⁵⁸⁾

Definición de caso: En cuanto a los elementos fundamentales de la definición de caso de la EMAD, hay tres niveles de certeza, basados en los signos clínicos, las imágenes cerebrales mediante resonancia magnética

y la duración del seguimiento en busca de recurrencia o recaída. La EMAD es un diagnóstico de exclusión, y la definición de caso señala cuatro criterios de exclusión independientes, a saber: otros diagnósticos; causas infecciosas agudas para la enfermedad (a diferencia de un cuadro infeccioso varias semanas antes de la aparición de la EMAD, lo que concuerda con el diagnóstico); hallazgos histopatológicos o imágenes de neurorradiología que se consideran incompatibles con EMAD; y una evolución temporal que presenta recaída o recurrencia de la enfermedad tres meses o más después del cuadro agudo. La EMAD puede acompañarse de indicios de mielitis, y también hay una gran superposición entre la EMAD y la encefalitis; todos los casos con encefalopatía deben evaluarse en relación con ambas definiciones de caso.

Se puede utilizar un nivel de certeza 3A para especificar los casos en los que no haya datos suficientes para distinguir entre un nivel 3 para encefalitis y un nivel 3 para EMAD. Sin embargo, si alguna de las dos entidades clínicas alcanza un nivel de certeza más alto, esta debe ser la base para la clasificación; por ejemplo, un nivel 2 para EMAD y un nivel 3 para encefalitis debe notificarse como nivel 2 para EMAD.

Diagnósticos diferenciales de EMAD (se considera que todos excluyen un caso de EMAD; la lista no es exhaustiva): infección; otros trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central; encefalitis autoinmunitaria; trastornos del sistema nervioso central con vasculitis; neoplasia maligna del sistema nervioso central; trastornos tóxicos, nutricionales o metabólicos y otros (leucoencefalopatía posterior reversible).⁽⁵⁹⁾ ([Definición de caso completa de EMAD](#))

Antecedentes: La literatura médica de Estados Unidos muestra una tasa de incidencia de 0,4 por 100 000 personas por año entre las personas menores de 20 años, muy similar a la observada por Willame et al.⁽¹⁴⁾ Las estimaciones de las tasas de frecuencia de encefalitis viral en la población general han variado desde 0,08 por 100 000 personas en los estudios nacionales de vigilancia pasiva hasta 1-6 casos por 100 000 personas en los estudios hospitalarios y 7,4 casos por 100 000 personas en un estudio poblacional.⁽⁵⁸⁾

Factores de riesgo de encefalomiелitis aguda diseminada:

- » **Enfermedades y otros factores:** Law examinó los factores de riesgo de EMAD: edad (la mayor incidencia se ha observado en la población infantil, con una aparición característica en la primera década de la vida); sexo (hay cierta evidencia de una incidencia ligeramente mayor en los niños que en las niñas, pero la observación no es uniforme); y distribución geográfica (la incidencia aumenta cuanto mayor es la distancia desde el Ecuador). Infección: entre 55 y 86% de los casos pediátricos de EMAD tienen síntomas previos de una enfermedad viral sistémica. Asociación conocida después de infecciones prevenibles mediante vacunación: aproximadamente 1 por 1000 casos de sarampión o varicela por los virus salvajes y 1 por 5000 casos de rubéola. También se ha señalado que aparece después de infecciones por citomegalovirus, enterovirus, herpesvirus humano 6, VIH y los virus del dengue, de Epstein-Barr, de la gripe, de la hepatitis A, del herpes simple (VHS) y del Nilo Occidental. Asimismo, se ha mencionado que aparece después de infecciones bacterianas (por *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Leptospira* spp. y estreptococos beta hemolíticos del grupo A) y parasitarias (malaria, toxoplasmosis).⁽⁵⁵⁾

Sejvar et al. mencionan que “se ha propuesto que varias infecciones virales o vacunas constituyen un estímulo antigénico que desencadena la respuesta inmunitaria en forma de EMAD. Diversas infecciones por los virus del sarampión, la parotiditis, la rubéola, la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus de la hepatitis A y los virus de Coxsackie se han asociado con EMAD”.⁽⁵⁹⁾ Según Kamel et al., “en un informe de casos y un metanálisis se concluyó que no es muy rara la prevalencia de EMAD en casos de dengue y otros trastornos neurológicos relacionados con el dengue. La presencia de fiebre alta en los pacientes con EMAD al ingresar al hospital y la aparición temprana de manifestaciones neurológicas se relacionan con resultados desfavorables”.⁽⁵⁷⁾

- » **Medicamentos:** Solo un caso en la literatura médica se refiere a los cannabinoides sintéticos y sus efectos tóxicos en relación con la EMAD (Lethal high: ADEM triggered by toxic effect of synthetic cannabinoid black mamba).⁽⁵⁵⁾
- » **Vacunas en general:** Varias vacunas se han asociado temporalmente con EMAD subsecuente, entre ellas las vacunas contra la encefalitis japonesa, la fiebre amarilla, el sarampión, la gripe, la viruela, el carbunco y otras. Sin embargo, la única asociación de un evento antecedente que se ha demostrado en términos epidemiológicos e histopatológicos es con la administración de la vacuna antirrábica Semple, una vacuna preparada en cerebros de ovejas y ratones; tal asociación no se ha observado con las formulaciones modernas de la vacuna antirrábica. La infección o la inmunización pueden alterar los mecanismos de inmunorregulación e interferir con la autotolerancia hacia las proteínas de la mielina del propio huésped.^(55, 58, 60) La información que se revisó en busca de un vínculo de las vacunas SPR, DTPa, antimeningocócica y contra los virus de varicela-zóster, gripe, hepatitis A, hepatitis B y VPH con la EMAD, así como la evidencia en su totalidad, fueron inadecuadas para aceptar o rechazar una relación causal. Los mecanismos inmunitarios observados incluyeron autoanticuerpos, linfocitos T y mimetismo molecular.⁽⁵⁹⁾ La vacuna contra la gripe conlleva el riesgo del evento adverso, entre 1 día y 6 semanas tras la aplicación.⁽⁴⁴⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La encefalomiелitis aguda diseminada se ha vigilado entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.^(24, 34)

ENCEFALITIS AGUDA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Esas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de encefalitis aguda en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽⁶¹⁾

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Asociación comprobada con la inmunización que abarca varias vacunas diferentes.⁽⁶⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. La encefalitis aguda se clasifica en el nivel 1.⁽⁶¹⁾

Acerca del EVADIE: Entre los diversos eventos notificados como resultados adversos tras la inmunización, los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de tipo neurológico se encuentran entre los más graves y difíciles de evaluar. La presentación multifacética de las afecciones neurológicas y la relativa falta de conocimientos de muchos médicos sobre los medios para abordar y diagnosticar los trastornos neurológicos hacen de los ESAVI neurológicos uno de los aspectos más desafiantes en la vacunología clínica. Además, la gravedad de los eventos del sistema nervioso central y periférico en cada paciente en lo individual a menudo acentúa la preocupación cuando dichos trastornos se asocian con inmunizaciones previas. La incidencia estimada de encefalitis, en general, ha variado ampliamente y depende de la edad, el grupo demográfico, la estación, el agente causal y la presencia de enfermedades epidémicas. Casi todos los estudios anteriores sobre la encefalitis han sido hospitalarios.⁽⁵⁹⁾

Definición de caso: La encefalitis puede tener características que indican afectación de la médula espinal (mielitis) y puede ser difícil distinguirla de la encefalomiелitis diseminada aguda.

Como una precaución fundamental para el diagnóstico, se deben tener en cuenta el análisis y la presentación de los datos, ya que lo único que se necesita para alcanzar el nivel 1 de certeza diagnóstica son los hallazgos característicos de la encefalitis en la biopsia cerebral, pero se reconoce que esto rara vez se logra. Para alcanzar el nivel 2 o 3, es crucial documentar la encefalopatía o los signos neurológicos focales o multifocales, junto con datos de inflamación cerebral (fiebre, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo o signos característicos de encefalitis en la tomografía computarizada, la resonancia magnética o el electroencefalograma) y sin otro posible diagnóstico (meningitis; procesos parameningeos como un absceso cerebral; lesión cerebral traumática; o encefalopatía asociada con sepsis, toxinas, trastornos metabólicos o endocrinos, enfermedad neurodegenerativa y neoplasias).

Estas pruebas pueden ser útiles para evaluar la causalidad de los casos después de la vacunación. La encefalitis puede ir acompañada de signos de mielitis, y hay una gran superposición entre la encefalitis y la encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD). Si la encefalitis se acompaña de datos de mielopatía y si ambas alcanzan el mismo nivel de certeza, entonces el caso corresponde a encefalomiелitis. Si ambas alcanzan un nivel de certeza diferente, a saber, nivel 1 para la encefalitis (si se hizo una biopsia cerebral) y nivel 2 para la mielitis (si no se hizo biopsia de médula espinal pero cumple con el nivel 2 de la definición de caso), deben especificarse por separado para cada una. Si hay indicios de desmielinización en el cerebro o la médula espinal, se puede usar un nivel 3A de certeza para especificar los casos en los que no hay datos suficientes para distinguir entre la encefalitis de nivel 3 y la EMAD de nivel 3. Sin embargo, si alguna de las dos entidades clínicas alcanza un nivel de certeza más alto, esta debe ser la base para la clasificación; por ejemplo, la encefalitis de nivel 2 y la EMAD de nivel 3 deben notificarse como encefalitis de nivel 2; la EMAD de nivel 1 y la encefalitis de nivel 2 deben notificarse como EMAD de nivel 1.⁽⁵⁹⁾ ([Definición de caso completa de encefalitis aguda](#))

Antecedentes: Las estimaciones de la frecuencia de encefalitis viral en la población general varían desde 0,08 por 100 000 habitantes en los estudios nacionales de vigilancia pasiva hasta 1-6 casos por 100 000 en los estudios hospitalarios y 7,4 casos por 100 000 en un estudio poblacional.⁽⁶²⁾ Las tasas de derivación por encefalitis aguda por lo general son inferiores a 10 por 100 000 personas por año, según un estudio realizado por el grupo ACCESS.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de encefalitis aguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** La mielitis aguda tiene muchas causas subyacentes, que pueden ser infecciosas, tóxicas, neoplásicas, autoinmunitarias y metabólicas. Se cree que la mayoría de los casos de encefalitis son de naturaleza infecciosa y pueden atribuirse a varios agentes virales, bacterianos, fúngicos y parasitarios diferentes. Los agentes tóxicos y metabólicos pueden ocasionar encefalitis química, mientras que las neoplasias pueden producir encefalitis neoplásica o paraneoplásica. Por último, distintos trastornos autoinmunitarios pueden provocar encefalitis aguda.⁽⁵⁹⁾ En las personas con infección por el VIH puede haber diversas manifestaciones neurológicas. Además, tanto ellas como otras personas inmunodeprimidas corren el riesgo de infección por determinados agentes patógenos, a saber, herpesvirus humano 6, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del sarampión, de varicela zóster y de la coriomeningitis linfocítica, poliomavirus humanos y especies de *Toxoplasma*, *Cryptococcus* y *Bartonella*.⁽⁶²⁾

Otros factores: Edad (mayor incidencia en los niños, especialmente menores de 1 año, y personas mayores); sexo (mayor riesgo de determinadas causas: en las mujeres, encefalitis por anticuerpos contra los receptores de NMDA); factores genéticos (los polimorfismos del antígeno leucocitario humano pueden asociarse con un mayor riesgo de infección por herpesvirus y arbovirus); distribución geográfica (mayor riesgo de determinadas causas en residentes o personas con el antecedente de viajes); estación (los meses más cálidos para las encefalitis transmitidas por insectos); exposición a los animales con un mayor riesgo de determinadas causas: monos, murciélagos o perros (zonas de endemidad);

rabia; gatos: Bartonella henselae (enfermedad por rasguño de gato); caballos: virus de Hendra y de Kunjin; roedores: virus de la coriomeningitis linfocítica, Leptospira spp.; caracoles y otros moluscos; cerdos: virus de Nipah; ocupación: mayor riesgo de determinadas causas; recreación: mayor riesgo de determinadas causas, como la transmisión sexual (VIH), por el agua dulce (Naegleria fowleri, leptospirosis) y por el contacto con tierra o barro (Balamuthia mandrillaris).⁽⁶²⁾

- » **Medicamentos:** En la literatura médica, solo hay una referencia a un caso de encefalitis desmielinizante con nivolumab.⁽⁶³⁾
- » **Vacunas en general:** En muy raras ocasiones, la inmunización puede ocasionar encefalitis aguda, particularmente con las vacunas de virus vivos atenuados. Sin embargo, la introducción de la vacunación ha contribuido a reducir la incidencia de las complicaciones encefalíticas de varias infecciones virales y bacterianas.⁽⁵⁹⁾ Hubo evidencia concluyente firme para establecer una asociación entre la vacuna de virus vivos atenuados contra el sarampión y la encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión en personas con inmunodeficiencia comprobada; evidencia firme de encefalitis debida a la reactivación del virus vacunal de la cepa Oka, basada en un solo caso en una niña de 3 años que presentó herpes zóster facial y encefalitis leve 20 meses después de la vacunación; evidencia inadecuada para aceptar o rechazar una relación causal de las vacunas SPR, contra la gripe (de virus inactivados), contra la hepatitis B, DTPa y vacuna antimeningocócica con la encefalitis o la encefalopatía. Los mecanismos inmunitarios observados incluyeron autoanticuerpos, linfocitos T y mimetismo molecular; evidencia firme de infección diseminada por la cepa Oka de la vacuna contra el virus de varicela zóster con afectación de otros órganos en personas con inmunodeficiencias demostradas. La afectación de otros órganos se manifestó como neumonía, hepatitis y meningitis, pero no como encefalitis. Intervalo de riesgo de encefalitis como una reacción relacionada con el producto vacunal: encefalitis posvacunal, probablemente de origen inmunitario, aparecida por lo general entre 7 y 14 días después de la vacunación; encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión en personas inmunodeprimidas: de 4 a 9 meses, lo que parece indicar una infección persistente secundaria a la inmunización con el virus del sarampión vivo atenuado, la cual está contraindicada en esas personas. Infección diseminada por la cepa Oka de la vacuna contra el virus de varicela-zóster con afectación de otros órganos: en los casos observados el intervalo fue de 10 días a 2 meses después de la vacunación, lo que parece indicar una infección activa. Reactivación del virus de varicela-zóster asociada con encefalitis (un caso) o meningitis (siete casos): el intervalo desde la vacunación hasta la reactivación y la consiguiente afectación del sistema nervioso central varió de 19 meses a 8 años.⁽⁶²⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

MIELITIS AGUDA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Dichas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de mielitis en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽¹¹⁾

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC .

Fundamento para la inclusión: Asociación comprobada con la inmunización que abarca varias vacunas diferentes.⁽⁶⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. La mielitis aguda se clasifica en el nivel 1.⁽¹¹⁾

Acerca del EVADIE: La mielitis aguda tiene muchas causas subyacentes, que pueden ser de naturaleza infecciosa, tóxica, neoplásica, autoinmunitaria y metabólica.⁽¹¹⁾

Definición de caso: Como elementos fundamentales de la definición de caso de mielitis aguda, son pertinentes los tres niveles de certeza diagnóstica, en función de las características clínicas y de laboratorio. Lo único que se necesita para alcanzar el nivel 1 son los hallazgos característicos de la mielitis en la biopsia de médula espinal, pero se reconoce que esto rara vez se logra. Para alcanzar el nivel 2 o 3, es crucial documentar al menos una característica de la mielopatía, junto con datos de inflamación de la médula espinal (fiebre, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo o signos característicos de mielitis en la tomografía computarizada o la resonancia magnética), sin otro posible diagnóstico. Si hay manifestaciones de encefalitis o encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) además de mielitis, se debe determinar el nivel de certeza para la mielitis y evaluar también los parámetros relativos a la encefalitis y la EMAD para el caso. La mielitis puede presentarse en combinación con encefalitis. En tal situación, y si ambas alcanzan el mismo nivel de certeza, entonces el caso corresponde a encefalomielitis. En la misma situación, si ambas alcanzan un nivel de certeza diferente, deben especificarse por separado para cada una. La mielitis también puede manifestarse como parte de la EMAD. Se puede utilizar un nivel de certeza 3A para especificar los casos en los que no haya datos suficientes para distinguir entre un nivel 3 para mielitis y un nivel 3 para EMAD. Sin embargo, si alguna de las dos entidades clínicas alcanza un nivel de certeza más alto, este debe ser la base para la clasificación; por ejemplo, la mielitis de nivel 2 y la EMAD de nivel 3 deben notificarse como mielitis de nivel 2.

Recomendaciones para la evaluación inmediata: cuando sea posible, debe consultarse a un neurólogo lo antes posible; la fiebre es un criterio de inflamación, y debe documentarse de conformidad con la definición de caso de Brighton Collaboration, que señala una temperatura superior a 38 °C por cualquier medición; para otros criterios de inflamación se requiere el examen del líquido cefalorraquídeo en busca de pleocitosis y el estudio de la médula espinal mediante tomografía computarizada o resonancia magnética; se recomienda la evaluación neurológica en los siguientes momentos: cuando el paciente solicita inicialmente la atención médica; en el punto más grave del cuadro clínico; y en todos los momentos posteriores en los que haya un cambio importante en las condiciones neurológicas, hasta el final de la evolución clínica (recuperación, muerte o final del seguimiento).⁽⁶⁴⁾ ([Definición de caso completa de la mielitis aguda](#))

Antecedentes: Tasa de incidencia en todas las edades por 100 000 personas por año (intervalo de confianza del 95%) (casos totales):⁽⁶⁴⁾

- en Estados Unidos (norte de California), período 1998-2004, 3,1 (IC de 95% [2,6, 3,6]);
- en Estados Unidos, 12 (condado de Olmsted, Minnesota), período 2003-2016, 0,95 (IC de 95% [0,06, 1,48]) y 0,86 (IC de 95% [0,39, 1,66]);
- en Estados Unidos, 13 (California), período 2011-2016, (IC de 95% [1-18, 1,46]);
- en Canadá, 14 (a nivel nacional), para el período 2004-2007 es ≤ 18 , 0,2 (IC de 95% [0,15, 0,3]).

La incidencia de mielitis transversa no varía mucho según la edad; una estimación prudente de la incidencia es de 1 a 8 casos nuevos por millón de personas por año.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de mielitis aguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** Puede ser parte del cuadro clínico de otras enfermedades que serían importantes para evaluar la causalidad:
 - » enfermedades del tejido conectivo y autoinmunitarias: sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos,

- enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, vasculitis urticarial, vasculitis sistémica por anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares;
- » enfermedades neoplásicas, como síndrome paraneoplásico;
 - » enfermedades tiroideas;
 - » carencias nutricionales (de vitamina B12, vitamina E o cobre);
 - » afecciones que causan compresión de la médula espinal: malformación auriculoventricular, tumores de la médula espinal, abscesos o enfermedad de injerto contra huésped secundaria a un trasplante;
 - » inmunodeficiencia variable común;
 - » afecciones que llevaron a la irradiación de la médula espinal.
 - » Las infecciones (12% de los casos) son importantes para evaluar la causalidad cuando la mielitis aguda es un ESAVI. Todas las siguientes son causas conocidas y excluirían a las vacunas, a menos que se encontrara una cepa vacunal:
 - » infecciones virales: virus de varicela-zóster, enterovirus, virus del herpes simple 2, citomegalovirus (el más común), pero se han mencionado muchos otros, entre ellos: virus de Epstein-Barr; virus del Nilo Occidental; virus ECHO; virus de Coxsackie A y B; poliovirus 1, 2 y 3; enterovirus D68, 70 y 71; virus de la gripe A y B; virus de la hepatitis A, B, C y E; VIH; virus linfotrópico humano de linfocitos T; herpesvirus humano 6; virus del sarampión, de la parotiditis, de la rubéola, del herpes zóster, del Zika y del dengue; parvovirus B19; coronavirus humanos; hantavirus; virus del chikunguña; virus de las encefalitis japonesa, de San Luis, del valle del Murray y transmitida por garrapatas; virus de la vaccinia (viruela vacunoide);
 - » infecciones bacterianas: *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum* (neurosífilis), *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumoniae*, *Brucella* spp., estreptococos beta hemolíticos de los grupos A y B, *Salmonella Paratyphi B*, *Acinetobacter baumannii*, *Orientia tsutsugamushi* (tifus de las malezas);
 - » infecciones parasitarias: *Toxocara* spp., *Schistosoma* spp., *Gnathostoma spinigerum*, *Echinococcus granulosus*, *Toxoplasma gondii*, *Acanthamoeba* spp., *Trypanosoma brucei*, *Taenia solium*, *Paragonimus westermani*, neurocisticercosis;
 - » infecciones micóticas: *Actinomyces* spp., *Blastomyces* spp., *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Cladophialophora bantiana*.
 - » Otros trastornos que pueden causar mielopatía aguda (excluir la mielitis aguda):
 - » neoplasias;
 - » encefalopatía tóxica o metabólica;
 - » trastornos vasculares;
 - » traumatismos.

Edad (los niños tienen una incidencia menor que los adultos; hay picos bimodales entre los 10-19 años y los 30-39 años); **sexo** (la incidencia puede ser mayor en las mujeres debido a que se observa comúnmente en la esclerosis múltiple, pero no se conoce una predisposición por sexo para la mielitis transversa aguda); **factores genéticos** (no hay datos de una predisposición familiar ni étnica); **distribución geográfica** (no hay datos de una variación geográfica en la incidencia, salvo una mayor incidencia notificada en la población infantil en Finlandia).⁽⁶⁴⁾

- » **Medicamentos:** Inhibidores del factor de necrosis tumoral α , sulfasalazina, anestesia epidural, antineoplásicos, heroína, benceno, toxina de la araña parda solitaria (*Loxosceles reclusa*).⁽⁶⁴⁾

- » **Vacunas en general:** Tanto la evidencia revisada del vínculo de las vacunas SPR, DTPa, contra el virus de varicela-zóster, la gripe, la hepatitis A, la hepatitis B, el VPH y antimeningocócica con la EMAD como la evidencia completa fueron inadecuadas para aceptar o rechazar una relación causal. Se observa que los mecanismos inmunitarios incluyen autoanticuerpos, linfocitos T y mimetismo molecular.
- » **Intervalo de riesgo de mielitis como una reacción relacionada con el producto vacunal:**
 - » vacunas de microorganismos inactivados o de subunidades: es probable un mecanismo inmunitario para la mielitis semejante al de la EMAD, en el cual el intervalo de riesgo recomendado para las personas es de 2 a 42 días, y para los estudios epidemiológicos, de 5 a 28 días para el análisis primario y de 2 a 42 días para el análisis secundario;
 - » vacunas de microorganismos vivos atenuados: debe basarse en el período de incubación de la cepa vacunal y agregar, como se mencionó arriba, de 5 a 28 días para el análisis primario y de 2 a 42 días para el análisis secundario después del final del período de incubación.⁽⁶⁴⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de mielitis aguda y mielitis transversa entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.^(23, 24)

MENINGITIS ASÉPTICA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Dichas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de meningitis aséptica en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽⁶⁵⁾

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Permitir una evaluación estandarizada y mejorar la comparabilidad de los casos de meningitis aséptica.⁽¹¹⁾

Acerca del EVADIE: “La meningitis aséptica se define comúnmente como un síndrome caracterizado por la aparición aguda de signos y síntomas de inflamación meníngea, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram o el cultivo convencional. La causa de la meningitis aséptica suele ser viral, en especial los enterovirus. La meningitis aséptica tras la vacunación suele ser benigna y se resuelve sin secuelas”.⁽⁶⁶⁾

Definición de caso: Según la revisión de Law, solo hay dos niveles de certeza diagnóstica. A fin de cumplir con la definición de caso, es fundamental realizar una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo; la pleocitosis leucocitaria y los resultados de la tinción de Gram son más importantes que los resultados del cultivo. No se incorporaron otros parámetros medibles del líquido cefalorraquídeo en la definición de caso por las razones observadas, como la relación entre glucosa y proteína de la región de baja complejidad (RBC), que ofrece poca precisión diagnóstica para distinguir entre la meningitis bacteriana y la no bacteriana en los casos en que la tinción de Gram es negativa. En cuanto a la relación RBC/RBC, no está disponible en todas las configuraciones. En las fases tempranas de la meningitis viral puede haber cifras diferenciales de leucocitos polimorfonucleares, por lo que no son útiles como un criterio para descartar la meningitis aséptica. No se incluyen los resultados de la aglutinación en látex por su escasa precisión diagnóstica. Tampoco se incluyó la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) debido a que puede haber resultados positivos falsos a consecuencia de la contaminación y resultados negativos falsos por la presencia de inhibidores de la reacción de amplificación en la muestra.

Los criterios relativos al líquido cefalorraquídeo forman parte de la definición de caso de encefalitis; sin embargo, se recomienda evaluar los casos que muestren otras manifestaciones diagnósticas de encefalitis (alteración del nivel de conciencia, trastornos neurológicos focales) como encefalitis y no como meningitis aséptica.

Además, si un caso alcanza un nivel de certeza para encefalitis y para meningitis aséptica, debe notificarse como encefalitis. Deben recopilarse todos los casos notificados de meningitis aséptica independientemente del tiempo transcurrido entre la vacunación y el evento adverso, lo que garantiza que los datos de seguridad recopilados estén definidos con claridad. ⁽⁶⁵⁾ ([Definición de caso completa de meningitis aséptica](#))

Antecedentes: Tasas de base de meningitis aséptica en todos los grupos etarios (tasa ajustada), tasa de incidencia por 100 000 personas-año (intervalo de confianza de 95%) (casos totales), por período:⁽⁶⁵⁾

Estados Unidos (Minnesota):

- 1950-1959: 11,4 (IC de 95% [8,6, 14,3]);
- 1960-1967: 8,5 (IC de 95% [6,4, 10,6]);
- 1970-1975: 9,5 (IC de 95% [6,9, 12,0]);
- 1976-1981: 17,8 (IC de 95% [14,3, 21,3]).

Europa: Inglaterra, a nivel nacional y en el noroeste (meningitis viral confirmada), período 1999-2003, mayores de 16 años, 2,73 (IC de 95% [2,13, 3,44] 1,389) y 1,27 (IC de 95% [0,99, 1,60] 71), respectivamente. Finlandia, período 1999-2003, 16 a 84 años, 7,6 ⁽¹⁴⁴⁾, y 1980, todas las edades, 26,7 ⁽¹²⁸⁾.

Factores de riesgo de meningitis aséptica:

- » **Enfermedades y otros factores:** Con frecuencia es ocasionada por agentes patógenos virales, en particular los enterovirus, y también hay otras causas conocidas, como bacterias que no proliferan en los cultivos convencionales (*Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Borrelia* spp., etc.); agentes patógenos de los géneros *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Rickettsia*; hongos; protozoos (toxoplasmosis, malaria, etc.); otros parásitos; infecciones parameningeas; neoplasias malignas; sarcoidosis; enfermedades inmunitarias; medicamentos; cuerpos extraños y quistes en el sistema nervioso central o adyacentes a él; los virus del sarampión y la parotiditis, que eran dos agentes causales importantes de la meningitis aséptica antes de la introducción de las vacunas respectivas;⁽⁶⁶⁾ infección persistente por enterovirus en pacientes con hipo- o agammaglobulinemia congénita; edad (bebés prematuros y personas mayores de 60 años); estación (causas infecciosas: los enterovirus producen 85-95% de los casos y son prevalentes de mayo a octubre en los climas templados, pero están presentes durante todo el año en los climas tropicales; los arbovirus transmitidos por mosquitos son más comunes en la temporada de lluvias en los climas tropicales y desde la primavera hasta principios del otoño en los climas templados). Diagnóstico diferencial de la meningitis aséptica: infección meníngea (viral, bacteriana, parasitaria o fúngica), infección parameningea, neoplasia maligna, vasculitis autoinmunitaria o inmunomediada, medicamentos. ⁽⁶⁵⁾

Las causas de la meningitis aséptica se pueden clasificar en infecciosas y no infecciosas. Las causas infecciosas incluyen virus, bacterias, hongos y parásitos. Entre las causas no infecciosas están la inflamación posinfecciosa o posvacunal, los medicamentos, las enfermedades sistémicas y las neoplasias malignas, por nombrar algunas. En última instancia, la causa solo se puede definir en 30 a 65% de los casos. La causa más común es viral, por lo general los enterovirus, seguidos por el virus del herpes simple tipo 2 y la varicela. Otros virus asociados son ciertos virus respiratorios (adenovirus, virus de la gripe, rinovirus), el virus de la parotiditis, los arbovirus, el VIH y el virus de la coriomeningitis

linfocítica. Las causas bacterianas pueden incluir la meningitis tratada parcialmente, la infección parameningea, la endocarditis, la ehrlichiosis, la leptospirosis y las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella*, *Treponema pallidum* y *Bartonella henselae*. El diagnóstico diferencial debe comprender las rickettsiosis, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y el tifo. Las causas fúngicas pueden incluir infecciones por *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*. Entre los parásitos que causan meningitis aséptica están *Toxoplasma gondii*, *Naegleria* y *Hartmannella*, así como la neurocisticercosis y la triquinosis. Entre las enfermedades sistémicas que pueden causar meningitis aséptica están la enfermedad de Behçet, el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la sarcoidosis, el cáncer leptomeníngeo, los trastornos vasculares del colágeno y el trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante.⁽⁶⁷⁾

- » **Medicamentos:** Los antiinflamatorios no esteroideos y las inmunoglobulinas intravenosas⁽⁶⁵⁾ se han asociado con meningitis aséptica, al igual que otros fármacos, como isoniazida, azatioprina, medicamentos intratecales (metotrexato, arabinósido de citosina), antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina), alopurinol, carbamazepina y sulfasalazina.⁽⁶⁷⁾
- » **Vacunas en general:** La revisión evaluó el riesgo de meningitis aséptica después de la administración de vacunas con un componente contra la parotiditis: incidencia relativa general ajustada de 10,8 (IC de 95% [4,0, 29,2]). El riesgo después de la vacunación con la cepa Leningrad-Zagreb aumentó significativamente: 10,8 (IC de 95% [1,3, 87,4]). No se pudieron evaluar las estimaciones para otras cepas del virus de la parotiditis (S79, Urabe Am9, RIT 4385/Jeryl-Lynn). La tasa interna de retorno más alta se registró en la República Islámica de Irán: 20,3 (IC de 95% [4,8, 85,2]), aplicada a las cepas Hoshino, Leningrad-Zagreb y UrabeAm9; fue imposible distinguir entre las cepas. Intervalo de riesgo de 8 a 35 días para la meningitis aséptica después de la aplicación de vacunas con un componente contra la parotiditis.⁽⁶⁵⁾

Se han notificado casos de meningitis aséptica después de la inmunización con varias vacunas de virus vivos atenuados, incluidas las vacunas antipoliomielítica oral, SPR, y contra la varicela, la fiebre amarilla y la viruela. También se ha producido meningitis aséptica que acompaña a la radiculitis y la mielitis después de la administración de la vacuna antirrábica de virus inactivados de tipo Semple. Está bien demostrado el aumento en el riesgo de meningitis aséptica después de la administración de la vacuna SPR. La inmunización con la SPR que contiene las cepas de la parotiditis Urabe, Leningrad Zagreb o Hoshino da como resultado un riesgo entre 5,5 y 38 veces mayor de meningitis aséptica aproximadamente 2-7 semanas después de la inmunización. Se han documentado brotes de meningitis aséptica después de campañas de inmunización masiva con vacunas SPR que contenían las cepas Leningrad-Zagreb o Urabe de la parotiditis; no se ha demostrado que la cepa Jeryl-Lynn aumente el riesgo de meningitis aséptica. Hay poca información sobre la cepa Leningrad-3, precursora de la cepa Leningrad-Zagreb. La meningitis aséptica posterior a la inmunización suele ser benigna y cede sin dejar secuelas.⁽⁶⁶⁾ Otro autor cita las vacunas contra la fiebre amarilla, contra la tosferina y contra la gripe.⁽⁶⁷⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la vacunación en general.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Dichas guías se emplearon para complementar la información del presente documento, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar la aparición de parálisis del nervio facial en diversos entornos, incluso como un ESAVI.⁽⁶⁸⁾

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC.

Fundamento para la inclusión: Al reconocer que hay numerosas variables e incertidumbres que influyen en la definición y el diagnóstico de la parálisis periférica del nervio facial, incluida la parálisis de Bell, era importante establecer directrices útiles y prácticas para estandarizar la recopilación, el análisis y la presentación de los datos sobre la parálisis periférica del nervio facial o parálisis de Bell, en el contexto de los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos y de vigilancia de la seguridad de las vacunas antes y después de la autorización.⁽⁶⁹⁾ Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. La parálisis del nervio facial se clasifica en el nivel 1.

Acerca del EVADIE: “La parálisis del nervio facial se clasifica según la localización de la lesión. La parálisis periférica del nervio facial es la pérdida parcial (paresia) o completa (parálisis) de la función de algunas o todas las estructuras inervadas por el nervio facial, es decir, el séptimo nervio craneal. La parálisis del nervio facial también se clasifica según su evolución en el tiempo, ya sea aguda (de minutos a días), subaguda (de días a semanas) o crónica (durante muchas semanas)”.⁽⁶⁹⁾

Definición de caso: La parálisis idiopática del nervio facial es una neuropatía periférica (de la motoneurona inferior) y es un diagnóstico de exclusión. La definición de caso requiere un deterioro de la capacidad para arrugar la frente o para arquear la ceja en el lado afectado; en las lesiones “centrales”, o de la motoneurona superior, ambas están conservadas. En condiciones ideales, se debe recopilar información sobre las dos, pero la definición de caso permite documentar una u otra anomalía, lo que aumenta la sensibilidad de la propia definición de caso. Hay tres niveles de certeza. El nivel 3 se basa únicamente en el interrogatorio o la exploración física. Sin embargo, si se llega a otros diagnósticos a partir de las observaciones clínicas, se descartará el diagnóstico, pero no es obligatorio buscar otras causas. Por el contrario, a fin de alcanzar un nivel de certeza más alto se deben realizar algunas pruebas que permitan descartar otras causas: pruebas de laboratorio para el nivel 2 y pruebas de laboratorio y radiográficas para el nivel 1.

La definición de caso requiere que el inicio sea repentino (inesperado, sin previo aviso y que lleve a un cambio notable en las condiciones previamente estables de la persona), con una progresión rápida (empeoramiento en un período corto) y resolución parcial o completa (con o sin tratamiento). Por lo general, hay una evolución rápida, con debilidad máxima en el transcurso de 24-72 horas, pero puede durar hasta 10 días. Todo cuadro que dure más de 2 semanas debe hacer pensar en un tumor o colesteatoma. La mayoría de los casos de parálisis idiopática del nervio facial periférico son unilaterales; los casos bilaterales son raros y un profesional de la salud debe notificarlos.⁽⁶⁸⁾ ([Definición de caso completa Parálisis del nervio facial](#))

Antecedentes: La parálisis de Bell es un subconjunto de la parálisis del nervio facial periférico de causa desconocida (parálisis idiopática del nervio facial periférico), que se ha descrito en todos los grupos etarios y en muchas partes del mundo. Más de la mitad de los casos de parálisis del nervio facial periférico de aparición repentina se consideran parálisis de Bell, y la tasa de incidencia anual se estima entre 13 y 53 casos por 100 000 personas.⁽⁶⁹⁾

Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de ocho países (Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido) (cuadro 4).⁽¹⁵⁾

Cuadro 4. Tasa de incidencia por 100 000 personas-año (intervalo de predicción de 95%), datos de Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido⁽¹⁵⁾

Tasa de incidencia por 100.000 personas/año (Intervalo de predicción de 95%)														
Country	Sexo	1-4 años	1-5 años	5-14 años	6-17 años	15-24 años	18-34 años	25-34 años	35-44 años	35-54 años	55-64 años	64-74 años	75-84 años	≥ 85 años
Alemania, Australia, Estados Unidos, España, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido	Femenino		9-27		12-51		23-84			26-140	21-184	29-256	31-330	31-274
	Masculino		10-24		13-34		29-64			37-125	43-172	35-252	29-291	34-292
Israel		18,9		30,9		47,7		72,3	91,11		154,4	190,9	190,74	125 en total

Factores de riesgo de parálisis del nervio facial:

- » **Enfermedades y otros factores:** La parálisis del nervio facial se clasifica según la localización de la lesión, y por lo general afecta un lado de la cara, lo que ocasiona asimetría facial (parálisis de una hemicara). También se han descrito casos bilaterales simultáneos de inicio agudo, que ahora se reconocen como una manifestación infrecuente. Se puede observar en el contexto de muchas afecciones, entre ellas infecciones como la otitis media con o sin colesteatoma, la rubéola, la borreliosis de Lyme, la reactivación del virus del herpes, la gripe y la infección por el VIH. También puede asociarse con lesiones traumáticas, neoplasias malignas y trastornos autoinmunitarios, o aparecer en el contexto de los cambios hormonales del embarazo. Se ha descrito en todos los grupos etarios y en muchas partes del mundo. La mayoría de los casos se resuelven de manera completa y espontáneamente; es raro que la parálisis de Bell afecte a la misma persona más de una vez.⁽⁶⁹⁾

Detalles de las afecciones subyacentes y enfermedades asociadas con la parálisis del nervio facial:

a) enfermedades infecciosas: enfermedad de Lyme, enfermedades transmitida por garrapatas, infección por enterovirus, ehrlichiosis, infección por herpesvirus humanos, lepra, meningitis, infección por Mycobacterium tuberculosis o Mycoplasma, otitis media y mastoiditis (crónicas o agudas), poliomielitis, sífilis, síndrome pseudogripal, tétanos cefálico, infección por VHS, infección por el VIH, infección por el virus de la parotiditis, de la rubéola y de varicela-zóster o síndrome de Ramsay Hunt, infección por virus ECHO; b) melanoma de cabeza y cuello, neoplasias malignas, neuroma o schwannoma, rombencefalitis paraneoplásica tumor glómico, tumor primario de la parótida, tumores benignos, tumores metastásicos y otros; c) enfermedades neurológicas y autoinmunitarias: encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Kawasaki, fracturas del peñasco del temporal, lesiones protuberanciales, lupus eritematoso sistémico, neuropatía del trigémino, pequeños infartos protuberanciales, polineuritis craneal, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunitarias, traumatismo o cirugía dental; y d) otras afecciones: colesteatoma, diabetes mellitus, edema perineural, efectos tóxicos de la isoniazida, embarazo, exposición al frío, hemofilia, hipertensión, histiocitosis, leucemia, neuropatía hereditaria, osteítis deformante (enfermedad de Paget), sarcoidosis, seroterapia para el tétanos, síndrome de Melkersson-Rosenthal, síndrome de Möbius, trastorno por estrés postraumático.⁽⁶⁹⁾

En la revisión de Law, aproximadamente la mitad de los casos de parálisis aguda del nervio facial periférico son idiopáticos, y no se encuentra una causa específica. En la otra mitad de los casos, se puede encontrar una causa específica, que incluye infección (por virus, bacterias, Mycoplasma, micobacterias, espiroquetas y zoonosis transmitidas por garrapatas); cáncer; trastornos neurológicos, de la unión neuromuscular, autoinmunitarios o endocrinos; traumatismos; efectos tóxicos de los medicamentos; trastornos hereditarios; diabetes o prediabetes; hipertensión arterial; migraña; y factores psicológicos.⁽⁶⁸⁾

Edad: La incidencia es mayor en la población adulta que en la población infantil. Ciertos datos apuntan a una prevalencia máxima entre los 15 y 45 años, pero algunos estudios poblacionales sobre la incidencia parecen indicar que la esta aumenta sostenidamente desde la infancia hasta la edad avanzada (estudios de Israel y Laredo). Embarazo: Mayor incidencia entre las personas embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre y en las primeras dos semanas del posparto, aunque esto es motivo de controversia. Distribución geográfica: Estación fría; las temperaturas muy frías se correlacionan positivamente con la frecuencia de los casos.⁽⁶⁸⁾

En un estudio se señala que las cinco hipótesis principales sobre las causas de la parálisis de Bell son las siguientes: factores anatómicos (el nervio facial es más susceptible a la parálisis que otros nervios); infección viral (reactivación de ciertos virus, como el virus de varicela-zóster, el virus del herpes simple de tipo 1, el herpesvirus humano 6 y el virus de Usutu); isquemia (la parálisis idiopática aguda de la motoneurona inferior suele ser una afección inflamatoria unilateral y que cede por sí sola); inflamación (resultado de la desmielinización aguda causada por la inflamación); y estimulación por el frío. Hay varios factores de riesgo posibles de parálisis de Bell, que incluyen preeclampsia grave, factores psicológicos, trastornos del metabolismo de la glucosa, exposición a la radiación, hipertensión y migraña. En fecha reciente, los estudios epidemiológicos han revelado que la incidencia de parálisis de Bell también se relaciona con la exposición a temperaturas extremas.⁽⁷⁰⁾

- » **Medicamentos:** Ningún medicamento se ha asociado con la parálisis del nervio facial periférico.
- » **Vacunas en general:** La asociación comprobada entre una vacuna contra la gripe potenciada con toxina termolábil de E. coli y administrada por vía intranasal (Nasalflu®, Berna Biotech) y la parálisis de Bell es la única demostrada hasta la fecha. Intervalo de riesgo de parálisis de Bell como una reacción relacionada con el producto vacunal o la vacuna potenciada intranasal: riesgo elevado de 1 a 91 días; el riesgo máximo se observa en el período de 31 a 60 días después de la inmunización; vacunas de microorganismos inactivados o de subunidades: teóricamente podría aplicarse el mismo período de riesgo que se utiliza para la EMAD, es decir, de 2 a 42 días para el riesgo individual, y para los estudios epidemiológicos, de 5 a 28 días para el análisis primario y de 2 a 42 días para el análisis secundario; vacunas de microorganismos vivos atenuados: similar al de las vacunas de microorganismos inactivados, pero debe ajustarse según el período de incubación conocido de la cepa vacunal y agregar, como se mencionó arriba, de 5 a 28 días para el análisis primario y de 2 a 42 días para el análisis secundario después del final del período de incubación.^(68, 69) La vacuna SPR se ha asociado temporalmente con la aparición de parálisis facial.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de parálisis del nervio facial entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.⁽²⁴⁾

ENFERMEDAD POTENCIADA ASOCIADA A LA VACUNA

Definición de caso de BC y SPEAC. Definición de caso y directrices para la recopilación, el análisis y la presentación de datos de seguridad de la inmunización. Pertinente para la vacunación en general.

Esta es una definición de caso de Brighton Collaboration del término “enfermedad potenciada asociada a la vacuna” (EPAV) para utilizarse en la evaluación de los ESAVI.⁽⁷¹⁾

Categoría: Inmunológico.

Listado por: BC y SPEAC, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: En la Lista Prioritaria de Eventos Adversos de Interés Especial: COVID-19, se justifica la inclusión de este evento debido a los cuadros graves demostrados después de la administración de las vacunas de virus inactivados contra el sarampión y el virus sincitial respiratorio (VSR), por la presencia de infección en las personas tratadas con anticuerpos no protectores. También se ha observado un aumento de los cuadros en el caso del dengue y de la gripe pandémica.⁽⁶⁾

La definición de caso se formuló en el contexto del desarrollo de vacunas contra el SARS CoV 2 y otros agentes patógenos emergentes.⁽⁷²⁾

Acerca del EVADIE: La enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV o VAED, por su sigla en inglés) son cuadros modificados de infecciones clínicas que afectan a las personas expuestas a un patógeno de tipo salvaje después de haber recibido una vacuna contra ese mismo patógeno. La enfermedad respiratoria potenciada asociada a la vacuna (ERPAV o VAERD, por su sigla en inglés) se refiere a un cuadro con afectación predominante de las vías respiratorias bajas. Los ejemplos clásicos de EPAV son el sarampión atípico y la infección potenciada por el virus sincitial respiratorio (VSR) que se presentan después de administrar las vacunas de microorganismos inactivados contra estos patógenos.

Definición de caso: Munoz et al. elaboraron una definición de caso de consenso y definieron los niveles de certeza diagnóstica, tras una revisión exhaustiva de la literatura médica y una consulta con expertos:

- a. Es un cuadro que se presenta en personas que reciben una vacuna y que, posteriormente, se infectan por el agente patógeno contra el cual debería protegerlos dicha vacuna. Esta definición supone que las personas que reciben las vacunas no han estado expuestas al antígeno, lo cual puede evaluarse al determinar la seronegatividad antes de la vacunación, cuando sea factible. La necesidad de documentar la seronegatividad antes de la vacunación, que se puede hacer de manera retrospectiva, tiene particular importancia en los ensayos clínicos de fase II-III. En el contexto de dichos ensayos, el grupo de trabajo reconoció la dificultad de distinguir entre el fracaso de la vacuna y la EPAV. Por tal razón, se debe evaluar la posibilidad de EPAV en todos los casos de fracaso de la vacuna.
- b. La EPAV puede presentarse como un cuadro grave o como manifestaciones clínicas modificadas o inusuales de una enfermedad conocida. Es de suponer que la enfermedad es más grave o tiene características que la distinguen de los cuadros que podrían aparecer en las personas no vacunadas.
- c. La EPAV puede afectar a uno o varios aparatos y sistemas.
- d. La EPAV también puede presentarse como una mayor incidencia de la enfermedad entre los vacunados en comparación con los controles o con las tasas de base conocidas.

Las vacunas varían según el antígeno utilizado y la adición de adyuvantes o potenciadores. Por el momento, no hay datos suficientes para determinar de antemano si alguna de estas plataformas vacunales tiene menos o más probabilidades de relacionarse con EPAV o ERPAV. El grupo de trabajo concuerda en que no es posible saber el posible riesgo de EPAV o ERPAV de una determinada vacuna, dados los diversos mecanismos que llevan a potenciar la enfermedad y la diferente afinidad hacia receptores específicos. El uso de sueros de convalecientes o

anticuerpos monoclonales podría ser la base de un posible efecto mediado por anticuerpos, por oposición a los mecanismos mediados por células.

Potenciación por la vacuna frente a fracaso de la vacuna: Cuando una vacuna es poco eficaz, las personas vacunadas contraerán la infección y presentarán la enfermedad en presencia de replicación viral. Al evaluar la seguridad de una vacuna, es necesario distinguir entre un caso en el que no se induce una respuesta inmunitaria y un caso en el que se induce una respuesta inmunitaria aberrante y no protectora. Es necesaria una evaluación exhaustiva de las respuestas inmunitarias, así como de la protección contra los resultados graves de la enfermedad, para distinguir entre la enfermedad potenciada y la enfermedad inesperada.⁽⁷²⁾ ([Definición de caso completa de EPAD](#))

Antecedentes: En el primer gran ensayo clínico controlado con placebo (el ensayo STEP) de un vector de Ad5-VIH, sometido más adelante a un análisis ampliado de los datos, la incidencia anual fue del 4,6% (IC de 95% [3,4, 6,1]) en las personas vacunadas, y del 3,1% (IC de 95% [2,1, 4,3]) en quienes recibieron placebo. Las posibles explicaciones para esta mayor susceptibilidad a la infección por el VIH en los vacunados incluyeron la falta de un antígeno VIH-Env en la vacuna, con la posibilidad de que la respuesta inmunitaria contra el VIH desencadenada por la vacuna indujera la unión del VIH a la superficie celular, pero sin matar o neutralizar al virus, lo que permitiría su entrada en la célula.

En dos de los ensayos de vacunas preparadas con el virus sincicial respiratorio (VSR), las tasas de ataque, particularmente en los lactantes menores de 12 meses, fueron más altas que en el grupo de control para la vacuna experimental de virus de la parainfluenza 3 (VPI3). En un estudio, 23 (74%) de los 31 lactantes vacunados con VSR presentaron posteriormente infección por el propio VSR, en comparación con 21 (53%) de 40 infecciones por el VSR en los lactantes que recibieron la vacuna de VPI3 (χ^2 no ajustada: 5,1505; valor de p: 0,023). En un segundo estudio, 13 (30%) de los 43 lactantes vacunados con el VSR presentaron más adelante infección por el VSR, en comparación con 5 (11%) de 46 infecciones por el VSR en los lactantes que recibieron la vacuna de VPI3 (χ^2 no ajustada: 5,1645; valor de p: 0,023).⁽⁷²⁾

Factores de riesgo de EPAV:

- » **Enfermedades y otros factores:** Se han documentado cuadros graves resultantes de la infección en personas primovacunadas que presentaban respuestas inmunitarias no protectoras contra los respectivos virus de tipo salvaje. Dado que estas respuestas potenciadas se desencadenan por los intentos fallidos para controlar el virus infectante, la EPAV por lo general se manifiesta por síntomas relacionados con el órgano objetivo del agente patógeno causal. Así pues, a fin de reconocer la EPAV, es necesario tener un conocimiento claro del cuadro clínico y de la evolución habitual de la enfermedad natural.⁽⁷²⁾
- » **Vacunas en general:** La EPAV o la ERPV pueden presentarse en cualquier momento después de la vacunación. El momento de aparición de las manifestaciones clínicas dependerá del mecanismo o la vía fisiopatológica que lleva a potenciar la enfermedad secundaria a la infección natural. La EPAV o la ERPV pueden presentarse en el curso de las 2 a 4 semanas posteriores a la infección natural, si las respuestas iniciales de anticuerpos esperadas son inadecuadas, o pueden aparecer más tarde (1 mes o más) después de la infección natural, si se observa una disminución de los anticuerpos o si el mecanismo no está mediado exclusivamente por anticuerpos.

Dos ejemplos clásicos de EPAV son el sarampión atípico y la infección exacerbada por el virus sincicial respiratorio (VSR) que se presentaron después de administrar las primeras vacunas de microorganismos inactivados contra estos patógenos. No se dispone de una única prueba de confirmación específica ni una combinación de ellas para diagnosticar la EPAV. Dado que las manifestaciones clínicas de la EPAV se encuentran dentro del cuadro clínico de la enfermedad natural (que se presenta con mayor frecuencia o gravedad en los vacunados), también es difícil distinguir entre el fracaso de la vacuna (también

llamado enfermedad de brecha) y la EPAV en las personas vacunadas. Se debe investigar la posibilidad de EPAV en todos los casos de fracaso de la vacuna. El fracaso de la vacuna se define como la aparición de la enfermedad prevenible mediante vacunación respectiva en una persona que está adecuada y completamente vacunada, teniendo en cuenta el período de incubación y la demora normal para que se adquiera la protección como resultado de la inmunización.⁽⁷²⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO Y EN ADULTOS

Definición de caso de BC y SPEAC. Definición de caso y directrices para la recopilación, el análisis y la presentación de datos de seguridad de la inmunización. Pertinente para la vacunación en general.

Esta es una definición de caso de Brighton Collaboration de los términos “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP)” y “síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (SIMA)” para utilizarse en la evaluación de los ESAVI.⁽⁷³⁾

Categoría: Inmunológico.

Listado por: BC y SPEAC, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Una preocupación teórica basada en la inmunopatogenia y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾

Acerca del EVADIE: La población infantil y adolescente es igual de susceptible a la infección por el SARS CoV 2 que la población adulta, pero presentan un cuadro primario sintomático de COVID 19 con una frecuencia considerablemente menor y rara vez padecen cuadros graves. Sin embargo, ha quedado claro que una fracción de los niños muestra un estado hiperinflamatorio potencialmente mortal entre 4 y 6 semanas después de la infección primaria por el SARS CoV 2, denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico o SIMP. Este síndrome se reconoció por primera vez en el Reino Unido en abril del 2020, lo que motivó que la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos emitiera una alerta en la que se describía un aumento reconocido en el número de niños gravemente enfermos que acudían con choque hiperinflamatorio y datos de infección por el SARS-CoV2. Desde junio del 2020, también se ha descrito una afección similar como una complicación rara de la COVID-19 en la población adulta, el síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (SIMA), que puede ser más complicado que el síndrome pediátrico. Actualmente, se desconoce si el SIMP o el SIMA podrían aparecer después de la inmunización contra el SARS CoV 2, pero es necesario definir esta posible entidad clínica para la vigilancia como un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI). Se ha informado de pacientes con SIMA hasta la edad de 50 años y, en comparación con el SIMP, es más probable que tengan afecciones de salud subyacentes y un cuadro respiratorio anterior.⁽⁷⁴⁾

Definición de caso: Los niños y los adultos infectados por el virus SARS CoV 2 pueden presentar una respuesta hiperinflamatoria intensa durante la infección primaria (síndrome inflamatorio multisistémico, o SIM), varios días o semanas después de enfermar de COVID-19.

El SIMP es una complicación rara pero grave en los niños y los adolescentes infectados por el SARS CoV 2. Es posible que el niño se haya infectado a partir de un contacto asintomático y, en algunos casos, puede ser que el niño y sus cuidadores ni siquiera sepan que estuvo infectado. Los pacientes con SIMP tuvieron fiebre persistente, fatiga y una variedad de signos y síntomas con afectación de múltiples órganos (por ejemplo,

cardíaca, gastrointestinal, renal, hematológica, dermatológica, neurológica), además de marcadores inflamatorios elevados.

El SIMA se reconoce como un cuadro grave que requiere hospitalización en una persona mayor de 21 años, con signos de laboratorio de infección actual o pasada por el SARS CoV 2 (en las 12 semanas anteriores), disfunción grave de órganos distintos a los pulmones (incluida la trombosis), datos de laboratorio de inflamación intensa y ausencia de enfermedad respiratoria grave. Los adultos con SIMA pueden presentar fiebre, hipotensión, dolor abdominal de origen intestinal, vómitos, diarrea, dolor cervical, erupción cutánea, opresión o dolor en el pecho y fatiga intensa. El SIMA puede ser muy grave, por lo que es importante solicitar atención médica lo antes posible. Los pacientes con SIMA presentan manifestaciones clínicas que se traslapan notablemente con las del SIMP, aunque la gravedad de la disfunción cardíaca, la incidencia de trombosis y la mortalidad del SIMA pueden ser mayores.

El cuadro clínico de estos pacientes y de otros notificados poco después evocó semejanzas con entidades patológicas conocidas, como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome del choque tóxico y el síndrome de activación de los macrófagos o linfocitosis hemofagocítica secundaria.^(74, 75) ([Definición de caso completa de SIMP y SIMA](#))

Antecedentes: La incidencia de enfermedad de Kawasaki, de 7,3 por 100 000 personas por año después de la administración de la vacuna DTPa y de 21,9 por 100 000 personas por año después de la administración de DTPa-IPV-PRP (DTPa junto con la vacuna antipoliomielítica de virus inactivados [IPV] y la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* de tipo b [PRP-T]).⁽⁷⁴⁾ El grupo de estudio del proyecto ACCESS observó los eventos de SIM, utilizando una definición estricta, en todas las bases de datos y durante todos los años del estudio. En general, las tasas de incidencia descubiertas fueron bajas, y variaron entre dos bases de datos, desde 0,30 por 100 000 personas por año en el 2018 hasta 6,94 por 100 000 personas por año (datos únicamente para la población pediátrica).⁽¹⁴⁾

Diagnósticos diferenciales de SIMP y SIMA: incluyen la enfermedad de Kawasaki, el síndrome del choque de Kawasaki, la linfocitosis hemofagocítica, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de activación de los macrófagos y varias otras entidades clínicas, particularmente las que causan miocarditis o hiperinflamación. Algunas personas pueden cumplir con todos o algunos de los criterios para la enfermedad de Kawasaki, pero se debe notificar si cumplen con la definición de caso de SIMP. Se recomienda considerar la posibilidad de SIMP en toda defunción pediátrica con datos de infección por el SARS CoV 2.⁽⁷⁵⁾

| Factores de riesgo de síndrome inflamatorio multisistémico:

- » **Enfermedades y otros factores:** Según los CDC, todavía se está aprendiendo sobre el SIMP y el SIMA y cómo afectan a los niños y los adultos. No se sabe por qué algunos niños y adultos presentaron el síndrome inflamatorio multisistémico y otros no; tampoco se sabe si es más probable en grupos con determinadas afecciones.⁽⁷⁵⁾
- » **Medicamentos:** No hay medicamentos que se asocien con el SIMP o el SIMA.
- » **Vacunas en general:** Actualmente, se reconoce cierta incidencia de enfermedad de Kawasaki tras la vacunación con DTPa y DTPa-IPV-PRP-T; sin embargo, se desconoce si el SIMP o el SIMA pueden aparecer tras la inmunización de rutina.⁽⁷⁴⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Actualmente, se desconoce si el SIMP o el SIMA podrían aparecer después de la inmunización contra el SARS CoV 2, pero es necesario definir esta posible entidad clínica para la vigilancia como un ESAVI. El SIMP es un síndrome nuevo en la población infantil que se presenta en asociación temporal con la infección por el SARS CoV 2 y no se ha descrito anteriormente en asociación con ninguna vacuna. Hasta la fecha, no se ha informado la aparición de SIMA en los adultos que participaron en los ensayos de las vacunas contra el SARS CoV 2, y se han incorporado pocos niños y adolescentes en los ensayos. El SIMP se traslapa con la enfermedad de Kawasaki y con el síndrome del

choque tóxico, que se han notificado como ESAVI.⁽⁷⁴⁾ Tanto el SIMP como el SIMA están bajo vigilancia entre los eventos considerados graves.⁽²⁴⁾

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

Definición de caso de BC y SPEAC. Definición de caso y directrices para la recopilación, el análisis y la presentación de datos de seguridad de la inmunización. Pertinente para la vacunación en general.

Esta es una definición de caso de Brighton Collaboration del término “síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)” para utilizarse en la evaluación de los ESAVI.⁽⁷⁶⁾

Categoría: Respiratorio.

Listado por: BC y SPEAC, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia de la COVID-19 y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾ La definición de caso para la evaluación del SDRA como un posible acontecimiento adverso posterior a cualquier inmunización fue formulada por un grupo de expertos en el contexto del desarrollo activo de vacunas contra el SARS CoV 2 y otros agentes patógenos emergentes hasta llegar a un consenso y un nivel de certeza definido.⁽⁷⁷⁾

Acerca del EVADIE: El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una afección potencialmente mortal debida a una lesión pulmonar inflamatoria aguda. Se caracteriza por daño alveolar difuso, con hipoxemia y una distensibilidad pulmonar deficiente. Si bien hay diversas agresiones que pueden ocasionar SDRA, la vía común final desemboca en una lesión epitelial pulmonar directa, con o sin lesión del endotelio. El intervalo característico entre la agresión y el SDRA, de 1 a 2 semanas, apunta a una asociación temporal que concuerda con la evolución clínica prevista para este síndrome. Por lo tanto, si se considera la posibilidad del SDRA como un ESAVI, es poco probable que aparezca meses después de la exposición.⁽⁷⁷⁾

Definición de caso: El SDRA es un proceso pulmonar inflamatorio agudo que produce edema pulmonar no hidrostático rico en proteínas, causa hipoxemia resistente, aumenta la “rigidez” pulmonar y afecta la capacidad del pulmón para eliminar el dióxido de carbono.⁽¹⁴⁾

Se evaluaron las definiciones existentes de SDRA a fin de formular una definición de caso para la evaluación de este síndrome como un posible evento adverso después de cualquier vacuna. Según el grupo de trabajo de Brighton Collaboration, en esta definición se atribuye un nivel de certeza diagnóstica basado en la calidad de la evidencia que sustenta los criterios empleados para hacer el diagnóstico. La definición del nivel 1 es muy específica para el SDRA. Al considerar que la máxima especificidad normalmente implica una pérdida de sensibilidad, se incluyeron en la definición otros dos niveles diagnósticos, lo que ofrece un aumento gradual de la sensibilidad desde el nivel 1 hasta el nivel 3. Esto mantiene una especificidad aceptable en todos los niveles y permite clasificar el SDRA como leve, moderado o grave, según el grado de hipoxemia.⁽⁷⁷⁾ ([Definición de caso completa de SDRA](#))

Antecedentes: El SDRA causa una morbilidad y mortalidad considerables en todo el mundo, y la cuantificación de esta carga depende de la medición de morbilidad empleada. En cualquier caso, no se cuenta con una estimación poblacional de la incidencia de SDRA, y es probable que la carga de enfermedad esté subestimada. Sin embargo, el SDRA es la complicación más frecuente de la COVID-19, con una incidencia que ha variado entre 14 y 52%.⁽⁷⁷⁾

Los datos de Islandia muestran que la incidencia de SDRA estandarizada por edad fue de 7,2 casos por 100 000 personas por año y aumentó en 0,2 casos por año ($P < 0,001$). Las causas más comunes de SDRA fueron la

neumonía (29%) y la sepsis (29%). Un artículo de revisión menciona tasas de entre 10 y 79 por 100 000 personas por año.⁽¹⁴⁾

Otros datos muestran que las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de Europa y Estados Unidos van de 1,5 a 79 por 100 000 personas por año. En Brasil, las tasas son de 1,8 a 31 por 100 000 personas por año.^(15, 21)

| Factores de riesgo de SDRA:

- » **Enfermedades y otros factores:** El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una afección potencialmente mortal debida a una lesión pulmonar inflamatoria aguda. Se caracteriza por daño alveolar difuso, con hipoxemia y una distensibilidad pulmonar deficiente. Si bien hay diversas agresiones que pueden ocasionar SDRA, la vía común final desemboca en una lesión epitelial pulmonar directa, con o sin lesión del endotelio. Este proceso aumenta la permeabilidad de la barrera epitelial pulmonar; los espacios alveolares se llenan de exudados fibrinosos inflamatorios y se forman depósitos de colágeno, con un edema intersticial mínimo. El SDRA puede ser el resultado de diferentes agresiones clínicas. Por lo común, estas se clasifican como resultado de una lesión pulmonar directa (como la neumonía) o indirecta (como la sepsis).

Algunos ejemplos de las agresiones clínicas que se asocian con el SDRA:

- » Lesión pulmonar directa. Más frecuentes: neumonía (bacteriana): por *Streptococcus pneumoniae* (A y B), *S. aureus*, *H. influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, micobacterias (*M. tuberculosis*, *M. avium*), *Neisseria* spp., *Enterococcus* spp.; infecciones por virus: de la gripe A y B, parainfluenza 1-3, virus sincicial respiratorio, coronavirus (SARS-CoV-1, SARS CoV 2 y del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS]), adenovirus, metaneumovirus humano, virus del sarampión y de la varicela; hongos (*Aspergillus*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii*); y parásitos (malaria). Menos frecuentes: contusión pulmonar, neumonía, virus (SARS-CoV-1, del MERS, del sarampión), micosis (*Aspergillus*), micobacteriosis (*M. avium*), cuasiahogamiento, embolia grasa, broncoaspiración, lesión por inhalación, lesión por quemaduras, edema pulmonar por reperfusión después de un procedimiento.
- » Lesión pulmonar indirecta. Más frecuentes: sepsis, traumatismo grave con choque y transfusiones múltiples. Menos frecuentes: derivación cardiopulmonar, sobredosis de drogas, pancreatitis aguda, transfusión de hemoderivados.⁽¹⁷⁾
- » **Medicamentos:** Sobredosis de ciertas drogas o medicamentos, como heroína, metadona, propoxifeno o aspirina.⁽¹⁸⁾
- » **Vacunas en general:** Aunque varias enfermedades infecciosas se han asociado con la aparición del SDRA, no hay informes que sugieran una asociación temporal del SDRA después de la vacunación con las vacunas autorizadas actualmente. De hecho, se ha descrito una reducción del SDRA en las personas vacunadas contra ciertos agentes patógenos respiratorios, como los virus de la gripe. Después de la administración de vacunas de virus inactivados con formol contra el VSR en la década de 1960, y de algunas vacunas contra el sarampión, la gripe pandémica y otros virus respiratorios, se describió la aparición de un posible cuadro de enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV), un fenómeno que puede manifestarse clínicamente como SDRA, pero cuya patogenia es distinta.⁽¹⁷⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Sin embargo, en el caso de las personas expuestas a las vacunas contra el SARS CoV 2, se requiere un seguimiento adicional a largo plazo, antes y después de la autorización, para determinar el riesgo de un aumento de la enfermedad asociada a la vacuna, en particular cuando los títulos de anticuerpos neutralizantes comienzan a disminuir.⁽⁸²⁾ Se han notificado y vigilado casos

presuntos de SDRA entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.

(24)

PÉRDIDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL

Definición de caso de BC y SPEAC. Definición de caso y directrices para la recopilación, el análisis y la presentación de datos de seguridad de la inmunización. Pertinente para la vacunación en general.

Se siguió el formato de definición de caso de Brighton Collaboration para formular una definición de caso de consenso y definir los niveles de certeza diagnóstica, tras una revisión exhaustiva de la literatura médica y una consulta con expertos.⁽⁷⁹⁾

Categoría: Neurosensorial.

Listado por: BC y SPEAC.

Fundamento para la inclusión: La necesidad de formular definiciones de casos y directrices para la recopilación, el análisis y la presentación de los datos sobre la pérdida auditiva neurosensorial como un ESAVI.⁽⁸⁰⁾

Acerca el EVADIE: La pérdida auditiva neurosensorial (PANS) es un tipo específico de déficit auditivo, descrito por primera vez por De Kleyn en 1944 y distinto de la pérdida auditiva conductiva. La pérdida auditiva neurosensorial es consecuencia del daño al oído interno, al nervio auditivo (vestibulococlear) o a los núcleos de procesamiento central en el cerebro. Puede ser unilateral o bilateral, y el grado de pérdida auditiva se clasifica de leve a profundo.⁽⁸⁰⁾

Definición de caso: La pérdida auditiva neurosensorial es una pérdida auditiva de al menos 30 decibelios (dB) en tres frecuencias consecutivas en la audiometría de tonos puros. La pérdida auditiva neurosensorial es consecuencia de disfunción del oído interno, del nervio auditivo (vestibulococlear) o de los núcleos de procesamiento central en el cerebro. El diagnóstico definitivo requiere una exploración física, para excluir la pérdida auditiva conductiva, Y una evaluación audiométrica con resultados compatibles con pérdida auditiva neurosensorial. Un elemento clave en la definición es la diferenciación entre la pérdida auditiva conductiva y la neurosensorial. Para establecer un diagnóstico definitivo de pérdida auditiva neurosensorial (caso definitivo), se consideran indispensables una exploración física cuidadosa y una prueba de audiometría realizada correctamente. El grupo de trabajo de Brighton Collaboration recomienda emplear la definición estándar respaldada por la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS), el Instituto Nacional de la Sordera y Otros Trastornos de la Comunicación (NIDCD), de Estados Unidos, y la Asociación Estadounidense del Habla, el Lenguaje y la Audición (ASHA).⁽⁸⁰⁾ ([Definición de caso completa de pérdida auditiva neurosensorial](#))

Antecedentes: La OMS estima que 6,1% de la población mundial (466 millones de personas) padece una pérdida auditiva discapacitante. De ellas, 7% (34 millones) son niños y 93% (432 millones) son adultos. La prevalencia es mayor en los hombres que en las mujeres en todos los grupos etarios. Según los criterios de la OMS, se ha notificado una prevalencia general de pérdida auditiva leve (> 25 dB) del 16,2% entre los adultos. Se diagnostica pérdida auditiva leve en 6,6% de las personas de 50 a 59 años, 20,3% de las de 60 a 69 años, 42,3% de las de 70 a 79 años y 71,5% de las mayores de 80 años.⁽⁸⁰⁾

Factores de riesgo de pérdida auditiva neurosensorial:

- » **Enfermedades y otros factores:** Las causas específicas más frecuentes son infecciones; lesiones vasculares; trastornos hematológicos, neoplásicos, autoinmunitarios o del sistema nervioso central; traumatismos; y medicamentos ototóxicos. También hay casos idiopáticos. Puede ser difícil determinar la causa. En relación con los casos congénitos, la mitad tienen una causa genética y la

otra mitad se relacionan con exposiciones ambientales. Las causas genéticas pueden ser parte de algún síndrome (síndrome de Pendred seguido de síndrome de Usher, síndrome STAR, síndrome de Alport, síndrome JS-X e hipofosfatemia ligada al cromosoma X). Entre las causas ambientales están las infecciones prenatales, la prematuridad, la exposición prenatal a medicamentos ototóxicos, la ictericia neonatal, la asfisia durante el parto y otras exposiciones ambientales. Las causas adquiridas son en gran medida infecciosas, y se presentan sobre todo en los entornos de recursos limitados. Sin embargo, la prevalencia general ha disminuido gracias a la vacunación. Las infecciones que ocasionan pérdida auditiva neurosensorial pueden derivarse de infecciones sistémicas o del sistema nervioso central, o bien ser infecciones específicas que dejan esta pérdida auditiva como secuela. Varios virus pueden producir pérdida auditiva neurosensorial, como el VIH; el VHS; los virus del sarampión, la parotiditis, la varicela zóster y de Epstein-Barr; los enterovirus; los virus de la fiebre de Lassa y de otras fiebres hemorrágicas; y los virus de la gripe y de otras infecciones de las vías respiratorias altas. Entre otras infecciones que la causan están la sífilis, la enfermedad de Lyme, la toxoplasmosis, la meningitis bacteriana y la meningitis criptocócica. La pérdida auditiva neurosensorial es una secuela importante de la fiebre de Lassa. Los factores de riesgo dependen de la edad del paciente y la exposición a una causa factible. Entre ellos cabe mencionar la infección por el citomegalovirus y el virus de la rubéola, la toxoplasmosis, la sífilis, los síndromes asociados con pérdida auditiva progresiva, los trastornos neurodegenerativos, los traumatismos, las infecciones postnatales con cultivos positivos, la hiperbilirrubinemia, la meningitis, las puntuaciones bajas en la escala de Apgar, el peso bajo al nacer, la oxigenación por membrana extracorpórea y la quimioterapia. El principal factor de riesgo en los adultos son las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, la hipotensión, los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio y la miocardiopatía isquémica.⁽⁸⁰⁾

- » **Medicamentos:** Se ha propuesto que los antibióticos aminoglucósidos causan pérdida de la audición por varios mecanismos, al igual que otros medicamentos ototóxicos. Generan especies reactivas de oxígeno que destruyen las células ciliadas cocleares por apoptosis. Los medicamentos alteran la síntesis de proteínas mitocondriales en las células ciliadas, y se han asociado algunos polimorfismos mitocondriales con la pérdida de audición secundaria a los aminoglucósidos.⁽⁸⁰⁾
- » **Vacunas en general:** Se deben considerar plazos definidos para la aparición de la pérdida auditiva neurosensorial después de la inmunización. En la literatura médica se han notificado casos después de la administración de ciertas vacunas, a saber, contra la gripe, la parotiditis, el sarampión, la hepatitis B, el tétanos, la difteria y la rabia, así como las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos; sin embargo, no se ha establecido una asociación causal. En un informe sobre la pérdida auditiva neurosensorial después de la administración de la vacuna SPR, realizado por el Institute of Medicine de Estados Unidos, se indicó que no había evidencia suficiente para aceptar o rechazar una relación causal entre la vacuna y la pérdida auditiva.⁽⁸⁰⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La pérdida auditiva neurosensorial es un acontecimiento de interés especial que está bajo vigilancia en la vacunación masiva contra la COVID-19.

VASCULITIS CUTÁNEA DE UN SOLO ÓRGANO

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la COVID-19. Se siguió el formato de definición de caso de Brighton Collaboration para formular una definición de caso de consenso y definir los niveles de certeza diagnóstica.⁽⁶⁾

Categoría: Dermatológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾

Acerca del EVADIE: Las vasculitis son un grupo de afecciones heterogéneas que se caracterizan por inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos y que pueden afectar a cualquier aparato o sistema del organismo. La afección cutánea se presenta casi exclusivamente con la vasculitis de vasos pequeños y medianos. La vasculitis cutánea puede ser una enfermedad de un solo órgano limitada a la piel, una vasculitis primaria con afectación sistémica secundaria o la manifestación cutánea de una vasculitis sistémica. Una definición de caso propuesta para la vasculitis cutánea de un solo órgano (VCSO) tiene como objetivo recoger las manifestaciones cutáneas de la vasculitis con lesiones típicas para cualquiera de los fenotipos (vasculitis leucocitoclástica, vasculitis cutánea de pequeños vasos, vasculitis urticarial, edema hemorrágico agudo de la infancia), posiblemente acompañada de síntomas leves.⁽⁸¹⁾

Definición de caso: Los niveles de certeza diagnóstica no se refieren a la gravedad clínica del evento, y se han formulado de tal manera que la definición de nivel 1 es sumamente específica para la afección. Como la máxima especificidad normalmente implica una pérdida de sensibilidad, se incluyeron en la definición otros dos niveles diagnósticos, lo que ofrece un aumento gradual de la sensibilidad, del nivel 1 (los criterios clínicos e histológicos están presentes y son compatibles con VCSO) al nivel 2 (las características clínicas son compatibles con vasculitis y se ha realizado una biopsia de piel, pero los resultados no son del todo concluyentes) y al nivel 3 (las características clínicas son compatibles con vasculitis cutánea, pero no se ha realizado biopsia de piel), al tiempo que se mantiene una especificidad aceptable en todos los niveles.⁽⁸¹⁾ ([Definición de caso completa de VCSO](#))

Antecedentes: La vasculitis cutánea se presenta en todos los grupos etarios (media de edad en los adultos, 47 años; media de edad en los niños, 7 años), tiene un ligero predominio en las mujeres y es mucho más común en la población adulta (90% de los casos) que en la infantil (10% de los casos). La incidencia de vasculitis cutánea de todos los tipos comprobada con biopsia es de 15 a 60 pacientes por millón por año.⁽⁸¹⁾ En el 2017, las tasas de incidencia variaron entre las distintas fuentes de datos, desde 7,42 por 100 000 personas por año (IC de 95% [6,52, 8,45]) en una fuente de datos que no incluyó diagnósticos en pacientes ambulatorios hasta 32,88 por 100 000 personas por año (IC de 95% [31,37, 34,46]).⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de vasculitis cutánea de un solo órgano:

- » **Enfermedades y otros factores:** En más de la mitad de los casos de vasculitis cutánea de pequeños vasos se desconocen los factores que inducen o favorecen la enfermedad, por lo cual actualmente se clasifican como “idiopáticos”. El resto suelen ser posinfecciosos o inducidos por fármacos. La vasculitis de pequeños vasos también puede asociarse con enfermedades del tejido conectivo y puede ser un signo premonitorio de tales enfermedades, en particular el lupus eritematoso sistémico. La vasculitis secundaria a una enfermedad subyacente del tejido conectivo puede acompañarse de una afectación más considerable de otros aparatos o sistemas. Otros trastornos y factores diversos también pueden relacionarse con la vasculitis cutánea, como infecciones crónicas, enfermedades hematológicas, neoplasias malignas, ejercicio o exposición a estímulos físicos. En el edema hemorrágico agudo de la infancia casi siempre hay un desencadenante anterior, por lo común una infección viral o bacteriana de las vías respiratorias superiores y, con menor frecuencia, medicamentos o vacunas.⁽⁸¹⁾

Entre los posibles factores precipitantes de la vasculitis cutánea de pequeños vasos están las infecciones bacterianas (por estreptococos beta hemolíticos del grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium leprae*), virales (por los virus de la hepatitis A, B y C, del herpes simple, de la gripe), por protozoos (*Plasmodium malariae*) y por helmintos (*Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *Onchocerca volvulus*). También puede asociarse con enfermedades crónicas (artritis reumatoide,

enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de derivación intestinal, fibrosis quística, cirrosis biliar primaria, colitis ulcerosa, crioglobulinemia, estados de hipercoagulabilidad, infección por el VIH) y neoplasias malignas (enfermedades linfoproliferativas, leucemias y linfomas; tumores sólidos, como carcinoma del pulmón, la mama, la próstata o el colon; y neoplasias de la cabeza y el cuello y del riñón).⁽⁸²⁾

- » **Medicamentos:** Algunos posibles factores precipitantes de la vasculitis cutánea de pequeños vasos son medicamentos (anticonceptivos hormonales, derivados del suero, vitaminas, sulfonamidas, fenoltaleína, ácido aminosalicílico, estreptomycin, hidantoína, insulina, diuréticos tiazídicos, fenotiazina, estreptocinasa, tamoxifeno), productos químicos (insecticidas y derivados del petróleo) y alérgenos alimentarios (proteínas de la leche, gluten).⁽⁸²⁾
- » **Vacunas en general:** En la definición de caso para el espectro etiológico de la VCSO no se incluyeron plazos definidos para la aparición de los síntomas después de la inmunización, los cuales aún no se han dilucidado. No está claro si la VCSO puede estar causada o promovida por determinadas exposiciones únicas o acumulativas. No es posible definir un plazo hasta la aparición de la enfermedad a partir de los conocimientos actuales sobre su fisiopatología. También falta dilucidar el posible papel de la vacunación en este proceso. No obstante, en algunas publicaciones se ha señalado la vasculitis cutánea como un ESAVI, con la hipótesis de un posible vínculo entre la inmunización y la aparición o intensificación de la vasculitis. Los artículos mencionan una asociación posible o probable con las vacunas contra la gripe, las hepatitis A y B, el carbunco y el VPH y las vacunas antituberculosa (BCG), SPR y antineumocócica.⁽⁸¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

ARTRITIS ASÉPTICA AGUDA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la COVID-19.

Se siguió el formato de definición de caso de Brighton Collaboration para formular una definición de caso de consenso y definir los niveles de certeza diagnóstica.⁽⁶⁾

Categoría: Inmunológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Se ha reconocido que podría asociarse con la plataforma vacunal que emplea el virus de la estomatitis vesicular recombinante.⁽⁶⁾

Acerca del EVADIE: El término “artritis aséptica aguda” (AAA) se introdujo para recoger la entidad clínica de la artritis aguda sin un microorganismo identificable. Comprende la inflamación aguda de la articulación que tiene una causa inmunitaria y no infecciosa reconocible, así como las respuestas inflamatorias parainfecciosas y posinfecciosas, las cuales teóricamente pueden ser inducidas o fomentadas por la infección por el coronavirus salvaje o por la inmunización. Es fundamental describir estas diferentes entidades clínicas agudas y diferenciarlas de la artritis postraumática, séptica y crónica, tanto para evaluar la causalidad como para la atención clínica del ESAVI. Un rasgo que comparten las enfermedades inflamatorias crónicas y la artritis aséptica aguda es la ausencia de agentes microbianos relacionados con la aparición de la artritis.⁽⁸³⁾

Si se considera esta definición de la artritis aséptica aguda de Brighton Collaboration, los tipos de enfermedades que se ajustan a ella son la gota y las crisis de gota, la artritis inflamatoria no séptica (no bacteriana), la artritis psoriásica y la artritis viral.⁽⁸⁴⁾

La artritis aséptica aguda es un cuadro de artritis que se define comúnmente por la aparición aguda de inflamación de las articulaciones, elevación de la cifra de leucocitos en el líquido sinovial y ausencia de un agente causal identificable.⁽⁷⁾

Estas afecciones son crónicas y se diagnostican después de 6 semanas.⁽¹⁴⁾

Definición de caso: La artritis aséptica aguda se define comúnmente como un síndrome clínico caracterizado por la aparición aguda de signos y síntomas de inflamación articular, elevación de la cifra de leucocitos en el líquido sinovial y ausencia de un agente causal identificable. Es una manifestación clínica de diversas afecciones inflamatorias que interesan directamente la membrana sinovial de un espacio articular. El diagnóstico diferencial de la inflamación articular es amplio, y resulta difícil delimitar con claridad la inflamación articular periinfecciosa, posinfecciosa y no infecciosa, si se considera que puede ser difícil distinguir entre la artritis y un proceso periarticular a partir de los signos y síntomas clínicos y que pueden ser necesarias otras pruebas (por ejemplo, estudios de imagenología o aspirados sinoviales) para reconocer si la inflamación se localiza en el espacio sinovial.

El uso diagnóstico de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha vuelto más común para excluir la presencia de agentes infecciosos en el líquido sinovial, además de las técnicas de cultivo convencionales y especializadas. Los métodos para corroborar o excluir una infección articular presente o previa incluyen biopsia de la membrana sinovial, microscopía de inmunofluorescencia sinovial y análisis de los leucocitos en el líquido sinovial.⁽⁸³⁾ ([Definición de caso completa de artritis aséptica aguda](#))

Antecedentes: En el estudio del grupo ACCESS, no se encontraron códigos estrictos para artritis aséptica aguda en ninguno de los vocabularios. Llegaron a la conclusión de que, para determinar las tasas de incidencia, solo podría usarse una definición amplia que abarcara muchas otras enfermedades artríticas. Entre las seis fuentes de datos, las tasas variaron desde 8,17 por 100 000 personas por año en el 2018 hasta 1110,53 por 100 000 personas por año en el 2014.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de artritis aséptica aguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** La artritis aséptica aguda se define comúnmente como un síndrome clínico caracterizado por la aparición aguda de signos y síntomas de inflamación articular, elevación de la cifra de leucocitos en el líquido sinovial y ausencia de un agente causal identificable. Es una manifestación clínica de diversas afecciones inflamatorias que interesan directamente la membrana sinovial de un espacio articular, y debe distinguirse de la artritis reactiva, definida generalmente como artritis periférica aséptica que se presenta en las cuatro semanas siguientes a una infección gastrointestinal o genitourinaria primaria, por lo común causada por *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Chlamydia trachomatis*, y de la artritis séptica, un concepto basado en la presencia y replicación de bacterias en el líquido sinovial, con inflamación subsiguiente y destrucción de las articulaciones que, sin tratamiento, puede derivar en sepsis y ocasionar la muerte. La artritis séptica con frecuencia se acompaña de signos de enfermedad sistémica (como fiebre, malestar general y vómito), y los factores de riesgo abarcan a las personas mayores y los niños; enfermedades articulares preexistentes; personas con inmunodepresión, sometidas a hemodiálisis o que emplean drogas intravenosas; diabetes; infecciones de la piel; y procedimientos ortopédicos como artroscopia o inyecciones intraarticulares.⁽⁸³⁾ Términos coloquiales y sinónimos establecidos para el evento de artritis aséptica aguda: artralgia, artropatía viral, artropatía, artritis, gota, gota aguda, inflamación articular, dolor articular, artritis inflamatoria.⁽⁸⁴⁾
- » **Medicamentos:** No se relacionó ningún medicamento con la artritis aséptica aguda.
- » **Vacunas en general:** Una revisión sistemática de la literatura médica se centró en la artritis como un ESAVI, con la presencia de artritis y artralgia asociadas con las vacunas contra la gripe (evaluadas con

frecuencia), la hepatitis B y el VPH, la vacuna SPR (por el componente contra la rubéola) y las vacunas con un componente antitetánico.⁽⁸⁵⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.^(22, 86)

NARCOLEPSIA

Definición de caso de Brighton Collaboration

Categoría: Autoinmunitario.

Listado por: OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: “Los antecedentes de una posible relación entre la narcolepsia y la vacuna contra el virus H1N1, y el hecho de que pueda utilizarse para vigilar el perfil de riesgo-beneficio de las futuras vacunas contra la COVID-19”.⁽⁸⁷⁾

Acerca del EVADIE: La narcolepsia es un trastorno del sueño que se caracteriza principalmente por una excesiva somnolencia diurna y cataplejía, es decir, episodios de debilidad muscular provocados por las emociones.⁽⁸⁷⁾

Definición de caso: Los niveles de certeza diagnóstica tienen el objetivo de reflejar la probabilidad de que un paciente con narcolepsia esporádica tenga una deficiencia de hipocretina 1, el rasgo fisiopatológico distintivo de la enfermedad. Para el nivel más alto de certeza diagnóstica se requiere una medición de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo. A falta de una medición de la hipocretina 1, el segundo nivel de la definición se basa en gran medida en la presencia de cataplejía inequívoca, evaluada sobre la base de manifestaciones clínicas también inequívocas, para minimizar la probabilidad de una clasificación errónea. La presencia de cataplejía inequívoca apunta claramente a la narcolepsia con cataplejía, incluso a falta de una medición de hipocretina 1 (nivel 2), mientras que la presencia de cataplejía dudosa reflejaría un menor nivel de certeza diagnóstica (nivel 3). El nivel 3 a su vez incluye los casos de narcolepsia sin cataplejía, al menos hasta que aparezca la cataplejía inequívoca. Cuando se desconoce el nivel de hipocretina 1 y no hay antecedentes de cataplejía inequívoca, el tercer nivel de la clasificación diagnóstica se basa en la prueba de latencia media del sueño (PLMS). La fisiopatología de la narcolepsia sin cataplejía probablemente sea diferente de la de la narcolepsia con cataplejía. En raras ocasiones, un caso presunto de narcolepsia puede no ser clasificable según los niveles descritos, por ejemplo, cuando hay cataplejía, no hay somnolencia objetiva y no se conoce la concentración de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo. En tales ocasiones, el caso se clasificará en el cuarto nivel.⁽⁸⁷⁾ ([Definición de caso completa de narcolepsia](#))

Antecedentes: La narcolepsia con cataplejía tiene una prevalencia estimada de 2-5 por 10 000 personas por año y una incidencia promedio de 7,4 por millón de personas por año. Al parecer, en más de 50% de los casos la enfermedad se inicia antes de los 18 años. Aunque es raro, se ha señalado que puede aparecer hasta los 70 años. Se han descrito picos bimodales, uno alrededor de los 15 años (con límites de los 10 a los 19 años) y el otro alrededor de los 35 años.⁽⁸⁷⁾

En un estudio realizado en Alemania en niños y adolescentes, la tasa de incidencia ajustada por edad aumentó significativamente, de 0,14 por 100 000 personas por año en el período prepandémico a 0,50 por 100 000 personas por año en el período pospandémico (razón de densidad de incidencia 3,57 (IC de 95% [1,94, 7,00])).⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de narcolepsia:

- » **Enfermedades y otros factores:** En una revisión, la narcolepsia se describe como la causa neurológica más frecuente de somnolencia crónica, causada por la pérdida selectiva de las neuronas productoras

de orexinas (también conocidas como hipocretinas). Por otra parte, cada vez hay más indicios de que la narcolepsia es un trastorno autoinmunitario que puede deberse a un ataque de los linfocitos T contra las neuronas productoras de orexinas.⁽⁸⁸⁾ Es importante señalar que el mayor riesgo por factores ambientales se observa con la infección por el virus de la gripe A (H1N1) y la inmunización contra este,⁽⁸⁹⁾ y también es probable que los factores genéticos intervengan en la aparición de narcolepsia. Sin embargo, el riesgo de que los progenitores transmitan este trastorno a su descendencia es excepcionalmente bajo, de apenas cerca de 1%.⁽⁹⁰⁾ Hay varios factores que pueden aumentar el riesgo de narcolepsia de una persona o causar un problema autoinmunitario, a saber, ciertos trastornos genéticos hereditarios, cambios hormonales (incluidos los que tienen lugar durante la pubertad o la menopausia), estrés psicológico importante, un cambio repentino en las pautas de sueño y algunas infecciones, como la gripe porcina o las infecciones estreptocócicas.⁽⁹¹⁾ Deben recordarse los diagnósticos diferenciales importantes, como la esquizofrenia, la epilepsia, el síndrome de Kleine-Levin, la hipersomnia idiopática y el aumento de la resistencia de las vías respiratorias.⁽⁹²⁾

- » **Medicamentos:** No se han reconocido medicamentos que se relacionen con las causas de la narcolepsia.
- » **Vacunas en general:** Hay informes de narcolepsia después de la aplicación de las vacunas contra el virus de la gripe H1N1 que contenían escualeno y alfa-tocoferol como adyuvantes; esto se observó solo en ciertos grupos de población.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales. La narcolepsia se ha vigilado entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.^(22, 23, 24)

TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN

La SPEAC catalogó el evento como prioritario el 25 de mayo del 2020. Pertinente para la COVID-19.

Con objeto de armonizar la evaluación de la seguridad de las vacunas, se están elaborando guías relativas a las definiciones de caso de los EVADIE individuales según Brighton Collaboration. Dichas guías se están utilizando para complementar la información del documento sobre los EVADIE. En el caso de los trastornos de la coagulación, el documento está en la lista para el nivel 2, lo que permitirá a las partes interesadas evaluar su aparición como un ESAVI.⁽¹¹⁾

Categoría: Hematológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS, FDA y CDC.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia de la COVID-19 y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje. Debería ser más prioritario en los entornos donde haya otras infecciones que puedan manifestarse con hemorragias, como el dengue. Será importante contar con pruebas para determinar si los trastornos de la coagulación observados son coincidentes con la inmunización o están causados por ella. Según la SPEAC, los EVADIE se dividen en cuatro niveles de prioridad. Las convulsiones generalizadas se clasifican en el nivel 1.⁽¹¹⁾

Acerca del EVADIE: Según los autores que contribuyeron al proyecto ACCESS, esta definición del evento se refiere a un amplio grupo de enfermedades bajo el nombre de trastorno de la coagulación (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular o apoplejía, isquemia de las extremidades, enfermedad hemorrágica). Se denomina trastorno de la coagulación a un problema de la coagulación de la sangre. Este puede ser coagulación excesiva, que provoque trombosis, embolia o un accidente cerebrovascular, o bien coagulación insuficiente, que provoque una hemorragia y, también, un accidente cerebrovascular.⁽⁹³⁾

Definición de caso: Los eventos que contiene este formulario son la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar (que junto con la trombosis venosa profunda se denomina “tromboembolia venosa”), el accidente cerebrovascular, la isquemia de las extremidades (oclusión de una arteria que irriga una extremidad) y la enfermedad hemorrágica (trastornos hemorrágicos). En el formulario de definición de los eventos se excluyeron las causas congénitas de un trastorno de la coagulación en el período perioperatorio.⁽⁹³⁾

- **Trombosis o tromboembolia venosa o arterial:** El grupo de Brighton Collaboration formuló una definición de caso propuesta para trombosis o tromboembolia, la cual debe aplicarse cuando no haya un diagnóstico alternativo claro para el evento notificado que explique la combinación de manifestaciones.⁽⁹⁴⁾ ([Definición de caso completa de trombosis y tromboembolia](#))
- **Tromboembolia pulmonar (TEP):** Cuando un trombo, que por lo común se origina en la extremidad inferior, se desprende de la pared de un vaso sanguíneo, viaja libremente por el torrente sanguíneo hacia el corazón y los pulmones hasta que llega a un punto en el que ya no puede pasar. En la tromboembolia pulmonar, el trombo se queda atrapado en la arteria pulmonar e impide el suministro de sangre a la parte del pulmón que está más allá de la oclusión. Esto ocasiona un descenso en la perfusión pulmonar, una disminución de la saturación de oxígeno de la sangre y dolor agudo en el pecho.⁽⁹³⁾ ([Definición de caso completa de TEP](#))
- **Accidente vascular cerebral:** Se define como la aparición aguda de alteraciones neurológicas focales en un territorio vascular a consecuencia de una afección cerebrovascular subyacente.⁽⁹³⁾ ([Definición de caso de accidente vascular cerebral](#))
- **Isquemia de las extremidades:** La isquemia aguda de las extremidades se define como una disminución repentina o de aparición rápida en el riego sanguíneo de las extremidades.⁽⁹³⁾ ([Definición de caso completa de isquemia](#))
- **Enfermedad hemorrágica:** Esta parte de los trastornos de la coagulación consiste en una deficiencia de la coagulación de la sangre. La sangre es hipocoagulable, por lo que se producen hemorragias.⁽⁹³⁾ ([Definición de caso de enfermedad hemorrágica](#))

Antecedentes: Los casos observados de trombosis o tromboembolia venosa o arterial se presentaron con una frecuencia menor de la que se presenta en la población que no ha sido vacunada, como un nuevo evento adverso infrecuente (menos de 1 por 10 000 personas).⁽²⁹⁾

La incidencia de oclusión arterial periférica aguda que causa isquemia aguda de las extremidades inferiores es de aproximadamente 1,5 casos por 10 000 personas al año.⁽⁹³⁾

Las tasas de incidencia publicadas muestran una relación estrecha con la edad, ya que aumentan al paso de los años. Las tasas de trombosis venosa profunda variaron a partir de 117 por 100 000 personas por año para todos los tipos de tromboembolia venosa. Se registran pequeñas diferencias si se trata solamente de trombosis venosa profunda (48 por 100 000 personas por año) o de embolia pulmonar, con o sin trombosis venosa profunda (69 por 100 000 personas por año). Los datos recientes señalan un aumento en la incidencia a lo largo del tiempo, con estimaciones que pasaron de 95 a 133 por 100 000 personas por año de 1999 al 2009. En la población general de Estados Unidos, las tasas de tromboembolia venosa varían de 108 a 167 por 100 000 personas por año.⁽¹⁴⁾

A partir de un estudio realizado con datos de Dinamarca entre 1997 y el 2017, la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico se estimó en 134 por 100 000 personas por año en la población general. Se observó un claro aumento con la edad. Otro estudio informó tasas de 103 y 75 por 100 000 en Dinamarca y Noruega, respectivamente, cifras que concuerdan con los datos del estudio anterior.⁽¹⁴⁾

El accidente cerebrovascular hemorrágico representa aproximadamente 20% de todos los accidentes cerebrovasculares. Al calcular esta incidencia, no se incluyó la hemorragia subaracnoidea porque tiene causas diferentes. La hemorragia intracerebral tiene una incidencia global de 24,6 por 100 000 personas por año. Un estudio realizado en los Países Bajos mostró tasas de incidencia estables a lo largo del tiempo, con una clara

relación con la edad. En el año 2020, las tasas fueron de 5,9 por 100 000 personas por año, 37,2 por 100 000 personas por año y 176,3 por 100,000 personas por año para los grupos de 35-54 años, 55-74 años y 75-94 años, respectivamente. Las tasas de hemorragia intracerebral son de 20 y 14 por 100 000 personas por año en Dinamarca y Noruega, respectivamente. En otro estudio se mencionan tasas combinadas de accidente cerebrovascular hemorrágico que van de 7 a 500 por 100 000 personas, en función de la edad, más altas que las observadas anteriormente.⁽¹⁴⁾

Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de ocho países (Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido) (cuadro 5).⁽¹⁵⁾

Cuadro 5. Tasa de incidencia por 100 000 personas por año (intervalo de predicción de 95%), datos de Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido⁽¹⁵⁾

Evento		1 - 5 años	6 - 17 años	18 - 34 años	35 - 54 años	55 - 64 años	65 - 74 años	75 - 84 años	≥ 85 años
Trombosis venosa	Mujeres	3 - 50	8 - 40	66 - 298	117 - 797	150 - 1224	257 - 1820	360 - 2642	407 - 3572
	Hombres	4 - 55	6 - 32	28 - 228	88 - 836	184 - 1289	250 - 1931	254 - 2720	278 - 3616
Embolia pulmonar	Mujeres	<1 - 36	1 - 13	11 - 124	21 - 309	33 - 470	77 - 611	135 - 951	154 - 1184
	Hombres	<1 - 24	<1 - 12	5 - 80	20 - 318	59 - 497	96 - 683	119 - 1030	124 - 1277
Accidente cerebrovascular no hemorrágico	Mujeres	2 - 9	1 - 12	4 - 86	11 - 617	25 - 1882	77 - 2198	197 - 3884	320 - 7239
	Hombres	2 - 20	2 - 10	4 - 75	21 - 664	67 - 2046	145 - 2578	242 - 4662	260 - 8607

Factores de riesgo de trastorno de la coagulación:

- » **Enfermedades y otros factores:** Los trastornos de la coagulación pueden ser consecuencia de alteraciones del sistema de coagulación, de las plaquetas o de los vasos sanguíneos, que producen hemorragias (coagulación insuficiente, que conlleva un mayor riesgo de sangrado) o trombosis (coagulación excesiva, por la cual aparecen coágulos o trombos que obstruyen el flujo sanguíneo). Los trastornos de la coagulación pueden ser adquiridos o hereditarios. El trastorno hereditario de la hemostasia más frecuente es la enfermedad de Von Willebrand, y el trastorno hereditario de la coagulación más frecuente es la hemofilia. Las principales causas de los trastornos de la coagulación adquiridos son la deficiencia de vitamina K, la coagulación intravascular diseminada, la aparición de anticoagulantes circulantes y las hepatopatías graves (por ejemplo, cirrosis, hepatitis fulminante y esteatosis hepática aguda del embarazo; esta última puede alterar la hemostasia durante el embarazo al afectar la síntesis de los factores de la coagulación). Dado que todos los factores de la coagulación se producen en el hígado (por los hepatocitos y las células endoteliales), en los trastornos hepáticos graves se prolongan tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Los resultados del tiempo de protrombina generalmente se expresan como el índice internacional normalizado (INR, por su sigla en inglés). En ocasiones, la hepatopatía descompensada también causa fibrinólisis excesiva y hemorragia debido a la disminución de la síntesis hepática de α -2-antiplasmina.⁽⁹⁵⁾

Las causas de la hipercoagulación son factor V de Leiden (una alteración genética), deficiencia de la antitrombina III, deficiencia de la proteína C o la proteína S, mutación del gen de la protrombina, y síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos.

Síntomas de los trastornos de la coagulación con deficiencia de la coagulación: sangre en la orina o las heces; aparición fácil y excesiva de equimosis; fatiga extrema; una lesión hemorrágica; dolor articular causado por hemorragia intraarticular; epistaxis sin causa aparente; dolor de cabeza intenso y persistente; sangrado prolongado por heridas menores o por incisiones quirúrgicas o intervenciones dentales; dolor repentino; hinchazón y calor en las articulaciones o los músculos; alteraciones visuales como visión doble; vómitos persistentes.

Síntomas de los trastornos de la coagulación con hipercoagulación: presencia de un coágulo o trombo en alguna de las venas profundas del cuerpo (trombosis venosa profunda) que ocasiona dolor en una determinada zona del cuerpo; hinchazón de un brazo o una pierna; enrojecimiento o cambio de color; piel caliente; presencia de un coágulo que ha viajado hasta los pulmones (embolia pulmonar), con síntomas de dolor en el pecho, disnea y taquicardia; infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a una edad temprana.⁽⁹⁶⁾

Principales factores de riesgo de tromboembolia venosa: factores clínicos, como edad avanzada, hospitalización por una afección aguda, vuelos prolongados (de más de 4 horas), obesidad, embarazo (incluido el período posparto); factores quirúrgicos, como presencia de un catéter venoso central, cirugía mayor, cirugía ortopédica, traumatismos o fracturas; factores hereditarios, como deficiencia de antitrombina, disfibrinogenemia, mutación del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, mutación 20210A de la protrombina; diversas enfermedades, como síndrome antifosfolípido, insuficiencia cardíaca congestiva, enteropatía inflamatoria, neoplasias malignas, trastornos mieloproliferativos, infarto de miocardio, policitemia vera, antecedentes de tromboembolia venosa, sepsis, accidente cerebrovascular y venas varicosas.⁽⁹⁷⁾

En la tromboembolia pulmonar, en ocasiones se obstruyen los vasos sanguíneos por materiales distintos de los coágulos sanguíneos, como grasa de la médula ósea de un hueso largo fracturado, fragmentos de tumores y burbujas de aire. Los factores que pueden aumentar el riesgo de coágulos, con la consiguiente embolia pulmonar, son algunas afecciones médicas y sus tratamientos, antecedentes personales o familiares de trombosis o embolia pulmonar, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer, intervenciones quirúrgicas, enfermedades renales, inmovilidad prolongada, consumo de tabaco, y sobrepeso. Las personas con cuadros graves de COVID-19 tienen un mayor riesgo de embolia pulmonar.

Factores de riesgo de accidente cerebrovascular: edad avanzada, antecedentes familiares de accidente cerebrovascular o ciertas afecciones cardíacas, diabetes, enfermedades renales, migrañas con hipercolesterolemia, fibrilación auricular, hipertensión arterial o aterosclerosis, consumo de tabaco, consumo excesivo de alcohol, uso de drogas como la cocaína, falta de actividad física u obesidad y apnea del sueño u otros problemas del sueño que alteran la respiración.⁽⁹⁸⁾

La COVID-19 es causada por el nuevo coronavirus SARS CoV 2 y se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada, que puede ocasionar manifestaciones graves como síndrome respiratorio del adulto, sepsis, coagulopatía y la muerte en cierto número de pacientes. Además de los efectos directos del virus y otros factores, la elevación de la angiotensina II vasoconstrictora, la disminución de la angiotensina vasodilatadora y la liberación de citocinas inducida por la sepsis pueden desencadenar una coagulopatía en los pacientes con COVID-19. Se ha notificado una coagulopatía hasta en 50% de los pacientes con manifestaciones graves de COVID-19. El cambio más significativo en los parámetros de coagulación en los pacientes graves con COVID-19 es un aumento del dímero D, y los valores crecientes pueden emplearse como un parámetro pronóstico que apunta a un peor desenlace.⁽⁹⁹⁾

- » **Medicamentos:** Los medicamentos pueden desempeñar un papel importante en la aparición de trombosis; en los últimos años, se ha prestado mayor atención a este tema. Aunque la trombosis inducida por fármacos generalmente causa eventos tromboticos venosos, también se observan eventos arteriales debido a la administración de medicamentos. Algunos medicamentos, como los anticonceptivos orales, pueden favorecer la trombosis al alterar el equilibrio entre los diferentes factores de la coagulación, y muchos otros pueden entorpecer el flujo sanguíneo al aumentar la viscosidad de la sangre, como sucede, por ejemplo, después de la administración de inmunoglobulina intravenosa.⁽¹⁰⁰⁾

Las personas con trastornos hemorrágicos deben evitar los siguientes productos porque pueden causar sangrado: productos que contienen aspirina; medicamentos con múltiples principios activos que contienen aspirina; hierbas medicinales (fitomedicamentos: ginkgo biloba, ajo en grandes cantidades, jengibre fresco, ginseng, tanaceto y *Serenoa repens*). Otros medicamentos también pueden causar sangrado, a saber, aceclofenaco, acenocumarol, citalopram, clopidogrel, dexibuprofeno, diclofenaco, dicumarol, escitalopram, fenprocumol, fluoxetina, fluvoxamina, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, piroxamina, sulindaco, tenoxicam, ticlopidina y warfarina).⁽¹⁰¹⁾

Se ha observado una asociación entre el uso de fármacos antipsicóticos y el riesgo de tromboembolia venosa en una gran grupo de población de atención primaria. El aumento del riesgo fue más notable entre los nuevos usuarios y los que empleaban fármacos antipsicóticos atípicos.⁽¹⁰²⁾

Factores de riesgo de tromboembolia venosa relacionados con los medicamentos: antiestrógenos, antineoplásicos, trombocitopenia inducida por heparina, tratamiento con dosis altas de progestágenos, tratamiento de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales, anillo vaginal anticonceptivo, ranelato de estroncio, talidomida y lenalidomida.

Tromboembolia pulmonar: los estrógenos suplementarios son un factor de riesgo relacionado con los medicamentos. Los estrógenos de los anticonceptivos orales y del tratamiento de reemplazo hormonal pueden incrementar la concentración de los factores de coagulación, en especial si la persona fuma o tiene sobrepeso. Embarazo: el peso del feto al oprimir las venas de la pelvis puede retardar el retorno venoso de las piernas. Es más probable que se formen coágulos cuando la sangre circula lentamente o se acumula dentro de los vasos. Factores de riesgo de un accidente cerebrovascular: en las mujeres, el tratamiento de reemplazo hormonal y los anticonceptivos orales.⁽⁹⁸⁾

- » **Vacunas en general:** No se identificó ninguna vacuna.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.^(6, 22) Se han notificado trastornos de la coagulación entre los eventos considerados graves, y se han vigilado casos presuntos de trastornos de la coagulación entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.⁽²³⁾

LESIÓN CARDÍACA AGUDA

Definición de caso de BC y SPEAC. Pertinente para la COVID-19. Se siguió el formato de definición de caso de Brighton Collaboration para formular una definición de caso de consenso y definir los niveles de certeza diagnóstica. La lesión cardíaca aguda comprende microangiopatía, insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico, miocardiopatía por estrés, arteriopatía coronaria, arritmia, miocarditis y pericarditis.⁽⁶⁾

Categoría: Cardíaco.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia de la COVID-19 y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje. Se sabe que hay una asociación con la plataforma del virus de la vaccinia Modified Vaccinia Virus Ankara.⁽⁶⁾ Sería de mayor prioridad en los entornos y grupos de población donde sean más frecuentes ciertas afecciones concomitantes, como la hipertensión, la hepatitis crónica o la insuficiencia renal crónica.⁽⁵⁾

Miocarditis y pericarditis

Definición de caso de miocarditis y pericarditis de Brighton Collaboration (publicación del proyecto del Proceso de Respuesta ante una Emergencia Pandémica). Versiones: Myocarditis_Version_1.5.0_16. July.2021 y Pericarditis_1.0.0_15. July.2021.⁽¹⁰³⁾

Acerca de los EVADIE:

La miocarditis y la pericarditis son eventos relevantes en la Lista Prioritaria de Eventos Adversos de Interés Especial: COVID-19; a menudo, son consecuencia de infecciones virales comunes y de respuestas posvirales de origen inmunitario. Publicación anticipada del proyecto del Proceso de Respuesta ante una Emergencia Pandémica de Brighton Collaboration.⁽¹⁰³⁾

La **miocarditis** es la inflamación del miocardio, con necrosis de los miocitos cardíacos. Los síntomas varían y pueden incluir fatiga, disnea, edema, palpitaciones y muerte súbita.⁽¹⁰⁴⁾

La **pericarditis** es la inflamación del pericardio de diversas causas, como infección, neoplasia, un proceso autoinmunitario, lesiones o determinados fármacos. Suele ocasionar derrame pericárdico o pericarditis constrictiva.^(14, 105)

Definiciones de caso:

La **miocarditis** es una enfermedad inflamatoria del miocardio causada por diferentes factores desencadenantes, ya sean infecciosos (virales y no virales) y no infecciosos (enfermedades autoinmunitarias, reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, efectos tóxicos de los medicamentos y de otras sustancias, etc.).⁽¹⁴⁾ El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los signos electrocardiográficos anormales, los biomarcadores cardíacos y las imágenes cardíacas, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular. El diagnóstico clínico de miocarditis se confirma mediante biopsia endomiocárdica.⁽¹⁰³⁾ ([Definición de caso completa de miocarditis](#))

La **pericarditis** es la inflamación del pericardio por diversas causas, como infección, neoplasia, un proceso autoinmunitario, lesiones o determinados fármacos. El diagnóstico de pericarditis aguda es un diagnóstico clínico, que se basa en un interrogatorio detallado y en la presencia de los signos y síntomas clásicos, como dolor torácico, frote o roce pericárdico (este es patognomónico de la pericarditis, pero a menudo no está presente) y cambios electrocardiográficos característicos. La pericarditis suele provocar derrame pericárdico o pericarditis constrictiva. Otros términos empleados o sinónimos son inflamación del pericardio e inflamación pericárdica.^(103, 105) ([Definición de caso completa de pericarditis](#))

Antecedentes: Según los estudios de las bases de datos de cinco países (Alemania, Dinamarca, España, Italia y Reino Unido), las tasas de incidencia de los EVADIE fueron bastante estables en el transcurso del tiempo en cada una de las fuentes analizadas. Las tasas notificadas por la Agencia Regional de Salud de la Toscana (ARS, por su sigla en italiano) fueron altas; la más alta fue de 63,64 por 100 000 personas por año, y aumentaron con la edad.⁽¹⁴⁾

Otros datos muestran las tasas históricas agrupadas de EVADIE a partir de las bases de datos de expedientes clínicos electrónicos de ocho países (Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido) (cuadro 6).⁽¹⁵⁾

Cuadro 6. Tasa de incidencia por 100 000 personas por año (intervalo de predicción de 95%), datos de Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido⁽¹⁵⁾

Miocarditis o pericarditis																	
País	Sexo	Tasa de incidencia (TI) por 100.000 personas por año (intervalo de predicción de 95%)															
		1 - 5 años		6 - 17 años		18 - 34 años		35 - 54 años		55 - 64 años		65 - 74 años		75 - 84 años		≥ 85 años	
		n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI
Alemania, Australia, España, Estados Unidos, Francia, Japón, Países Bajos y Reino Unido	Femenino	6	1-25	7	2-21	16	8-32	22	9-53	31	13-72	35	12-97	39	11-138	34	8-143
	Masculino	7	1-32	11	5-24	37	16-88	37	16-87	45	20-102	49	17-139	54	15-193	41	9-193

Factores de riesgo de miocarditis y pericarditis:

» Enfermedades y otros factores:

La **miocarditis** es una enfermedad inflamatoria del miocardio causada por diferentes factores desencadenantes, ya sean infecciosos (virales y no virales) o no infecciosos (enfermedades autoinmunitarias, reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, efectos tóxicos de los medicamentos y de otras sustancias, etc.). Puede ser secundaria a diversas afecciones y trastornos sistémicos, como la sarcoidosis, pero a menudo se desconoce la causa. La miocarditis puede tener causas infecciosas o no infecciosas. Muchos casos son idiopáticos, es decir, no se conoce la causa. Entre las causas virales están el parvovirus B19, el herpesvirus humano 6, el virus de la gripe y el virus de Cocksackie B. El virus SARS CoV 2 a veces produce miocarditis. En los países en desarrollo, las causas más frecuentes de la miocarditis infecciosa son la fiebre reumática, la enfermedad de Chagas y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Entre las causas no infecciosas están algunas sustancias tóxicas para el corazón, como el alcohol y la cocaína, determinados medicamentos y ciertos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios.⁽¹⁰⁴⁾

Pericarditis: Las causas de la pericarditis aguda son: infección (viral, bacteriana, parasitaria o fúngica y, en las personas con sida, tuberculosis o aspergilosis), infarto de miocardio, cirugía cardíaca (síndrome pospericardiotomía), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, insuficiencia renal, lesión torácica, cáncer (leucemia, cáncer de mama o cáncer de pulmón y, en las personas con sida, sarcoma de Kaposi), fiebre reumática y radioterapia. En algunos casos se desconoce la causa (pericarditis idiopática o inespecífica). Diversas infecciones pueden ocasionar pericarditis en las personas con sida, entre ellas la tuberculosis y la aspergilosis. La pericarditis tuberculosa representa menos de 5% de los casos de pericarditis aguda en Estados Unidos, pero constituye la mayoría de los casos en algunas zonas de África e India. Después de un infarto de miocardio, se presenta pericarditis aguda en el primero o segundo días en 10 a 15% de las personas, y pericarditis subaguda al cabo de 10 días a 2 meses en 1 a 3%. La pericarditis subaguda se debe a las mismas causas que la pericarditis aguda.⁽¹⁰⁴⁾

» **Medicamentos:** La miocarditis inducida por medicamentos se conoce como miocarditis por hipersensibilidad, y se debe a ciertos fármacos, como la clozapina, la penicilina y algunos diuréticos. Causas de pericarditis por medicamentos: warfarina y heparina (anticoagulantes), penicilina, procainamida (un antiarrítmico) y fenitoína (un anticonvulsivo).⁽¹⁰⁴⁾

» **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Los informes de miocarditis y pericarditis como un evento adverso posterior a la administración de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 pusieron de manifiesto la necesidad de comprender mejor una posible asociación de los casos de miocarditis o pericarditis observados después de la administración de las vacunas contra la COVID-19.⁽¹⁰³⁾ En un estudio realizado en Israel para evaluar el perfil de seguridad de la vacuna BNT162b2, se comparó la incidencia de un amplio conjunto de posibles eventos adversos a corto y medio plazo en las personas vacunadas con la incidencia en personas no vacunadas equiparables. Se descubrió un riesgo elevado de miocarditis (cociente de riesgos instantáneos, 3,24, IC de 95% [1,55, 12,44]; diferencia de riesgos, 2,7 eventos por 100 000 personas, IC de 95% [1,0, 4,6]) y un exceso de riesgo de miocarditis (1-5 eventos por 100 000 personas).⁽¹⁰⁵⁾

MICROANGIOPATÍA

Acerca del EVADIE: Según el análisis de la SPEAC sobre la COVID-19 de mayo del 2020, la microangiopatía es un EVADIE pertinente en relación con la COVID-19.

Definición de caso: Cada vez se diagnostica con mayor frecuencia la microangiopatía cerebral, también denominada enfermedad cerebral de pequeños vasos. Esto puede deberse en gran medida a la mejora en las técnicas de imagenología y al envejecimiento, así como a los cambios en la alimentación y los hábitos que incrementan los factores de riesgo vascular. Sin embargo, aún no están claras las razones exactas. La microangiopatía cerebral se refiere a los cambios histopatológicos en los pequeños vasos cerebrales, que comprenden las arterias pequeñas, las arteriolas, los capilares y las venas pequeñas. Se ha relacionado con lesiones de la materia blanca, infartos lacunares y, más recientemente, microhemorragias. Tiene diversas manifestaciones clínicas, como alteraciones de la marcha, trastornos urinarios, depresión y deterioro cognitivo.⁽¹⁰⁶⁾ [\(Definición de caso completa de microangiopatía\)](#)

Antecedentes: La rápida propagación mundial de la COVID-19 ha hecho necesario contar con tasas de incidencia de los precursores de los EVADIE que puedan utilizarse para vigilar la relación riesgo-beneficio de las vacunas contra la COVID-19. La comparación de las tasas de incidencia entre base de datos (2017-2020) realizada por el grupo de ACCESS apunta a una variación de los intervalos para la microangiopatía entre 11 fuentes de datos.⁽¹⁵⁾

Factores de riesgo de microangiopatía:

- » **Enfermedades y otros factores:** Los expertos sospechan que las causas de la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales son las mismas que para la enfermedad de los vasos de mayor calibre del corazón, a saber, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la obesidad y la diabetes. La microangiopatía es más frecuente en las mujeres. Los factores de riesgo son el consumo de tabaco, los niveles elevados de colesterol, la hipertensión arterial, la obesidad (índice de masa corporal de 30 o más), la alimentación poco saludable, el sedentarismo, la resistencia a la insulina, la deficiencia de estrógenos y el síndrome de ovario poliquístico en las mujeres, la edad (por encima de los 45 años en los hombres y de los 55 años en las mujeres) y la inflamación crónica. No está claro por qué los mismos factores de riesgo, como la obesidad o el sedentarismo, contribuyen a que algunas personas presenten microangiopatía en lugar de afección de las arterias coronarias de mayor calibre.⁽¹⁰⁷⁾

La microangiopatía es una secuela de diversas afecciones causadas por la hiperactivación de los mecanismos de defensa inmunitaria del huésped. Los pacientes que presentan sepsis o choque séptico secundarios a una infección bacteriana o viral (por ejemplo, la infección por el virus del dengue), o determinados procesos autoinmunitarios, pueden sufrir respuestas hiperinmunitarias que revisten consecuencias graves. Se está acrecentando rápidamente la información que demuestra el papel de la

angiopatía microvascular en la COVID-19. A partir de los conocimientos actuales, resulta evidente que la angiopatía microvascular secundaria a la COVID-19 puede ocasionar una multitud de trastornos tisulares y complicaciones clínicas. Hacen falta más investigaciones para comprender mejor las complicaciones angiopáticas microvasculares relacionadas con la COVID-19.⁽¹⁰⁸⁾

- » **Medicamentos:** No se han reconocido medicamentos que se relacionen con las causas de la microangiopatía.
- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Según el análisis de la SPEAC sobre la COVID-19 de mayo del 2020, la insuficiencia cardíaca es un EVADIE pertinente en relación con la COVID-19.

Acerca del EVADIE: La insuficiencia cardíaca es un importante problema de salud pública en todo el mundo. En efecto, los nuevos datos señalan que la incidencia de insuficiencia cardíaca entre los adultos jóvenes ha aumentado en los últimos años.⁽¹⁰⁹⁾

Definición de caso: Los síntomas comunes de la insuficiencia cardíaca son disnea durante las actividades diarias o al estar en decúbito, aumento de peso con edema de las extremidades inferiores y el abdomen y sensación general de fatiga o debilidad.⁽¹¹⁰⁾ ([Definición de caso completa de insuficiencia cardíaca](#))

Antecedentes: En todas las bases de datos participantes en el estudio se observó una tendencia creciente de la insuficiencia cardíaca, con un claro aumento de las tasas con la edad. Las tasas de incidencia en los países europeos y en Estados Unidos varían ampliamente, de 1 a 9 casos por 1000 personas por año, y dependen en gran medida de los grupos de población estudiados y los criterios de diagnóstico empleados. En los países desarrollados, las tasas de incidencia se estabilizaron entre 1970 y 1990 y ahora están descendiendo. En Canadá, la tasa observada fue de 306 por 100 000 personas por año. En un estudio reciente, realizado con datos procedentes de la base de datos de reclamaciones de seguros en Alemania, se descubrió una tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca de 655 por 100 000 personas por año. En un estudio realizado en Estados Unidos se demostró una incidencia más alta en las personas mayores.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de insuficiencia cardíaca:

- » **Enfermedades y otros factores:** Varios factores cardíacos y sistémicos pueden afectar el funcionamiento cardíaco y causar insuficiencia cardíaca o empeorarla. Los factores causales de la insuficiencia cardíaca son las enfermedades miocárdicas (cambios patológicos en el miocardio), las enfermedades cardíacas estructurales (enfermedades valvulares, cardiopatías congénitas), las arritmias, los trastornos de la conducción y las afecciones hemodinámicas. La causa subyacente determina si la insuficiencia cardíaca es transitoria o se vuelve crónica. Así, la insuficiencia cardíaca secundaria al infarto de miocardio es crónica, mientras que la insuficiencia cardíaca debida a la taquicardia (por ejemplo, por fibrilación auricular) se resuelve al restaurarse el ritmo sinusal.⁽¹⁰⁹⁾ Otras causas son las enfermedades que afectan a las válvulas cardíacas (degenerativas o inflamatorias, como la valvulopatía reumática); el alcoholismo; y afecciones congénitas, genéticas, autoinmunitarias, inflamatorias (como la miocardiopatía del

periparto), tóxicas (uso de antineoplásicos, anorexígenos y simpaticomiméticos) e infecciosas (por lo general, virales o por parásitos como *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas).^(111, 112)

- » **Medicamentos:** No se han reconocido medicamentos que se relacionen con las causas de la insuficiencia cardíaca.
- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

MIOCARDIOPATÍA POR ESTRÉS

Según el análisis de la SPEAC sobre la COVID-19 de mayo del 2020, la miocardiopatía por estrés es un EVADIE pertinente en relación con la COVID-19.

Acerca del EVADIE: La miocardiopatía por estrés (discinesia apical transitoria o síndrome de takotsubo) es una afección causada por un estrés emocional o un esfuerzo físico intensos, los cuales ocasionan una disfunción cardíaca rápida y grave pero reversible. Semeja un infarto de miocardio, con cambios en el electrocardiograma y el ecocardiograma, pero sin arteriopatía coronaria obstructiva.⁽¹¹³⁾

Definición de caso: El diagnóstico de la miocardiopatía por estrés es difícil, debido a que su cuadro clínico puede parecerse mucho al del infarto agudo de miocardio en cuanto a las alteraciones electrocardiográficas y de los biomarcadores.⁽¹¹⁴⁾ ([Definición de caso completa de miocardiopatía por estrés](#))

Antecedentes: Se encuentran pocos datos publicados sobre su incidencia (es una enfermedad reconocida recientemente). Hay informes sobre un aumento considerable en la incidencia del síndrome de takotsubo o miocardiopatía de takotsubo del 2006 al 2012, que casi se multiplicó por 20 en el período de estudio. En otro estudio se demuestra que las tasas de hospitalización debidas a miocardiopatía por estrés van en aumento, con una incidencia del síndrome de takotsubo primario que pasó de 2,3 hospitalizaciones por 100 000 personas por año en el 2007 a 7,1 en el 2012. También hay informes sobre un aumento en la miocardiopatía por estrés durante la pandemia de COVID-19.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de miocardiopatía por estrés:

- » **Enfermedades y otros factores:** La miocardiopatía por estrés es una afección en la que el estrés físico o emocional intenso puede causar debilidad repentina y grave del músculo cardíaco. La imagen de la disfunción del ventrículo izquierdo se describió por primera vez en Japón y se conoce como “miocardiopatía de takotsubo” por la tinaja tradicional japonesa de cuello estrecho y base ancha que se usa para pescar pulpos, llamada takotsubo. La miocardiopatía de takotsubo, conocida como miocardiopatía por estrés, síndrome de dilatación apical o “síndrome del corazón roto”, cada vez se reconoce más en otros países. También se ha usado el término “dilatación apical transitoria del ventrículo izquierdo” para describir una disfunción contráctil similar en pacientes sometidos a estrés físico o emocional. La miocardiopatía por estrés puede presentarse después de sufrir diversos factores emocionales estresantes, como tristeza, miedo, ira extrema o sorpresa. Por su parte, varios factores de sobrecarga o agresión física, como los accidentes cerebrovasculares, las convulsiones o el asma aguda, pueden desencadenar la enfermedad. Los signos comunes de este síndrome son dolor precordial, elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales, elevación ligera de los niveles de enzimas y biomarcadores cardíacos y disfunción apical sistólica del ventrículo izquierdo transitoria en ausencia de

alteración coronaria epicárdica obstructiva. Según la literatura médica publicada hasta la fecha, las más afectadas son las mujeres, en especial las de mediana edad o mayores. La mayoría de las pacientes son mujeres posmenopáusicas, aunque también puede afectar a otras mujeres y a los hombres jóvenes.⁽¹¹³⁾

- » **Medicamentos:** No se han reconocido medicamentos que se relacionen con las causas de la miocardiopatía por estrés.
- » **Vacunas en general:** En relación con la vacunación, puede haber una reacción o respuesta de ansiedad desencadenada por el estrés debido a la vacunación. Esto puede incluir síncope vasovagal, reacciones de hiperventilación o reacciones derivadas de trastornos psiquiátricos. Las respuestas al estrés desencadenadas por la vacunación pueden presentarse antes de la vacunación misma, en previsión del procedimiento, y generalmente son inmediatas, pasajeras y de resolución espontánea. Después de la inmunización, precedida o no por estrés perivacunal, puede haber signos y síntomas que tarden desde unas cuantas horas hasta varios días en aparecer.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

ARTERIOPATÍA CORONARIA

Según el análisis de la SPEAC sobre la COVID-19 de mayo del 2020, la arteriopatía coronaria es un EVADIE pertinente en relación con la COVID-19.

Acerca del EVADIE: La arteriopatía coronaria (cardiopatía coronaria) se debe a la acumulación de placa de ateroma en la pared de las arterias que suministran sangre al corazón, llamadas arterias coronarias, al igual que a otras partes del cuerpo. La placa de ateroma se forma por depósitos de colesterol y otras sustancias en la pared arterial. Con el tiempo, esto reduce el diámetro interno de las arterias, un proceso llamado aterosclerosis, lo que puede obstruir parcial o completamente el flujo sanguíneo.⁽¹¹⁵⁾

Definición de caso: La angina de pecho (dolor y molestia precordial) es el síntoma más común de la arteriopatía coronaria, que puede presentarse cuando se acumula demasiada placa dentro de las arterias, lo que estrecha su diámetro. El estrechamiento arterial ocasiona dolor precordial porque disminuye el flujo sanguíneo al músculo cardíaco y al resto del cuerpo. Una manifestación principal de la arteriopatía coronaria (cardiopatía coronaria) es el infarto de miocardio, con síntomas de dolor o molestia en el pecho (angina de pecho), los brazos o los hombros, debilidad, mareo, náusea o sudor frío y disnea. Con el tiempo, la cardiopatía coronaria puede debilitar el músculo cardíaco, lo que ocasiona insuficiencia cardíaca, una afección grave en la que el corazón no bombea la sangre como es necesario.⁽¹¹⁵⁾ ([Definición de caso completa de arteriopatía coronaria](#))

Antecedentes: Los estudios de bases de datos mostraron tasas de incidencia que difirieron según la procedencia del diagnóstico, desde 95,33 por 100 000 personas por año (expedientes de atención primaria) hasta 322,04 por 100 000 personas por año (diagnósticos de alta). En todas las bases de datos se observó un claro incremento de las tasas con la edad. En un artículo publicado recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología se menciona una tasa de incidencia de arteriopatía coronaria de 176,3 por 100 000 personas por año (IC de 95% [150, 238]).⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de arteriopatía coronaria:

- » **Enfermedades y otros factores:** Por lo general, la arteriopatía coronaria se debe a la aterosclerosis de las arterias coronarias:

- » El depósito subendotelial de placa ateroma en las arterias coronarias grandes y medianas produce aterosclerosis. Con menos frecuencia, la arteriopatía coronaria es secundaria a un espasmo de las arterias coronarias.
- » La disfunción del endotelio vascular puede favorecer la aterosclerosis y contribuir al espasmo de las arterias coronarias. Cabe destacar que cada vez se reconoce más la disfunción endotelial como causa de angina en ausencia de estenosis o espasmo de las arterias coronarias epicárdicas.

Entre las causas poco frecuentes están otros trastornos de las arterias coronarias, como la embolia, la disección, los aneurismas (por ejemplo, en la enfermedad de Kawasaki) y la vasculitis (por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico y la sífilis). Los factores de riesgo de arteriopatía coronaria son los mismos que los de la aterosclerosis, a saber, concentraciones sanguíneas altas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (véase Dislipidemia), concentraciones sanguíneas bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, diabetes mellitus (particularmente de tipo 2), consumo de tabaco, obesidad, inactividad física y concentraciones sanguíneas altas de apoproteína B y de proteína C reactiva.⁽¹¹⁶⁾

- » **Medicamentos:** No se han reconocido medicamentos que se relacionen con las causas de la arteriopatía coronaria.
- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La arteriopatía coronaria ha estado bajo vigilancia entre los eventos considerados graves.

ARRITMIA

Según el análisis de la SPEAC sobre la COVID-19 de mayo del 2020, la arritmia es un EVADIE pertinente en relación con la COVID-19.

Acerca del EVADIE: Una arritmia cardíaca es una alteración o trastorno de la activación o el latido normales del miocardio.⁽¹¹⁷⁾

Definición de caso: Para diagnosticar la arritmia cardíaca, generalmente se realiza un interrogatorio sobre los antecedentes y los síntomas del paciente, seguido de una exploración física. Se pueden hacer pruebas (como electrocardiograma o ecocardiograma) para confirmar que el ritmo cardíaco es irregular y buscar afecciones que puedan causar arritmias, como cardiopatías o enfermedades de la tiroides. Cuando los síntomas son muy ocasionales, se puede implantar un dispositivo bajo la piel del pecho para registrar continuamente la actividad eléctrica del corazón y detectar los ritmos cardíacos irregulares. Si no se confirma la arritmia durante estas pruebas, se pueden hacer otras pruebas para desencadenar la arritmia, como pruebas de esfuerzo o de basculación y pruebas electrofisiológicas y de cartografía de la actividad eléctrica. A veces pueden usarse electrodos para hacer que el corazón lata con ciertas frecuencias que pueden desencadenar o corregir la arritmia, lo que ayuda a determinar la ubicación de esta última, sus posibles causas y las mejores opciones de tratamiento. Este último estudio también permite determinar si una persona con ciertas afecciones corre el riesgo de presentar arritmias cardíacas.⁽¹¹⁷⁾ ([Definición de caso completa de arritmia](#))

Antecedentes: A partir de los artículos publicados, las tasas de incidencia de arritmia varían desde 208 por 100 000 personas por año en Dinamarca hasta 780 por 100 000 personas por año en Reino Unido. Las tasas

generales en los hombres fueron de 242 por 100 000 para los menores de 55 años, de 739 por 100 000 para los de 55 a 64 años y de 1370 por 100 000 para los mayores de 65 años. Las tasas correspondientes para las mujeres de esos grupos etarios fueron de 117, 342 y 729, respectivamente.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de arritmia:

- » **Enfermedades y otros factores:** Normalmente, el corazón late de manera regular y coordinada porque los impulsos eléctricos generados y propagados por los miocitos, que tienen propiedades eléctricas peculiares, desencadenan una secuencia de contracciones miocárdicas organizadas. Las arritmias y los trastornos de la conducción se deben a alteraciones en la generación o en la conducción de dichos impulsos eléctricos (o en ambas). Cualquier trastorno cardíaco, incluidas las anomalías congénitas de la estructura (como la comunicación auriculoventricular) o de la función (como las canalopatías iónicas hereditarias), puede alterar el ritmo. Entre los factores sistémicos que pueden causar o contribuir a una alteración del ritmo están las alteraciones electrolíticas (en particular las concentraciones bajas de potasio o magnesio), la hipoxia, los desequilibrios hormonales (como el hipotiroidismo y el hipertiroidismo) y el consumo de drogas y otras sustancias (como el alcohol y la cafeína).⁽¹¹⁸⁾
- » **Medicamentos:** Hay varios tipos de medicamentos, como los antidepresivos tricíclicos, los antiinflamatorios, los anticonceptivos, los antipsicóticos, los antineoplásicos y la levodopa que, si bien no se emplean para las enfermedades cardíacas, tienen efectos sobre el corazón y, a la larga, pueden ocasionar trastornos cardíacos como la arritmia.⁽¹¹⁸⁾
- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

LESIÓN RENAL AGUDA

La SPEAC catalogó el evento como prioritario el 25 de mayo del 2020. Pertinente para la COVID-19.

Categoría: Renal.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia de la COVID-19 y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾ Sería de mayor prioridad en los entornos y grupos de población donde sean más frecuentes ciertas afecciones concomitantes, como la hipertensión, la hepatitis crónica o la insuficiencia renal crónica.⁽⁵⁾

Acerca del EVADIE: “La lesión renal aguda (LRA) no es una entidad clínica única. Se trata de un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por una disminución repentina de la velocidad de filtración glomerular (VFG), seguida de un aumento de la concentración de creatinina sérica u oliguria. Se produce en el marco de una enfermedad aguda o crónica”.⁽¹¹⁹⁾

Definición de caso: Para la lesión renal aguda catalogada como EVADIE previamente, se recomienda usar los criterios internacionales definidos por consenso por el grupo de expertos de la iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, por su sigla en inglés) en el 2012, en lugar de formular una nueva definición de caso de Brighton Collaboration.⁽¹²⁰⁾

“Según los autores que contribuyeron al proyecto ACCESS, la lesión renal aguda se define como una disminución brusca (en cuestión de horas) de la función renal, que abarca tanto la lesión en sí (daño estructural) como el

deterioro (pérdida de la función). Es un síndrome que rara vez tiene una fisiopatología única y clara”. Puede haber otros signos y síntomas a consecuencia de las complicaciones importantes de la lesión renal aguda: agotamiento o sobrecarga de volumen (edema o retención de líquido en los pulmones, los tobillos o el abdomen); disnea; hipertensión arterial; deshidratación que provoca mareos o aturdimiento; choque hipovolémico, pérdida de peso, hipotensión ortostática y taquicardia postural; trastornos electrolíticos, como hiperpotasiemia, acidosis metabólica, hiponatremia o hipernatremia, hipocalcemia o hipercalcemia, hiperfosfatemia o hipermagnesemia (con presencia de arritmias cardíacas, fatiga, letargo, convulsiones, náusea, vómito, diarrea o estreñimiento, cólicos abdominales, confusión, cefalea, calambres musculares, debilidad muscular, adormecimiento y hormigueo); y complicaciones urémicas, como encefalopatía, pericarditis, pleuritis y hemorragias por disfunción plaquetaria.⁽¹¹⁹⁾ ([Definición de caso completa de lesión renal aguda](#))

Antecedentes: La tasa de derivación de los pacientes hospitalizados es de 4,8%, y se puede obtener a partir del metanálisis mundial de la lesión renal aguda.⁽¹⁴⁾

| Factores de riesgo de lesión renal aguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** Las principales causas de lesión renal aguda se dividen en prerrenales (reducción del volumen del líquido extracelular, reducción del gasto cardíaco, baja resistencia vascular sistémica, vasoconstricción de las arteriolas aferentes y del glomérulo, disminución del tono de las arteriolas eferentes), renales (lesión tubular aguda, glomerulonefritis aguda, nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía vascular aguda, enfermedades infiltrantes) y posrenales (precipitación tubular, obstrucción ureteral o vesical).⁽¹²¹⁾

La lesión renal aguda por lo común es una complicación de alguna otra enfermedad grave; suele observarse en personas mayores con otras afecciones que también afectan los riñones. La mayoría de los casos de lesión renal aguda se deben a la reducción del flujo sanguíneo a los riñones, por lo común en personas que ya presentan una afección por alguna de las siguientes causas: hipovolemia a consecuencia de una hemorragia, vómitos o diarrea profusos o deshidratación grave; disminución del gasto cardíaco como resultado de insuficiencia cardíaca; insuficiencia hepática o sepsis; alteraciones de los vasos sanguíneos, como inflamación u obstrucción de los vasos sanguíneos dentro de los riñones (una afección rara llamada vasculitis) o glomerulonefritis (que puede ser secundaria a una reacción a ciertos medicamentos, infecciones o el medio de contraste líquido utilizado para algunos tipos de radiografías), o también puede ser el resultado de una obstrucción que afecta el drenaje de los riñones (hiperplasia prostática, cálculos renales o tumores del aparato genital femenino, como los de ovario o de vejiga).⁽¹²²⁾

La lesión renal aguda es prevalente en los pacientes con cuadros graves de COVID-19. La afectación renal conlleva resultados desfavorables. En la lesión renal relacionada con la COVID-19 posiblemente intervengan varios mecanismos, como la invasión directa del parénquima renal por el SARS CoV 2, el desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la microtrombosis, pero también la lesión renal secundaria a la inestabilidad hemodinámica, a las citocinas inflamatorias y a las consecuencias de los tratamientos que se utilizan en las unidades de cuidados intensivos (por ejemplo, fármacos nefrotóxicos y ventilación mecánica).⁽¹²³⁾

- » **Medicamentos:** Fármacos y otras sustancias que pueden ocasionar lesión renal aguda: aminoglucósidos, anfotericina B, estreptoizotocina, etilenglicol, foscarnet, hemoglobina (en la hemoglobinuria), ifosfamida, medios de contraste radiopacos, metales pesados, metotrexato, mioglobina (en la mioglobinuria). En cuanto a las causas prerrenales: aciclovir, ácido úrico (por lisis tumoral), indinavir, metotrexato, mioglobina, oxalato de calcio (debido a la ingestión de etilenglicol o al exceso de vitamina C), proteína del mieloma, sulfonamidas, triamtereno.⁽¹²⁰⁾ Antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, o antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA o los diuréticos. Los diuréticos suelen tener un efecto beneficioso para los riñones, pero pueden ser menos útiles cuando la persona está

deshidratada o tiene alguna enfermedad grave y se le administran aminoglucósidos, un tipo de antibióticos que por lo general se emplean en el entorno hospitalario. Esto solo causa problemas si la persona está deshidratada o enferma.⁽¹²²⁾

- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

ANOSMIA Y AGEUSIA

La SPEAC catalogó el evento como prioritario el 25 de mayo del 2020. Pertinente para la COVID-19.

Categoría: Neurológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia de la COVID-19 y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾ Estos eventos son tan comunes con las infecciones agudas por SARS CoV 2 que se han propuesto para la detección de la COVID-19. Se recomienda dar una prioridad relativamente alta a informar sobre estas afecciones y a determinar sus tasas de base, ya que también se sabe que se presentan con otras infecciones respiratorias virales como la gripe. Lo anterior será especialmente prioritario en los entornos donde haya una propagación comunitaria sostenida de la COVID-19.⁽⁵⁾

Acerca del EVADIE: “La ageusia es la pérdida de las funciones gustativas de la lengua, y la anosmia es la pérdida de la capacidad para detectar uno o más olores”.⁽¹²⁴⁾

Definición de caso: Los autores que contribuyeron al proyecto ACCESS definen la anosmia y la ageusia de la siguiente manera:

Anosmia: ausencia de la función olfatoria. Las causas de la anosmia pueden ser de dos tipos, conductiva o traumática Y neurosensorial.

Ageusia: ausencia de la función gustativa. Sistema de clasificación para evaluar si el paciente presenta ageusia o disgeusia: una escala que va de 0, que corresponde a la pérdida total del gusto (ageusia), a 4, que corresponde a la integridad del sentido del gusto.^(12 124 4) ([Definición de caso completa de anosmia y ageusia](#))

Antecedentes: Las tasas de incidencia observadas en las distintas bases de datos variaron de 0,05 por 100 000 personas por año (IC de 95% [0,01, 0,35]) y hasta 28,82 por 100 000 personas por año (IC de 95% [27,41, 30,30]) en el 2017. Se observaron tasas significativamente más altas en todas las bases de datos en el 2020, que aumentan con la edad pero disminuyen en el grupo de mayor edad.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de anosmia y ageusia:

» Enfermedades y otros factores:

La **ageusia** puede deberse a lesiones del nervio que transmite la sensación del gusto, carencias alimentarias, afecciones sistémicas como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, enfermedad de Crohn, lesiones del nervio craneal (neuritis por herpes zóster, meningioma o neurinoma), lesiones neoplásicas que afectan la base del cráneo, lesiones yatrógenas, neuralgia y polineuropatías, radioterapia para el cáncer en cualquier región de la cabeza y el cuello, deficiencia de zinc, lesiones locales e inflamación en las estructuras circundantes a

consecuencia de quemaduras, laceraciones, intervenciones quirúrgicas y anestesia local. La función gustativa también puede verse afectada por los medicamentos locales contra la placa dental que se excretan en la saliva, por algunas infecciones (dentoalveolares, periodontales y de los tejidos blandos), afecciones vesiculares o ampollas, prótesis removibles completas y parciales, restauraciones dentales metálicas y disfunción de las glándulas salivales. Además, el envejecimiento o algunos factores asociados con él también pueden aumentar la susceptibilidad a la disfunción del sistema gustativo.⁽¹²⁵⁾

La **anosmia** (pérdida del sentido del olfato) es una manifestación frecuente no motora de la enfermedad de Parkinson. La **ageusia** (pérdida del sentido del gusto) es otra manifestación no motora de la enfermedad de Parkinson que no suele reconocerse. La vía olfatoria se ve afectada desde las etapas incipientes de la enfermedad de Parkinson, como lo indica la aparición frecuente de hiposmia o anosmia años o décadas antes de los síntomas motores, así como los estudios de autopsias que muestran la forma patológica de la sinucleína α en la vía olfatoria y el núcleo olfatorio anterior ya desde las primeras etapas de la enfermedad.⁽¹²⁵⁾ Otras causas de anosmia son la rinitis alérgica, los pólipos nasales, la rinitis atrófica, la sinusitis crónica, algunas infecciones virales de las vías respiratorias superiores, la enfermedad por el coronavirus del 2019, toxinas, tumores (una causa rara), la enfermedad de Alzheimer, los trastornos neurológicos degenerativos, los traumatismos craneales y las operaciones, infecciones o tumores intracraneales.⁽¹²⁶⁾

» **Medicamentos:**

Anosmia: Numerosos medicamentos que se prescriben con frecuencia, como los antihipertensivos y los antihiperlipidémicos, se asocian con alteraciones del olfato: inhibidores de la ECA, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, anfetaminas, enalapril, estrógenos, nafazolina, fenotiazinas y reserpina, lo mismo que el uso prolongado de descongestionantes nasales. Por lo general, hay antecedentes claros de exposición.⁽¹²⁷⁾

Ageusia: Se ha señalado que ciertos medicamentos producen ageusia entre sus efectos secundarios, a saber, antibióticos (ampicilina, macrólidos, metronidazol, quinolonas, tetraciclina), antineoplásicos, medicamentos neurológicos (antiparkinsonianos, estimulantes del sistema nervioso central, antimigrañosos), medicamentos cardiovasculares (antihipertensivos, diuréticos, estatinas, antiarrítmicos), antipsicóticos, tranquilizantes, antidepresivos tricíclicos, medicamentos para la tiroides, antihistamínicos, broncodilatadores, antifúngicos y antivirales.⁽¹²⁵⁾

» **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.

» **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

SEUDOSABAÑONES

La SPEAC catalogó el evento como prioritario el 25 de mayo del 2020. Pertinente para la COVID-19.

Categoría: Dermatológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾

Acerca del EVADIE: “Los sabañones son la inflamación dolorosa de los pequeños vasos sanguíneos de la piel, que se produce en respuesta a la exposición repetida al aire frío pero no helado. Los sabañones, también conocidos como eritema pernio, pueden ocasionar prurito, placas rojas, inflamación y ampollas en las manos y los pies”.⁽¹²⁸⁾

Definición de caso: Los autores que contribuyeron al proyecto ACCESS destacan que aún no hay una definición clínica ni directrices internacionales relativas a los sabañones y los seudosabañones. En cuanto a los seudosabañones, el grupo describe que, durante la reciente pandemia de COVID-19, se presentaron pacientes con pocos o ningún síntoma pero con el evento adverso localizado en los dedos de los pies y las manos. Estos pacientes no tenían ninguna afección autoinmune subyacente (como el lupus eritematoso), fenómeno de Raynaud ni episodios anteriores de sabañones idiopáticos. El cuadro afectó principalmente a los niños y los adultos jóvenes, y las lesiones se presentaron en fase avanzada de la (presunta) COVID-19.⁽¹²⁹⁾ ([Definición de caso completa de seudosabañones](#))

Antecedentes: Se observaron tasas de incidencia variables para los seudosabañones. Las tasas anuales mostraron diferencias considerables para cada uno de los años de la fuente de datos FISABIO, ya que variaron de 37,05 por 100 000 personas por año (IC de 95% [35,42, 38,75]) en el 2020 a 64,05 por 100 000 personas por año (IC de 95% [62,93, 66,24]) en el 2017. Las tasas solo fueron muy bajas en las fuentes de datos hospitalarios.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de seudosabañones:

- » **Enfermedades y otros factores:** Los sabañones se describen como la inflamación dolorosa de los pequeños vasos sanguíneos de la piel, que se produce en respuesta a la exposición repetida al aire frío pero no helado. Los sabañones, también conocidos como eritema pernio, pueden ocasionar prurito, placas rojas, inflamación y ampollas en las manos y los pies. Por lo general, desaparecen al cabo de 1 a 3 semanas, especialmente si el tiempo se vuelve menos frío. Las personas afectadas pueden mostrar recurrencias estacionales durante años. Los factores que pueden aumentar el riesgo de sabañones incluyen la ropa ajustada o que deja la piel expuesta al frío, el sexo (las mujeres son más propensas que los hombres), la delgadez excesiva, el medioambiente y la estación. Las personas con mala circulación tienden a ser más sensibles a los cambios de temperatura, lo que las vuelve más susceptibles a los sabañones. También se menciona la enfermedad de Raynaud.⁽¹²⁸⁾

Algunas personas tienen más riesgo de padecer sabañones, como las personas con mala circulación, antecedentes familiares de sabañones, exposición habitual al frío, las que viven expuestas a la humedad o al viento, con una dieta deficiente o bajo peso corporal, con lupus (una afección crónica que causa inflamación de ciertos tejidos) o con el fenómeno de Raynaud (una afección frecuente que afecta el suministro de sangre a ciertas partes del cuerpo, generalmente los dedos de las manos y los pies). Las personas que fuman tienen un mayor riesgo de sabañones, ya que la nicotina contrae los vasos sanguíneos. Los sabañones también pueden presentarse en las zonas de los pies sometidas a la presión, como un juanete o un dedo del pie oprimido por unos zapatos apretados.⁽¹³⁰⁾

Los sabañones de la COVID-19 son una manifestación cutánea bien documentada de la infección por el SARS CoV 2. A falta de exposición al frío o a la humedad, debe considerarse la COVID-19 como una causa del resfriado agudo. No se conoce claramente el momento de aparición de los sabañones de la COVID-19 en relación con la viremia por el SARS CoV 2. Por tal razón, los pacientes con presuntos sabañones por COVID-19 deben seguir las indicaciones de salud pública en materia de pruebas de COVID-19 y autoaislamiento.⁽¹³¹⁾

Los seudosabañones son una secuela reconocida de la COVID-19 que afecta a los pacientes jóvenes (media de edad, 32,5 años en los casos publicados) y, a menudo, asintomáticos. Los sabañones por lo general se presentan como una reacción al tiempo frío y húmedo, mientras que los seudosabañones

se atribuyen a la oclusión microvascular inflamatoria o embólica. Ante la presencia de estas lesiones, deben hacerse pruebas de COVID-19.⁽¹³²⁾

Algunos investigadores han señalado que los sabañones podrían relacionarse con un cambio en los hábitos durante la pandemia y el confinamiento; se ha mencionado el hecho de caminar descalzos en casa, la falta de actividad física y el estrés.⁽¹³³⁾

- » **Medicamentos:** No se han reconocido medicamentos relacionados con las causas de los sabañones.
- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Los seudosabañones están bajo vigilancia entre los eventos considerados graves.

ERITEMA MULTIFORME

La SPEAC catalogó el evento como prioritario el 25 de mayo del 2020. Pertinente para la COVID-19.

Categoría: Dermatológico.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Preocupación teórica basada en la inmunopatogenia y relacionada con la replicación viral durante la enfermedad por el coronavirus salvaje.⁽⁶⁾

Acerca del EVADIE: El eritema multiforme o eritema polimorfo es una reacción inflamatoria, caracterizada por lesiones cutáneas en escarapela (lesiones en diana o blanco de tiro, herpes iris). Puede afectar la mucosa de la boca. Por lo general, se presenta como una reacción a un agente infeccioso, como el virus del herpes simple o el micoplasma, pero también puede ser una reacción a un medicamento.⁽¹³⁴⁾

Definición de caso: Según la definición del evento revisada por los autores que contribuyeron al proyecto ACCESS, el eritema multiforme es una enfermedad aguda de resolución espontánea, que generalmente se asocia con reacciones de hipersensibilidad a ciertos virus o medicamentos. Se caracteriza por lesiones eritematosas en forma de blanco de tiro o diana (lesiones en escarapela), con localización predominante en las zonas distales, y puede subdividirse en formas exclusivamente cutáneas y formas mucocutáneas combinadas. Se define por la morfología de las lesiones individuales y su distribución, y se incluyó solo en su forma principal, denominada eritema multiforme mayor.⁽¹³⁵⁾ ([Definición de caso completa de eritema multiforme](#))

Antecedentes: En las fuentes de datos PHARMO, FISABIO, ARS y BIFAP, las tasas de incidencia se distribuyeron entre 0,25 por 100 000 personas por año (IC de 95% [0,16, 0,38]) y 15,09 por 100 000 personas por año (IC de 95% [14,08, 16,17]). Para el 2020, se observaron tasas de incidencia personas por año significativamente más bajas en tres fuentes de datos, a saber, de 3,99 en comparación con 8,85 por 100 000 personas por año para el 2019, 3,87 en comparación con 6,25 por 100 000 personas por año para el 2019 y 6,38 en comparación con 12,58 por 100 000 personas por año para el 2019, respectivamente. Las tasas fueron más altas en los niños.⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo de eritema multiforme:

- » **Enfermedades y otros factores:** El eritema multiforme es una erupción cutánea aguda de resolución espontánea, causada principalmente por infecciones y alergia a ciertos medicamentos. Las infecciones virales (más comúnmente por los virus del herpes simple, o VHS), bacterianas (por *Mycoplasma pneumoniae*) y fúngicas (histoplasmosis) son factores precipitantes. Rara vez se asocia con la infección

por el VIH y no es una manifestación frecuente de alergia a los antirretrovirales. Establecer el diagnóstico en un paciente seropositivo al VIH puede ser difícil, y la anamnesis es el centro del diagnóstico.⁽¹³⁶⁾

También es un trastorno cutáneo infrecuente que afecta principalmente a la población infantil. Cuando se observa en la población adulta, suele presentarse entre los 20 y los 40 años, aunque puede afectar a personas de cualquier edad. Es más común en hombres que en mujeres. El eritema multiforme es una erupción que suele deberse a una infección o un medicamento. Por lo común, es leve y se resuelve al cabo de algunas semanas. Esta forma se denomina “eritema multiforme menor”. También hay una forma mucho más grave y potencialmente mortal que puede afectar la boca, los ojos e incluso los genitales. Se denomina eritema multiforme mayor, y representa aproximadamente 20% de los casos. El eritema multiforme se asocia con el virus del herpes simple, que causa el herpes labial. También se piensa que se produce cuando otras infecciones estimulan al sistema inmunitario para atacar a las células de la piel.⁽¹³⁷⁾

En la mayoría de los casos, la causa es una infección por VHS, con mayor frecuencia el VHS-1 que el VHS-2, aunque no está claro si las lesiones del eritema multiforme representan una reacción específica o inespecífica al virus. Con menos frecuencia, se origina por medicamentos, vacunas, otras enfermedades bacterianas o virales (en particular la hepatitis C) y posiblemente el lupus eritematoso sistémico. El eritema multiforme que se presenta en los pacientes con lupus eritematoso sistémico a veces se conoce como síndrome de Rowell.⁽¹³⁴⁾

- » **Medicamentos:** Los fármacos que producen con mayor frecuencia eritema multiforme son las penicilinas, los barbitúricos y las sulfonamidas, incluidos los derivados empleados para la hipertensión y la diabetes. Hay otros fármacos que también pueden ocasionar el cuadro, como antiinflamatorios no esteroideos, antibacterianos, antibióticos derivados de la penicilina, anticonvulsivos y anestésicos.⁽¹³⁴⁾
- » **Vacunas en general:** La aplicación de vacunas como Tdpa o la vacuna contra la hepatitis B puede ocasionar eritema multiforme. Esto es infrecuente, y el bajo riesgo por lo general no justifica el no vacunarse.⁽¹³⁶⁾ En raras ocasiones, algunos eventos adversos como el eritema multiforme se asocian temporalmente con la vacuna contra la varicela y la SPRV.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

LESIÓN HEPÁTICA AGUDA

La SPEAC catalogó el evento como prioritario el 25 de mayo del 2020. Pertinente para la COVID-19.

Categoría: Digestivo.

Listado por: BC y SPEAC, OMS, EMA y ACCESS.

Fundamento para la inclusión: Un EVADIE que puede utilizarse para vigilar el perfil de riesgo beneficio de las futuras vacunas contra la COVID-19. Sería de mayor prioridad en los entornos y grupos de población donde sean más frecuentes ciertas afecciones concomitantes, como la hipertensión, la hepatitis crónica o la insuficiencia renal crónica.⁽⁵⁾

Acerca del EVADIE: La afección de los pacientes que presentan coagulopatía pero que no tienen trastornos del nivel de conciencia se define como lesión hepática aguda (LHA). Con respecto a la lesión hepática aguda listada anteriormente como un EVADIE, en lugar de formular una definición de caso de Brighton Collaboration se adopta la definición utilizada en muchas publicaciones sobre COVID-19, que menciona elevaciones de la aspartato-

transaminasa (AST) y la alanina-transaminasa (ALT) de más del triple del límite superior de la normalidad y de la bilirrubina total, la gammaglutamil-transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA) de más del doble.⁽¹²⁰⁾

Definición de caso: Los autores que contribuyeron al proyecto ACCESS han revisado las definiciones de insuficiencia hepática aguda (IHA) y lesión hepática aguda. Consideraron la estrategia de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, que define la insuficiencia hepática aguda como un síndrome sumamente específico y raro, caracterizado por una anomalía aguda de las pruebas de función hepática en una persona sin enfermedad hepática crónica subyacente. El proceso patológico se acompaña de la aparición de una coagulopatía hepática y una alteración clínicamente evidente del nivel de conciencia secundaria a encefalopatía hepática. La afección de los pacientes que padecen coagulopatía está bien definida, pero no presentan ningún cambio en el nivel de conciencia como en la lesión hepática aguda.⁽¹³⁸⁾ ([Definición de caso completa de LHA](#))

| Factores de riesgo de lesión hepática aguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** En los pacientes hospitalizados con COVID-19 son frecuentes las alteraciones de las pruebas de función hepática. Se ha señalado elevación de las enzimas hepáticas en 20 a 30% de los pacientes hospitalizados. Las anomalías leves de las pruebas de función hepática suelen ser transitorias, y se cree que son una reacción inespecífica a la inflamación general. Según los pocos estudios sobre autopsias, no hay una lesión histopatológica hepática propia de la COVID-19. Se han propuesto varios mecanismos para la lesión hepática aguda asociada a la COVID 19, entre ellos la toxicidad farmacológica (documentada para la combinación de lopinavir-ritonavir), la miositis (que también podría elevar las enzimas hepáticas), el agravamiento de la lesión hepática en las personas con hepatitis viral preexistente, la unión del virus a los colangiocitos que deriva en daño hepático y el daño directo al hígado. No hay consenso en cuanto a la causa entre las muchas revisiones y metanálisis publicados. Los pacientes con pruebas hepáticas anormales tuvieron un mayor riesgo de evolucionar a un cuadro grave. Los efectos perjudiciales sobre el hígado se relacionan principalmente con ciertos medicamentos utilizados durante la hospitalización, cuyas concentraciones deben vigilarse y evaluarse con frecuencia.⁽¹³⁹⁾

Se presenta insuficiencia hepática aguda cuando las células hepáticas se dañan gravemente y ya no pueden funcionar. Las posibles causas son las enfermedades autoinmunitarias (la insuficiencia hepática puede ser consecuencia de la hepatitis autoinmunitaria, una enfermedad en la que el sistema inmunitario ataca las células hepáticas y produce inflamación y lesiones); las enfermedades de las venas hepáticas (las enfermedades vasculares, como el síndrome de Budd-Chiari, pueden causar obstrucciones en las venas del hígado y producir insuficiencia hepática aguda); las enfermedades metabólicas (algunas enfermedades metabólicas raras, como la enfermedad de Wilson y el hígado graso agudo del embarazo, ocasionan insuficiencia hepática aguda esporádicamente); el cáncer (neoplasias que aparecen o se diseminan al hígado); el choque (el síndrome séptico fulminante puede afectar gravemente el flujo sanguíneo al hígado); y el golpe de calor (por actividad física extrema en un ambiente caluroso). En algunos casos no se descubre una causa.⁽¹⁴⁰⁾

- » **Medicamentos:** Los medicamentos posiblemente hepatotóxicos producen tres tipos de lesión hepática, como se explica a continuación.

Lesión hepatocelular: ALT elevada (acarbosa, acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, amiodarona, antirretrovirales, baclofeno, bupropión, cava [Piper methysticum], estatinas, extracto de té verde, fluoxetina, hierbas del género Teucrium, inhibidores de PD-1/PD-L1, isoniazida, ketoconazol, lisinopril, losartán, metotrexato, omeprazol, paroxetina, pirazinamida, rifampicina, risperidona, sertralina, tetraciclinas, trazodona, trovafloxacin, valproato).

Lesión colestásica: Fosfatasa alcalina y bilirrubina total elevadas (amoxicilina/ clavulanato, anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, clopidogrel, clorpromazina, eritromicinas, esteroides anabólicos, estrógenos, fenotiazinas, irbesartán, mirtazapina, terbinafina).

Lesión mixta: Fosfatasa alcalina y ALT elevadas (amitriptilina, azatioprina, captopril, carbamazepina, ciproheptadina, clindamicina, enalapril, fenitoína, fenobarbital, nitrofurantoína, sulfonamidas, trazodona, trimetoprim/sulfametoxazol, verapamilo).

En cuanto a la insuficiencia hepática aguda, las causas incluyen las sobredosis de paracetamol (puede presentarse después de la ingestión de una gran dosis de paracetamol, o de dosis diarias más altas que las recomendadas durante varios días), algunos medicamentos recetados (antibióticos, antiinflamatorios, anticonvulsivos y esteroides) y suplementos herbales (cava [Piper methysticum], hierbas efedráceas, escutelaria, poleo [Mentha pulegium]), así como la hepatitis y otras infecciones virales. La hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis E pueden causar insuficiencia hepática aguda, lo mismo que otros virus, como el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y los virus del herpes simple, y determinadas sustancias tóxicas, entre ellas el tetracloruro de carbono y el hongo silvestre venenoso Amanita phalloides, que a veces se confunde con los hongos comestibles.⁽¹⁴⁰⁾

- » **Vacunas en general:** No se encontró referencia alguna de asociación del evento con las vacunas en general. Hay un posible riesgo para la vacuna contra la COVID-19.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

TIROIDITIS SUBAGUDA

La tiroiditis subaguda es uno de los tres nuevos eventos agregados a la lista de EVADIE creada por la SPEAC para la vigilancia de la seguridad en relación con la COVID-19.⁽¹²⁰⁾

Categoría: Endocrino.

Listado por: BC y SPEAC.

Fundamento para la inclusión: Asociación conocida con la inmunización o con una determinada plataforma vacunal; asociación teórica basada en los modelos animales; y aparición durante la enfermedad por el coronavirus salvaje, como resultado de la replicación viral o de la inmunopatogenia de la COVID-19.⁽¹²⁰⁾

Acerca del EVADIE: Se presenta sobre todo como una enfermedad posinfecciosa, que se inicia varias semanas después de la COVID-19 aguda.⁽¹²⁰⁾

Definición de caso: La tiroiditis subaguda se diagnostica clínicamente. El dolor en la cara anterior del cuello, precedido por una inflamación de las vías respiratorias superiores, debe alertar al médico sobre el cuadro clásico de tiroiditis subaguda dolorosa (de De Quervain, granulomatosa) o TSAD. El diagnóstico diferencial se hace con tiroiditis aguda (supurativa, absceso tiroideo), que generalmente es un crecimiento nodular doloroso de la tiroides, o con cuadros inusuales de enfermedad de Graves o enfermedad nodular tiroidea, en la cual la distensión capsular genera dolor. Las pruebas de función tiroidea durante la fase dolorosa (inicial) de la tiroiditis subaguda a menudo muestran supresión de la hormona estimulante de la tiroides y niveles totales de T4 y T3 elevados, lo que concuerda con el estado tirotóxico. La relación T3 (ng/dl) a T4 (µg/dl) es inferior a 20 en todas las formas de tiroiditis subaguda.⁽¹⁴¹⁾ ([Definición de caso completa de tiroiditis subaguda](#))

Factores de riesgo de tiroiditis subaguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** Las revisiones de la literatura médica han demostrado que los datos de infección viral en la tiroiditis subaguda se relacionan con los virus de la parotiditis, de Coxsackie, de Epstein-Barr, de la rubéola, los adenovirus y el citomegalovirus, aunque no siempre se encuentra una causa viral específica. Se piensa que la tiroiditis subaguda se debe a una infección viral o un proceso inflamatorio posviral, ya que se han notificado conglomerados de casos durante los brotes de infecciones virales, lo que lleva a establecer muchos paralelos con la situación de la pandemia de COVID-19 actual. Esto resalta aún más la importancia de que los médicos estén atentos al diagnóstico cuando tratan a los pacientes con COVID-19, que pueden tener múltiples síntomas de las vías respiratorias superiores. La tiroiditis subaguda es una complicación rara que debe tenerse en mente, en especial en presencia de taquicardia persistente sin signos de progresión de la COVID-19 u otras causas cardiorrespiratorias comunes.⁽¹⁴²⁾

Se observó tirotoxicosis, lo que indica que la tiroiditis subaguda fue más frecuente en los pacientes con COVID-19 grave. Se ha propuesto que la COVID-19 puede haber inducido una forma atípica de tiroiditis subaguda en algunos pacientes, y se destaca que es atípica porque no se manifiesta por dolor en el cuello y no parece afectar predominantemente a las mujeres, como es el caso de la forma clásica. Se piensa que la disfunción tiroidea puede ser uno de los elementos de la llamada COVID-19 prolongada. Aunque las anomalías tiroideas parecen ser temporales, a largo plazo puede reaparecer una disfunción tiroidea permanente, como ocurre con frecuencia en la tiroiditis viral subaguda clásica.⁽¹⁴³⁾

La tiroiditis subaguda es una afección poco frecuente. Se piensa que es consecuencia de una infección viral. A menudo se presenta algunas semanas después de una infección viral del oído, los senos paranasales o la faringe, como parotiditis, gripe o resfriado común.

La tiroiditis subaguda afecta sobre todo a las mujeres de mediana edad que han presentado un cuadro de infección viral de las vías respiratorias superiores en el mes anterior.⁽¹⁴⁴⁾ Puede ser causada por numerosas afecciones, en especial enfermedades infecciosas; sin embargo, las más comunes son las infecciones virales (por los virus de Coxsackie, de la gripe, etc.).⁽¹⁴⁵⁾ A diferencia de otras formas de tiroiditis, se cree que la tiroiditis subaguda se relaciona con una infección viral. En respuesta al virus, la tiroides se inflama, lo que puede alterar la producción de hormonas. Esto origina diversos síntomas. La tiroiditis subaguda es ligeramente más frecuente en las mujeres de 40 a 50 años que en los hombres de la misma edad. Por lo común se presenta después de una infección de las vías respiratorias superiores, como la gripe o la parotiditis.⁽¹⁴⁶⁾

- » **Medicamentos:** Las causas de tirotoxicosis asociada con fármacos son: amiodarona, litio, interferón α , interleucina-2 y medios de contraste.⁽¹⁴¹⁾
- » **Vacunas en general:** Solo se han notificado unos cuantos casos de tiroiditis subaguda después de la vacunación (contra la gripe y la hepatitis B). Sin embargo, la aparición de tiroiditis subaguda posterior a la vacunación contra ciertos virus es una entidad clínica descrita esporádicamente. Se sabe que se presentan síntomas seudogripales después de la vacunación debido a los antígenos virales. De igual manera, la vacunación teóricamente podría desencadenar alteraciones posteriores en la tiroides, como los agentes patógenos virales. En la revisión de la literatura médica se encontraron solo cinco casos notificados de tiroiditis subaguda después de la vacunación (tres casos contra la gripe estacional, un caso contra la hepatitis B y un caso contra la gripe H1N1). La tiroiditis subaguda posterior a la vacunación contra ciertos virus (por un mecanismo similar al de los virus) es un evento raro. Debe considerarse este diagnóstico en todos los pacientes que reciben la vacuna contra la gripe y más adelante presentan un síndrome seudogripal y dolor de tiroides. Además, si los pacientes tienen antecedentes de tiroiditis subaguda, deben mantenerse bajo observación por una posible recidiva.⁽¹⁴⁵⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

RABDOMIÓLISIS

La rabdomiólisis es uno de los tres nuevos eventos agregados a la lista de EVADIE creada por la SPEAC para la vigilancia de la seguridad en relación con la COVID-19.⁽¹²⁰⁾

Categoría: Del aparato musculoesquelético.

Listado por: BC y SPEAC.

Fundamento para la inclusión: Asociación conocida con la inmunización o con una determinada plataforma vacunal; asociación teórica basada en los modelos animales; y aparición durante la enfermedad por el coronavirus salvaje, como resultado de la replicación viral o de la inmunopatogenia de la COVID-19.⁽¹²⁰⁾

Acerca del EVADIE: La rabdomiólisis forma parte del cuadro clínico de la COVID-19 aguda (Law, SO2-D2.1.2 Priority List of COVID-19 Adverse events of special interest: Quarterly update. diciembre del 2020. Safety Platform for Emergency vACcines [130]). La rabdomiólisis es una causa bien conocida de insuficiencia renal y suele relacionarse con fármacos, sustancias tóxicas e infecciones. Se reconoce que, con cierta frecuencia, las infecciones virales, en particular por los virus de la gripe A y B, el citomegalovirus, los adenovirus, los virus de Coxsackie, los herpesvirus y el virus de Epstein-Barr, se complican por un síndrome muscular como la rabdomiólisis.⁽¹⁴⁷⁾

Definición de caso: Diagnóstico de la rabdomiólisis según Torres et al.: “La tríada clásica de signos y síntomas de la rabdomiólisis consiste en mialgia, debilidad y orina oscura. La masa muscular del paciente, la concentración de la orina y la función glomerular pueden influir en el color de la orina”.⁽¹⁴⁸⁾ ([Definición de caso completa de rabdomiólisis](#))

Antecedentes: Según Chávez et al., muchos casos de rabdomiólisis pasan desapercibidos, y la incidencia de esta entidad clínica solo se ha notificado en algunos grupos de población en riesgo. La rabdomiólisis es más frecuente en los hombres, las personas afroamericanas, los pacientes menores de 10 años y mayores de 60 y las personas con un índice de masa corporal superior a 40 kg/m².

El número de casos de rabdomiólisis asociados a las intervenciones quirúrgicas parece haber aumentado en los últimos años, debido a factores de riesgo relacionados con las operaciones prolongadas y las enfermedades concomitantes.⁽¹⁴⁹⁾

Factores de riesgo de rabdomiólisis:

- » **Enfermedades y otros factores:** En la rabdomiólisis se produce una desintegración de las células del músculo esquelético, lo que provoca la liberación de componentes celulares como electrolitos, mioglobina y enzimas, entre estas la creatina-cinasa. Las consecuencias pueden ser coagulación intravascular diseminada potencialmente mortal, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal.⁽¹⁴⁷⁾ La infección por el virus de la gripe A se ha señalado como una de las principales causas virales de rabdomiólisis secundaria a la infección.⁽¹⁵⁰⁾

La rabdomiólisis siempre es consecuencia de una lesión muscular. Dicha lesión puede tener causas físicas, químicas o genéticas. Cualquier cosa que dañe los músculos puede producir rabdomiólisis. Las posibles causas incluyen los traumatismos, el calor y el esfuerzo; los trastornos genéticos y metabólicos; la infección y la inflamación (infecciones virales o bacterianas, polimiositis, dermatomiositis y mordeduras de serpientes).⁽¹⁵¹⁾ En teoría, cualquier forma de daño muscular y,

por extensión, cualquier entidad clínica que cause daño muscular directa o indirectamente puede desencadenar la rabdomiólisis. La información muestra que las causas más frecuentes de rabdomiólisis en los adultos son el abuso de las drogas o el alcohol, el uso de medicamentos, los traumatismos, el síndrome neuroléptico maligno y la inmovilidad. En la población pediátrica, los datos apuntan a diferentes causas principales e indican que la miositis viral, los traumatismos, los trastornos del tejido conectivo, el ejercicio y la sobredosis de medicamentos ocasionan una gran proporción de los casos de rabdomiólisis en estos pacientes; la miositis viral por sí sola puede producir hasta un tercio de los casos pediátricos de rabdomiólisis.

Causas físicas y no físicas de rabdomiólisis: Los factores de riesgo de rabdomiólisis inducida por estatinas incluyen las dosis altas, la edad avanzada, el sexo femenino, la insuficiencia renal o hepática y la diabetes mellitus. Los médicos que tratan la rabdomiólisis concurrente con la COVID-19 deben considerar los numerosos diagnósticos diferenciales, entre ellos la miositis inducida por el SARS CoV 2, las reacciones a los medicamentos, el síndrome de liberación de citocinas (tormenta de citocinas), la hipoxia o un cuadro tromboembólico. Este diagnóstico diferencial es fundamental, porque el tratamiento de cada una de las afecciones es distinto.⁽¹⁵²⁾

- » **Medicamentos:** Medicamentos y sustancias tóxicas. Una causa importante de rabdomiólisis son las estatinas, medicamentos para reducir el colesterol, como atorvastatina (Lipitor), rosuvastatina (Crestor) o pravastatina (Pravachol). Aunque la rabdomiólisis solo afecta a unas cuantas personas que toman estatinas, son tantas las personas que las emplean que es importante ser consciente del riesgo. La afección también puede presentarse por la exposición a otros fármacos, a ciertas sustancias tóxicas y a un consumo intenso de alcohol. Entre los otros fármacos y drogas que pueden causar rabdomiólisis están la ciclosporina, la eritromicina, la colchicina, la cocaína, las anfetaminas, el éxtasis y el LSD.⁽¹⁵¹⁾ Las estatinas y otros hipolipemiantes, los fármacos psiquiátricos, las drogas recreativas y los antihistamínicos son posibles causas de rabdomiólisis.⁽¹⁴⁸⁾

En un estudio retrospectivo de 8610 casos de rabdomiólisis asociada a medicamentos notificados a la FDA entre el 2004 y el 2009 se observó que los principales fármacos presuntos fueron la simvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, señaladas en 3945 casos (45%).⁽¹⁴⁹⁾

- » **Vacunas en general:** Las vacunas rara vez se asocian con rabdomiólisis, pero se publicó un caso atribuido a la vacuna contra la gripe estacional, así como una publicación sobre rabdomiólisis secundaria a la vacuna contra la gripe A(H1N1) que derivó en lesión renal aguda.⁽¹⁵³⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La rabdomiólisis ha estado bajo vigilancia entre los eventos considerados graves.

PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda es uno de los tres nuevos eventos agregados a la lista de EVADIE creada por la SPEAC para la vigilancia de la seguridad en relación con la COVID-19.⁽¹²⁰⁾

Categoría: Del sistema endocrino.

Listado por: BC y SPEAC.

Fundamento para la inclusión: Asociación conocida con la inmunización o con una determinada plataforma vacunal; asociación teórica basada en los modelos animales; y aparición durante la enfermedad por el coronavirus salvaje, como resultado de la replicación viral o de la inmunopatogenia de la COVID-19.⁽¹²⁰⁾

Acerca del EVADIE: La pancreatitis aguda se define como una enfermedad inflamatoria aguda del páncreas, con afectación variable de los tejidos peripancreáticos y de otros aparatos y sistemas.⁽¹⁶⁵⁾ Se han publicado informes de casos de pancreatitis asociada a la COVID-19. Las edades abarcaron desde los 7 hasta los 76 años, con una mediana de 38 años.⁽¹²⁰⁾

Definición de caso: Según Thompson, la pancreatitis aguda es la inflamación del páncreas con activación de las enzimas pancreáticas dentro del órgano. Esto produce destrucción tisular. Los pacientes por lo común presentan dolor (94%), vómitos (64%) y fiebre (33%). Se trata de un diagnóstico relativamente infrecuente en la población infantil, que a menudo se pasa por alto.⁽¹⁵⁴⁾ ([Definición de caso completa de Pancreatitis aguda](#))

Antecedentes: En un estudio de Roberts et al. se notificó la incidencia de pancreatitis aguda en 17 países europeos, la cual varió de 4,6 a 100 por 100 000 personas; en general fue más alta en Europa oriental o septentrional (las tasas notificadas variaron según los criterios de detección de casos). De los 20 estudios examinados, con excepción de tres, la incidencia aumentó a lo largo del tiempo (aumento medio general, 3,4% por año; intervalo, -0,4% -73%).⁽¹⁵⁴⁾

Factores de riesgo de pancreatitis aguda:

- » **Enfermedades y otros factores:** Causas conocidas de pancreatitis (alcohol, cálculos biliares, traumatismos, procedimientos invasivos recientes) (Law. SO2-D2.1.2 Priority List of COVID-19 Adverse events of special interest: Quarterly update. Diciembre del 2020. Safety Platform for Emergency vACcines).⁽¹²⁰⁾

La pancreatitis aguda por lo general se debe a la presencia de cálculos biliares o a la ingestión excesiva de alcohol, pero a veces no se puede reconocer una causa.

Cálculos biliares: Son pequeñas “piedras” que se forman en la vesícula biliar. Si salen de la vesícula biliar y obstruyen el conducto de salida del páncreas, pueden ocasionar pancreatitis aguda.

Consumo de alcohol: No se entiende del todo cómo el alcohol produce inflamación del páncreas.

Una teoría es que hace que las enzimas pancreáticas empiecen a digerir los propios tejidos.

Cualquiera que sea la causa, hay un vínculo claro entre el consumo de alcohol y la pancreatitis aguda.

Consumo intensivo de alcohol: También se cree que el consumo intensivo de alcohol (la ingestión de grandes cantidades en períodos cortos) aumenta el riesgo.

Algunas causas menos frecuentes son las lesiones o daños accidentales al páncreas, los efectos secundarios de los medicamentos, las infecciones virales como la parotiditis o el sarampión y la agresión al páncreas por el sistema inmunitario (pancreatitis autoinmune).⁽¹⁵⁵⁾

Otras afecciones o trastornos que pueden derivar en pancreatitis son las operaciones abdominales; la fibrosis quística; la hipercalcemia (concentraciones altas de calcio en la sangre), que puede ser consecuencia de hiperactividad de las glándula paratiroides (hiperparatiroidismo); las concentraciones altas de triglicéridos en la sangre (hipertrigliceridemia); así como infecciones, lesiones abdominales, obesidad y cáncer de páncreas. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, un procedimiento utilizado para tratar los cálculos biliares, también puede provocar pancreatitis. En ocasiones no se descubre la causa.⁽¹⁵⁶⁾

Algunas causas de la pancreatitis se relacionan con: concentraciones altas de calcio en la sangre, que pueden ser secundarias a hiperparatiroidismo; infecciones por virus como los de la parotiditis, la hepatitis A y la hepatitis E, el virus de Coxsackie B y el citomegalovirus; daño al páncreas por traumatismos contusos o penetrantes, u otras obstrucciones del conducto pancreático;

pancreatitis hereditaria, que incluye un pequeño porcentaje de las personas con fibrosis quística o con los genes de la fibrosis quística; trasplante renal; embarazo (raro); y pancreatitis tropical.⁽¹⁵⁷⁾

- » **Medicamentos:** Algunas causas de la pancreatitis aguda se relacionan con medicamentos como inhibidores de la ECA, azatioprina, furosemida, 6 mercaptopurina, pentamidina, sulfamidas y valproato, y el empleo de estrógenos en mujeres con niveles altos de lípidos en la sangre.⁽¹⁵⁸⁾
- » **Vacunas en general:** La pancreatitis después de la vacunación contra el VPH se considera una situación de mimetismo molecular; junto con el adyuvante de aluminio, la inducción de inmunidad por mimetismo molecular podría derivar en la producción de autoanticuerpos citotóxicos con una afinidad particular por las células acinares pancreáticas.⁽¹⁵⁹⁾ Otra vacuna que se señala como una posible causa de pancreatitis aguda es la triple viral o SPR, y el evento estaría relacionado con el componente de parotiditis. Se ha propuesto un plazo de 10 a 21 días después de la vacunación; sin embargo, es un evento infrecuente.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾

LINFADENOPATÍA

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir una vacuna contra la COVID-19.

Acerca del EVADIE: La linfadenopatía o linfadenitis es la presencia de ganglios linfáticos de un tamaño, número o consistencia anormales; a menudo, el término se utiliza como sinónimo de inflamación o aumento de volumen de los ganglios linfáticos.⁽¹⁶⁰⁾ La linfadenopatía es el aumento de volumen palpable de uno o varios ganglios linfáticos. El diagnóstico es clínico. El tratamiento es mismo que para la afección causal. Se clasifica como localizada (presente en una sola zona del cuerpo) o generalizada (presente en más de una zona). La linfadenitis es una linfadenopatía acompañada de dolor o signos de inflamación (enrojecimiento, dolor a la palpación). Según el trastorno subyacente, puede haber otros signos o síntomas.⁽¹⁶¹⁾

Definición de caso: En el cuello, las axilas y la región inguinal hay cadenas de ganglios linfáticos superficiales; en las personas sanas, a menudo son palpables unos cuantos ganglios pequeños (menores de 1 cm) en esas zonas.⁽¹⁶¹⁾ ([Definición de caso completa de linfadenopatía](#))

Factores de riesgo de linfadenopatía:

- » **Enfermedades y otros factores:** Muchas enfermedades infecciosas e inflamatorias y cánceres pueden causar linfadenopatía, ya que los ganglios linfáticos participan en la respuesta inmunitaria. Las causas varían según la edad del paciente, los demás signos y síntomas y los factores de riesgo; las causas más comunes son idiopáticas y de resolución espontánea, como las infecciones de las vías respiratorias superiores o las infecciones locales de los tejidos blandos. Las causas más peligrosas son el cáncer, la infección por el VIH y la tuberculosis. Cabe destacar que la mayoría de los casos se relacionan con trastornos benignos o infecciones locales clínicamente evidentes.⁽¹⁶¹⁾
- » **Medicamentos:** Los medicamentos como el alopurinol, los antibióticos (por ejemplo, cefalosporinas, penicilina, sulfonamidas), el atenolol, el captopril, la carbamazepina, la fenitoína, la pirimetamina y la quinidina pueden causar linfadenopatía.⁽¹⁶¹⁾
- » **Vacunas en general:** Vacuna BCG (bacilo de Calmette y Guérin) Y vacuna BCG recombinante VPM1002. Incidencia de 3 (25,0%) y riesgo relativo de 0 a 6 meses.⁽¹⁶²⁾ Las vacunas SPR y antirrábica también se señalan como posibles causas de linfadenopatía.⁽²¹⁾

- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de linfadenopatía entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.⁽²⁵⁾

APENDICITIS

Nuevo evento agregado a la lista de EVADIE para la vigilancia de la seguridad en relación con la COVID-19.

Fundamento para la inclusión: La apendicitis es una de las enfermedades abdominales quirúrgicas más frecuentes, y se señala como un evento adverso de interés especial posterior a la vacunación para las vacunas contra la COVID-19.⁽¹⁶³⁾

Acerca del EVADIE: Si bien cualquier persona puede sufrir apendicitis, esta se presenta con mayor frecuencia en las personas de 10 a 30 años. El tratamiento convencional es la extirpación quirúrgica del apéndice. La causa probable de la apendicitis es una obstrucción en el revestimiento del apéndice que desencadena una infección. Las bacterias se multiplican con rapidez, por lo que el apéndice se inflama, se dilata y se llena de pus. Si no se trata de inmediato, el apéndice puede perforarse.⁽¹⁶⁴⁾

Definición de caso: La apendicitis es la inflamación del apéndice vermiforme. Si el proceso inflamatorio avanza y no se trata, pueden producirse un absceso, íleo paralítico, peritonitis o la muerte. Se denomina apendicitis complicada a la presencia de gangrena o perforación del apéndice. Una perforación libre hacia la cavidad peritoneal puede causar peritonitis purulenta o granulomatosa (peritonitis por almidón). Si la perforación queda sellada, puede causar un absceso apendicular o un plastrón inflamatorio.⁽¹⁶⁶⁾ ([Definición de caso completa de apendicitis](#))

Antecedentes: En Estados Unidos, la apendicitis aguda es la causa más común de dolor abdominal agudo que requiere una intervención quirúrgica. Más de 5% de la población tiene apendicitis en algún momento. Por lo general se presenta en la adolescencia y entre los 20 y 30 años, pero puede presentarse a cualquier edad.⁽¹⁶⁵⁾ Otros autores mencionan que la apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente. El riesgo notificado de apendicitis de por vida en Estados Unidos es de 8,6% en los hombres y de 6,7% en las mujeres, con una incidencia anual de 9,38 por 100 000 personas.⁽¹⁶⁶⁾

Factores de riesgo de apendicitis:

- » **Enfermedades y otros factores:** En muchos casos se desconoce la causa precisa de la apendicitis; puede haber obstrucción del apéndice por la acumulación de heces endurecidas (fecalitos), folículos linfoides dilatados, vermes intestinales, lesiones traumáticas y tumores.⁽¹⁶⁵⁾ Otras afecciones del apéndice son los tumores carcinoides, el cáncer, el adenoma vellosos y los divertículos. El apéndice también puede verse afectado por la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa con pancolitis (enfermedad inflamatoria intestinal).⁽¹⁶⁴⁾
- » **Medicamentos:** No se identificó ningún medicamento.
- » **Vacunas en general:** No se identificó ninguna vacuna.
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de apendicitis entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.⁽²³⁾

Nuevo evento agregado a la lista de EVADIE para la vigilancia de la seguridad en relación con la COVID-19.

Categoría: Neurológico.

Fundamento para la inclusión: Se cree que el aumento en la incidencia de herpes zóster y sus complicaciones por el envejecimiento es el resultado de la disminución de la inmunidad mediada por células (inmunosenescencia), de una mayor incidencia de enfermedades concomitantes relacionadas con la edad y de cambios socioambientales. Las personas que están inmunodeprimidas a consecuencia de una enfermedad o tratamiento también tienen un mayor riesgo, independientemente de la edad.⁽¹⁶⁷⁾

Acerca del EVADIE: Los virus del herpes simple (VHS humanos de tipos 1 y 2) comúnmente causan infecciones recurrentes que afectan la piel, la boca, los labios, los ojos y los genitales. Las infecciones graves frecuentes por esta causa son la encefalitis, la meningitis, el herpes neonatal y, en los pacientes inmunodeprimidos, la infección diseminada. Las infecciones mucocutáneas producen grupos de pequeñas vesículas dolorosas con una base eritematosa.

El herpes zóster es una infección que se produce cuando el virus de varicela-zóster (VVZ) se reactiva de su estado latente en un ganglio de las raíces dorsales posteriores. Los síntomas suelen empezar por dolor a lo largo del dermatoma afectado, seguido al cabo de 2 a 3 días por una erupción vesiculosa que generalmente es diagnóstica.⁽¹⁶⁸⁾

Definición de caso: El herpes zóster por lo regular se diagnostica clínicamente, una vez que ha aparecido la erupción. Sin embargo, antes de que se manifieste la erupción y en los casos atípicos, puede ser necesaria la confirmación de laboratorio, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, que puede detectar el ADN del virus de varicela-zóster de forma rápida y precisa. El herpes zóster a veces puede confundirse con herpes simple o varias otras afecciones.⁽¹⁶⁸⁾ ([Definición de caso completa de herpes zóster](#))

Antecedentes: Más de 95% de las personas inmunocompetentes menores de 50 años son seropositivas para el virus de varicela-zóster y, por lo tanto, están en riesgo de presentar herpes zóster.

El riesgo de por vida de padecer herpes zóster es de 25 a 30%, y aumenta a 50% en las personas mayores de 80 años. La incidencia general media estimada de herpes zóster es de aproximadamente 3,4 a 4,82 por 1000 personas por año, que aumenta a más de 11 por 1000 personas por año en las personas mayores de 80 años.

Los datos de una red de médicos generales en Francia mostraron que se hospitalizó a 1% de los pacientes con herpes zóster y que la tasa de mortalidad fue de 0,2 por 100 000. La mortalidad secundaria al herpes zóster es rara, con cifras que varían de 0 a 0,47 por 100 000 personas por año, y la mayoría de las muertes son de personas mayores de 60 años. Sin embargo, para muchos estudios se utilizan certificados de defunción electrónicos o en papel, lo que puede dar lugar a subestimaciones o sobreestimaciones de la verdadera tasa de mortalidad por infecciones distintas del herpes zóster y por enfermedades no infecciosas, especialmente en las personas mayores.⁽¹⁶⁷⁾

Factores de riesgo de herpes:

- » **Enfermedades y otros factores:** El herpes zóster es una afección frecuente, que afecta sobre todo a las personas mayores, que a menudo tienen al menos una enfermedad crónica. El riesgo de interacciones medicamentosas es mayor en este grupo de población cuando se requiere tratamiento para el herpes zóster y la neuralgia posherpética, lo que dificulta la atención; esto conlleva el riesgo de un alivio insatisfactorio del dolor, eventos adversos, descompensación de las enfermedades concomitantes y deterioro funcional.⁽¹⁷⁶⁾ El virus de varicela-zóster (el herpesvirus humano de tipo 3) ocasiona tanto la varicela como el herpes zóster; la varicela es la fase de infección primaria aguda por el virus, mientras que el herpes zóster representa la reactivación del virus que está en fase latente.⁽¹⁶⁸⁾

- » **Medicamentos:** No se menciona ningún medicamento como agente causal.
- » **Vacunas en general:** En raras ocasiones, el herpes zóster grave se ha asociado temporalmente como evento adverso a la administración de las vacunas contra la varicela y la SPRV.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Se han notificado y vigilado casos presuntos de herpes zóster entre los eventos considerados graves después de la vacunación contra la COVID-19.⁽²³⁾

PARTE B: EVENTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN

Aunque todas las vacunas utilizadas en los programas nacionales de inmunización son seguras y efectivas si se usan como se debe, ninguna está completamente libre de riesgos y, en ocasiones, se producirán eventos adversos con posterioridad a la vacunación o inmunización.

Una definición general de “ESAVI” es cualquier evento médico desagradable posterior a la vacunación que no tenga necesariamente una relación causal con la administración de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo o síntoma desfavorable o no deseado, resultado anormal de laboratorio o enfermedad. En particular, se trata de una reacción relacionada con el producto vacunal (un ESAVI causado o desencadenado por una vacuna a causa de una o varias de las propiedades inherentes al producto vacunal); una reacción relacionada con un defecto de calidad de la vacuna (un ESAVI causado o desencadenado por una vacuna como consecuencia de una o varias deficiencias en la calidad del producto vacunal, incluido el dispositivo de administración proporcionado por el fabricante); una reacción relacionada con un error en la inmunización (un ESAVI causado por una manipulación, prescripción o administración inadecuada de la vacuna y que, por lo tanto, es por naturaleza prevenible); y una reacción relacionada con el estrés ante la vacunación (un ESAVI causado por el estrés que genera la vacunación); también puede ser una coincidencia (un ESAVI cuya causa no sea el producto vacunal, un error en la vacunación ni el nerviosismo generado por esta).

Los siguientes ESAVI fueron detectados y notificados durante los ensayos clínicos de las vacunas contra la COVID-19, y se presentaron a las autoridades regulatorias nacionales al solicitar la autorización para su uso de emergencia.

Las campañas de vacunación contra la COVID-19 plantean una dificultad particular para la vigilancia de los ESAVI, ya que en ellas se administran dosis de vacunas a un grupo grande de población en un período corto. En consecuencia, los eventos adversos pueden resultar más evidentes tanto para el personal como para el público general.⁽¹⁶⁹⁾

FIEBRE TRAS LA VACUNACIÓN

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada de la fiebre como ESAVI.

Categoría: Sistémico

Listado en: BC y SPEAC

Fundamento para la inclusión: La fiebre es un síntoma clínico común de diversas enfermedades infecciosas en la población adulta e infantil, así como un evento adverso que se notifica con frecuencia después de la inmunización.⁽¹⁷⁰⁾

Acerca del ESAVI: La fiebre se define como la elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal. Por lo general, es causada por una infección, pero también puede estar asociada con algunas afecciones inmunológicas, neoplásicas, hereditarias, metabólicas y tóxicas. Tiene origen endógeno y se distingue de la

hipertermia, que es el calentamiento del cuerpo causado por factores ambientales externos.⁽¹⁷⁰⁾ A pesar de que continúan siendo difíciles de entender muchos aspectos sociales, médicos, económicos y epidemiológicos de la fiebre como un ESAVI, se trata de un signo clínico generalmente benigno, aunque común. Es importante comprender mejor su importancia como ESAVI.⁽¹⁷¹⁾

Definición de caso: La definición de caso de fiebre ha sido estandarizada por el grupo formado por Brighton Collaboration para ser aceptada a nivel mundial como pauta para la recopilación, el análisis y la presentación de datos. En la definición de caso de fiebre como ESAVI, se presentan tres niveles de certeza diagnóstica. Nivel 1 de certeza diagnóstica: la fiebre se define como la elevación endógena de la temperatura corporal a ≥ 38 °C en al menos una medición. Niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica: no aplicables.⁽¹⁷¹⁾ ([Definición de caso completa de fiebre](#))

Escala de valoración del evento – escala de valoración de la toxicidad⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
°C	37,9–38,4	38,5–38,9	39,0–40,0	> 40,0
°F	100,1–101,1	101,2–102,0	102,1–104,0	> 104,0

Factores de riesgo de fiebre:

- » **Enfermedades y otros factores:** La presencia de fiebre es solo una de las muchas observaciones clínicas que se pueden utilizar para evaluar la naturaleza y la gravedad de una enfermedad. Siempre debe valorarse en el contexto de una evaluación clínica exhaustiva que incluya los datos históricos, los resultados del examen físico, el comportamiento, la edad (se debe tener especial precaución con los diferentes enfoques para diferentes grupos etarios) y la capacidad de respuesta. Cuando hay una infección presunta de importancia clínica, puede ser necesario realizar análisis clínicos y de laboratorio en serie, como también reiteradas consultas sobre la historia clínica, a fin de lograr un diagnóstico y determinar la opción más adecuada para tratar la infección. Si bien se sabe que la fiebre suele ser una reacción fisiológica a un proceso patológico subyacente y no una enfermedad en sí misma, la presencia de temperatura elevada puede generar una preocupación innecesaria.⁽¹⁷¹⁾

La infección no es la única causa de la fiebre. La fiebre también puede ser consecuencia de una inflamación, una reacción a un medicamento, una reacción alérgica, un trastorno autoinmunitario (cuando el cuerpo produce anticuerpos anormales que atacan a sus propios tejidos) y un cáncer no detectado (especialmente leucemia, linfoma o cáncer de riñón). Los trastornos infecciosos (los más comunes), neoplásicos (cáncer) e inflamatorios pueden causar fiebre. En el caso de los adultos cuya fiebre dura 4 días o menos, es muy probable que la causa sea una infección.

Cuando la fiebre se debe a causas no infecciosas, tiene una mayor probabilidad de durar mucho tiempo o reaparecer. Entre los trastornos inflamatorios que ocasionan fiebre, se encuentran los de las articulaciones, el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos, tales como la artritis reumatoide, el LES (lupus) y la arteritis de células gigantes.

Además, los casos de fiebre aislada y de corta duración (aguda) en personas con cáncer o un trastorno inflamatorio conocido tienen una mayor probabilidad de tener una causa infecciosa. En las personas sanas, es poco probable que un caso agudo de fiebre sea el primer signo de una enfermedad crónica. Las causas infecciosas más probables son las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, las infecciones gastrointestinales, las infecciones del tracto urinario, las infecciones cutáneas, y la mayoría de las infecciones agudas gastrointestinales y del tracto respiratorio son virales.⁽¹⁷³⁾

- » **Medicamentos:** Los medicamentos a veces causan fiebre, por ejemplo, los antibióticos betalactámicos (como la penicilina) y las sulfamidas. Algunos de los medicamentos que pueden causar una temperatura extremadamente alta son ciertas drogas ilícitas (como la cocaína, las anfetaminas y la fenciclidina), los anestésicos y los fármacos antipsicóticos.⁽¹⁷³⁾ La fiebre ocasionada por medicamentos es un evento no infrecuente que complica y confunde el tratamiento del paciente. Los medicamentos tóxicos para los tejidos, como la anfotericina B, pueden causar fiebre sin que medie un mecanismo inmunológico. Además, la fiebre es un componente de la reacción de Jarisch Herxheimer, que es consecuencia de la liberación de endotoxinas de organismos (por ejemplo, *Treponema pallidum*) lisados por la acción de un medicamento antimicrobiano (por ejemplo, penicilina). En la actualidad, las penicilinas y las cefalosporinas son la causa más común de fiebre inducida por medicamentos. Sin embargo, es posible que el profesional se tope a lo largo de su carrera con otros medicamentos que causan fiebre, como los aminoglucósidos, la fenitoína, la quinidina, la procainamida, los yoduros y la metildopa.⁽¹⁷⁴⁾
- » **Vacunas en general:** Es importante que, cuando la fiebre se considere un ESAVI, se evalúe no solo en el contexto de su relación temporal con la inmunización, sino también en conjunto con otras observaciones históricas y clínicas que permitan detectar una causa coincidente y no relacionada. Se presentan dificultades a la hora de intentar calcular los riesgos atribuibles a las vacunas. Por ejemplo, los ensayos clínicos de las vacunas infantiles de rutina han demostrado que estas causan fiebre en 1 a 10% de los vacunados pero, en los pacientes que reciben múltiples vacunas o las vacunas DTPw, la frecuencia puede oscilar entre 30% y más de 70%. La temperatura de los participantes en estos estudios rara vez superó los 39 °C (102,2 °F) y la fiebre en general fue autolimitada. Dada la imposibilidad de establecer una comparación válida, no fue posible calcular el riesgo atribuible a la vacuna.⁽¹⁷⁰⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La fiebre tras la inmunización ha sido notificada en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

FATIGA

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada de la fatiga como ESAVI.

Categoría: Sistémico

Listado en: BC y SPEAC

Fundamento para la inclusión: Hay una gama amplia de estados de fatiga que se relacionan con la seguridad de la vacunación.⁽¹⁷⁵⁾

Acerca del ESAVI: Se definió el síndrome de fatiga crónica por la presencia de fatiga debilitante y síntomas asociados que deben haber coexistido durante al menos 6 meses.⁽¹⁷⁵⁾

Definición de caso: La definición de caso del grupo formado por Brighton Collaboration elimina el requisito del esfuerzo como componente central. Sin embargo, incluye las consecuencias de la fatiga (deterioro funcional) entre los descriptores clave. La fatiga se define como la percepción de falta de energía, o bien una sensación de cansancio que afecta la actividad física y mental, la cual difiere de la somnolencia o la falta de motivación (puede agravarse por el esfuerzo o por una enfermedad diagnosticable, pero no se atribuye principalmente a estas causas).⁽¹⁷⁵⁾ ([Definición de caso completa de fatiga](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	No interfiere con la actividad	Cierto grado de interferencia con la actividad	Impide la actividad cotidiana diaria	> 40,0

Factores de riesgo de fatiga:

- » **Enfermedades y otros factores:** Las enfermedades agudas y crónicas más graves (y muchas de las leves) producen fatiga. Sin embargo, muchas de estas tienen otras manifestaciones más evidentes (por ejemplo, dolor, tos, fiebre, ictericia), que son los síntomas que describe el paciente.
 - » Los trastornos más comunes que se manifiestan principalmente como fatiga reciente (que dura menos de 1 mes) son los eventos adversos de los medicamentos, la anemia, el estrés o la depresión.
 - » Las causas más comunes que se manifiestan principalmente como fatiga prolongada (que dura de 1 a 6 meses) son la diabetes, el hipotiroidismo, los trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño) y el cáncer.
 - » Las causas más comunes que se manifiestan principalmente como fatiga crónica (que dura más de 6 meses) son la encefalomiелitis miálgica/enfermedad de intolerancia al esfuerzo sistémico/síndrome de fatiga crónica, el síndrome de fatiga posviral, las causas psicológicas (por ejemplo, depresión) y los medicamentos.

Hay varios factores que suelen causar fatiga como síntoma principal, generalmente prolongada o crónica, o bien contribuir a esta.⁽¹⁷⁶⁾

- » **Medicamentos:** Antidepresivos, antihistamínicos (primera generación), antihipertensivos, abandono del consumo de cocaína (generalmente fatiga reciente), diuréticos que causan hipopotasemia, relajantes musculares, drogas recreativas, sedantes.⁽¹⁷⁶⁾
- » **Vacunas en general:** Las vacunas, sobre todo las que contienen adyuvantes de partículas de aluminio poco degradables, generan eventos adversos significativos, como la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica.⁽¹⁷⁷⁾ Este ha sido referido como uno de los principales eventos adversos sistémicos supuestamente atribuibles a la vacunación contra la hepatitis A y la hepatitis B.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La fatiga tras la inmunización ha sido notificada en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

DOLOR ARTICULAR

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada del dolor articular (artralgia y artritis) como ESAVI.

Categoría: Sistémico

Listado en: BC y SPEAC

Fundamento para la inclusión: Posible causa de ESAVI.⁽⁸⁵⁾

Acerca del ESAVI: La artritis y la artralgia se notifican como ESAVI con diversas vacunas. La evidencia actual que vincula la vacunación con la artritis incidente o con el empeoramiento de la artritis es demasiado heterogénea e incompleta para inferir una asociación causal.⁽⁸⁵⁾

Definición de caso: Dolor articular (artralgia) o inflamación articular con hinchazón, enrojecimiento o calor (artritis) que se asocia con la limitación de las actividades cotidianas y dura 24 horas o más. En cuanto a los criterios temporales, la artritis y la artralgia ocurren de 0 a 30 días después de la inmunización con una vacuna inactivada o de 0 a 42 días después de la inmunización con una vacuna viva.^{(178) (179)} ([Definición de caso completa de dolor articular](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	No interfiere con la actividad	Cierto grado de interferencia con la actividad	Impide la actividad cotidiana diaria	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por dolor articular intenso, ya sea nuevo o que empeora.

Factores de riesgo de dolor articular:

- » **Enfermedades y otros factores:** El dolor articular puede ser el primer síntoma de un trastorno que afecta a otros órganos del cuerpo, como un trastorno autoinmunitario o una infección de todo el cuerpo. Los síntomas de algunos trastornos autoinmunitarios pueden incluir fiebre, llagas en la boca y sarpullido. El dolor que comienza en una articulación también puede ser el primer síntoma de un trastorno que, con el paso del tiempo, acaba afectando a muchas articulaciones.⁽¹⁸⁰⁾ El dolor articular incluye molestias, dolores e inflamación en cualquiera de las articulaciones del cuerpo. El dolor articular es un motivo común de consulta. En ocasiones, es consecuencia de una enfermedad o lesión. El dolor articular puede ser causado por artritis, bursitis o inflamación de las estructuras amortiguadoras que recubren las articulaciones, lupus, gota, ciertas enfermedades infecciosas (como paperas, gripe y hepatitis), condromalacia rotuliana o la degradación del cartílago en la rótula, una lesión, tendinitis o inflamación del tendón, una infección ósea o el uso excesivo de una articulación, cáncer, fibromialgia, osteoporosis, sarcoidosis o raquitismo.⁽¹⁸¹⁾
- » **Medicamentos:** Algunos medicamentos para tratar el melanoma (vemurafenib, dabrafenib).⁽¹⁸²⁾
- » **Vacunas en general:** El vínculo entre la vacunación y la artritis o la artralgia puede limitarse a vacunas específicas, según la evidencia disponible para cada tipo de vacuna (por ejemplo, las vacunas contra la gripe o contra el VPH); centrarse en los ensayos clínicos y los estudios observacionales permitirá conocer las medidas de asociación y las correspondientes medidas de varianza. En la revisión de los estudios, se mencionaron, entre otras, las vacunas contra la gripe, la rubéola, la hepatitis B, el VPH, la meningitis meningocócica y neumocócica, la rabia, la hepatitis A, la vacuna SPR y la vacuna DTPw como posibles causantes de dolor articular como evento adverso.⁽⁸⁵⁾ Como manifestaciones sistémicas generales, se citó el dolor articular como una posible ocurrencia en menos de 1% de quienes recibieron la vacuna antineumocócica 23-valente (las manifestaciones son leves y transitorias, y desaparecen tras aproximadamente 24 horas) y la vacuna contra la fiebre amarilla.⁽²¹⁾ La artritis transitoria o artralgia no es una contraindicación para recibir dosis adicionales de las vacunas.⁽⁷⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ El dolor articular fue uno de los efectos secundarios más notificados, que en

general duró varios días con la vacuna de Moderna.⁽¹⁸³⁾ Uno de los eventos adversos comunes (que puede afectar a más de una de cada diez personas) citados por el Serum Institute of India fue el dolor articular.⁽¹⁸⁴⁾

DIARREA

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada de la diarrea como ESAVI.

Categoría: Sistémico

Listado en: BC y SPEAC

Fundamento para la inclusión: La diarrea también es un ESAVI que se notifica con frecuencia tanto en sistemas de vigilancia pasiva como en ensayos clínicos, para vacunas orales y no orales.⁽¹⁸⁵⁾

Acerca del ESAVI: Afección común, caracterizada por una mayor frecuencia de evacuaciones intestinales y una consistencia más líquida de las heces. Aunque la diarrea aguda suele ser autolimitada, también puede provocar un cuadro grave de deshidratación, que a su vez puede ocasionar una reducción anormal del volumen sanguíneo, disminución de la presión arterial y daños en los riñones, el corazón, el hígado, el cerebro y otros órganos. Los niños y las personas mayores son particularmente propensos a la deshidratación que ocurre como consecuencia de la diarrea. En los estudios epidemiológicos, la diarrea en general se define como el paso de tres o más deposiciones blandas o acuosas en un período de 24 horas; se entiende por deposición blanda aquella que adopta la forma del recipiente de las heces.⁽¹⁸⁵⁾

Definición de caso: La definición de caso se estructura en dos niveles de certeza diagnóstica; uno de los niveles está destinado principalmente a fines epidemiológicos y no se utiliza como criterio para indicar un tratamiento, ya que define un cuadro clínico sin inferir una relación causal con una determinada exposición.⁽¹⁸⁵⁾ ([Definición de caso completa de diarrea](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	De dos a tres deposiciones blandas en 24 horas	De cuatro a cinco deposiciones blandas en 24 horas	Seis o más deposiciones blandas en 24 horas	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por diarrea intensa.

Factores de riesgo de diarrea:

- » **Enfermedades y otros factores:** Gastroenteritis por rotavirus y varios otros agentes diarreicos infecciosos: *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, rotavirus y especies de *Shigella*. Cuadros clínicos anteriores relevantes que puedan afectar la evaluación de la diarrea como ESAVI, incluidas hospitalizaciones recientes, enfermedades o viajes.⁽¹⁸⁵⁾ La diarrea es un síntoma de las infecciones causadas por unos pocos parásitos, virus y bacterias, la mayoría de los cuales se propagan a través del agua contaminada con heces. Los rotavirus y la *Escherichia coli* son los dos agentes etiológicos más comunes de la diarrea moderada a grave en los países de ingresos bajos. Otros patógenos, como las especies de *Cryptosporidium* y *Shigella*, también pueden ser relevantes. Además, es necesario considerar los patrones etiológicos específicos del lugar en cuestión. También pueden contribuir a la enfermedad otras causas, como la mala higiene personal, los alimentos preparados o almacenados en condiciones

insalubres, el almacenamiento doméstico y manejo inseguros del agua, y el pescado y los mariscos contaminados.⁽¹⁸⁶⁾ La ingesta frecuente de productos lácteos suele dar como resultado la aparición constante de diarrea.⁽¹⁸⁷⁾

- » **Medicamentos:** Pueden contribuir a la enfermedad los laxantes, los antiácidos que contienen magnesio, la cafeína, los medicamentos contra el cáncer, muchos antibióticos, la colchicina, la quinina/quinidina, los análogos de la prostaglandina y los excipientes (por ejemplo, lactosa) en enjuagues bucales. En la diarrea causada por antibióticos, estos atacan a las bacterias buenas y malas del cuerpo, por lo que destruyen la microbiota intestinal y dificultan la digestión. Según el tipo de medicamento, la diarrea puede ser constante, sobre todo si se debe tomar todos los días durante mucho tiempo.⁽¹⁸⁷⁾
- » **Vacunas en general:** La diarrea temporal puede ocurrir después de recibir la vacuna contra los rotavirus;⁽¹⁸⁸⁾ la vacuna contra la difteria y el tétanos para adultos; la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina; las vacunas basadas en adenovirus; la vacuna contra el cólera; la vacuna contra el meningococo B y la vacuna contra la fiebre tifoidea.⁽¹⁸⁹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La diarrea es una de las reacciones frecuentes a la vacuna contra la COVID-19, y puede ser un indicio de que el cuerpo de la persona vacunada está generando una respuesta inmunitaria a la vacuna. En general, la diarrea desaparece en uno o dos días.⁽¹⁹⁰⁾ La diarrea tras la inmunización ha sido notificada en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

ESCALOFRÍOS

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada de los escalofríos como ESAVI.

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Los escalofríos también son un ESAVI que se notifica con frecuencia tanto en sistemas de vigilancia pasiva como en ensayos clínicos, para vacunas orales y no orales.⁽¹⁸⁹⁾

Acerca del EVADIE: Sensación de frío sin causa aparente, que puede ocurrir cuando los músculos se expanden y contraen reiteradamente y se contraen los vasos sanguíneos cutáneos. Los escalofríos pueden presentarse con fiebre y causar temblores, que pueden ser constantes y cada episodio puede durar hasta una hora. Los escalofríos también pueden ocurrir periódicamente y durar varios minutos.⁽¹⁹¹⁾ La investigación de los escalofríos como evento adverso los ha relacionado con las náuseas, las neoplasias, la cefalea, los trastornos infecciosos y las reacciones a medicamentos. También están vinculados con la activación de los fibroblastos.⁽¹⁹²⁾ Los escalofríos son la percepción subjetiva de los temblores asociados con cambios rápidos de la temperatura corporal. Son el resultado de contracciones musculares involuntarias que ocurren en respuesta a una disminución repentina de la temperatura corporal por debajo del valor normal de referencia.⁽¹⁹³⁾

Definición de caso: Sensación de frío acompañada de temblores.⁽¹⁹²⁾ ([Definición de caso completa de escalofríos](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	No interfiere con la actividad	Cierto grado de interferencia con la actividad	Impide la actividad cotidiana diaria	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por escalofríos intensos

Factores de riesgo de escalofríos:

- » **Enfermedades y otros factores:** En ocasiones, se presentan escalofríos como consecuencia de la exposición a un ambiente frío. También pueden ocurrir en respuesta a una infección bacteriana o viral que cause fiebre. Los escalofríos se asocian comúnmente con gastroenteritis bacteriana o viral, gripe, meningitis, sinusitis, neumonía, faringitis estreptocócica, infecciones del tracto urinario y malaria.⁽¹⁹¹⁾

Las investigaciones sobre los escalofríos como evento adverso los vinculan con náuseas, neoplasias, dolores de cabeza, trastornos infecciosos y reacciones a los medicamentos.⁽¹⁹²⁾

Cuadros clínicos que pueden causar escalofríos: infecciones bacterianas como listeria, neumonía e infecciones del tracto urinario; cáncer, por ejemplo, leucemia; resaca; baja azúcar en sangre (hipoglucemia) en personas con diabetes; sudores nocturnos relacionados con la menopausia o sofocos, ataques de pánico; infecciones parasitarias, como la giardiasis; síndrome séptico; virus, incluidos los que provocan gripe; anestesia general para las cirugías; aumento de adrenalina después de un evento traumático, como un accidente o un evento que supone un riesgo inminente. El trauma psicológico, incluido el trastorno de estrés posttraumático, también puede generar temblores.⁽¹⁹⁴⁾ Los escalofríos son un síntoma importante de ciertas enfermedades, como la malaria.⁽¹⁹⁵⁾

“Piel de gallina” no es sinónimo de escalofríos: la primera se produce debido al contacto con aire frío. También puede ocurrir como consecuencia de emociones fuertes, como el miedo o una conmoción. Cuando se produce piel de gallina, el vello corporal se eriza para formar una capa aislante. Cuando una persona tiene escalofríos, puede o no tener también piel de gallina.⁽¹⁹⁵⁾

- »
- » **Medicamentos:** Abstinencia de drogas (consumo de sustancias psicoactivas).⁽¹⁹⁴⁾
- » **Vacunas en general:** Pueden ocurrir escalofríos tras recibir la vacuna contra la meningitis B y la vacuna antineumocócica 13-valente.⁽¹⁸⁹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Los escalofríos se encuentran entre los eventos adversos más comunes notificados en adultos después de la vacunación contra la COVID-19.⁽¹⁹⁶⁾ Los escalofríos resultantes de la inmunización han sido notificados en ensayos clínicos y por países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada de la cefalea como ESAVI.

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir la vacuna contra la COVID-19.

Acerca del ESAVI: Los trastornos de cefalea, caracterizados por dolores de cabeza recurrentes, se encuentran entre los trastornos más comunes del sistema nervioso.⁽¹⁹⁷⁾ La cefalea es un dolor en cualquier región de la cabeza. Las cefaleas pueden producirse en uno o ambos lados de la cabeza, estar confinadas a una zona determinada, irradiarse desde un punto a toda la cabeza, o sentirse como una presión intensa. La cefalea puede ser un dolor agudo, pulsátil o sordo. Las cefaleas aparecen de forma gradual o repentina y duran desde menos de una hora hasta varios días.⁽¹⁹⁸⁾

Definición de caso: La cefalea es dolor en cualquier región de la cabeza. Las cefaleas pueden producirse en uno o ambos lados de la cabeza, estar confinadas a una zona determinada, irradiarse desde un punto a toda la cabeza o sentirse como una presión intensa.⁽¹⁹⁸⁾ ([Definición de caso completa de cefalea](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	No interfiere con la actividad	Cierto grado de interferencia con la actividad	Impide la actividad cotidiana diaria	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por cefalea intensa

Factores de riesgo de cefalea:

- » **Enfermedades y otros factores:** La cefalea es una característica dolorosa e incapacitante presente en un pequeño número de trastornos primarios relacionados, a saber, migraña, cefalea tensional y cefalea en brotes. La prevalencia de la cefalea en adultos se estima en 50% (sintomática al menos una vez en el último año). Entre 50 y 75% de los adultos de 18 a 65 años en todo el mundo han tenido cefalea en el último año, y 30% o más de estas personas han notificado tener migraña. La presencia de cefalea durante 15 o más días por mes afecta entre 1,7 y 4% de la población adulta de todo el mundo. A pesar de las variaciones regionales, los trastornos de cefalea son un problema mundial, que afecta a personas de todas las edades, etnias, niveles de ingresos y zonas geográficas.⁽¹⁹⁷⁾ Las causas de las cefaleas secundarias pueden ser el embarazo, las afecciones sistémicas (por ejemplo, una infección), el hipotiroidismo, la arteritis de células gigantes, los accidentes cerebrovasculares y los tumores cerebrales.⁽¹⁹⁹⁾ Hay pacientes que han notificado la presencia de cefalea crónica diaria tras la recuperación de la infección por COVID-19, que se caracteriza por una aparición evidente y distintiva de naturaleza persistente. Se sabe que las infecciones virales extracraneales son el principal factor desencadenante de la cefalea crónica diaria, además de los acontecimientos estresantes de la vida y los procedimientos invasivos, como la intubación. La cefalea es un síntoma frecuente asociado con la infección en curso por SARS-CoV2 (hasta 34% de los casos); sin embargo, se ha observado cefalea crónica semanas después de la recuperación.⁽²⁰⁰⁾ En algunos casos, la cefalea primaria puede desencadenarse por factores relacionados con el estilo de vida, entre ellos, el consumo de alcohol, en particular de vino tinto; la ingesta de ciertos alimentos, como las carnes procesadas que contienen nitratos; los cambios en los patrones de sueño o falta de sueño; la mala postura; la mala alimentación; y el estrés.⁽¹⁹⁸⁾

- » **Medicamentos:** La cefalea también puede ser consecuencia de una larga lista de cuadros clínicos, o bien ser secundaria a estos; el más común es la ingesta excesiva de medicamentos.⁽¹⁹⁷⁾ Una reacción adversa a un medicamento es una respuesta nociva e involuntaria que se produce a dosis generalmente utilizadas para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica. La cefalea es una reacción adversa de los siguientes medicamentos: amoxicilina, carbamazepina, diclofenaco, famotidina, ibuprofeno, inmunoglobulina, infliximab, ketorolaco, leflunomida, levamisol, metronidazol, naproxeno, ranitidina, rofecoxib, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina, trimetoprima, valaciclovir. También amiodarona, esteroides anabólicos, combinaciones de anticonceptivos, ciprofloxacina, danazol, corticosteroides, gentamicina, carbonato de litio, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, ofloxacina, ácido retinoico, tetraciclina, reemplazo de hormona tiroidea, vitamina A. También puede ocurrir como consecuencia de la abstinencia de sustancias psicoactivas: cefalea por abstinencia de cafeína, cefalea por abstinencia de opioides, cefalea por abstinencia de estrógenos, cefalea por abstinencia de ergotamina, cefalea por abstinencia de cocaína, cefalea por abstinencia de metisergida.⁽²⁰¹⁾
- » **Vacunas en general:** Cefalea como posible evento adverso con las vacunas contra la hepatitis A, el VPH, la gripe, el meningococo B, el neumococo (13-valente), la rabia, el tétanos, las vacunas Td y Tdpa, la vacuna contra la fiebre amarilla, el herpes zóster, las vacunas basadas en adenovirus, las vacunas contra el cólera, la encefalitis japonesa y la fiebre tifoidea.⁽¹⁸⁹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ La cefalea después de la inmunización ha sido notificada en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

REACCIONES LOCALES (EN EL LUGAR DE LA INYECCIÓN)

Un grupo de trabajo formado por Brighton Collaboration formuló una definición estandarizada de las reacciones locales como ESAVI. En ella se definieron reacciones locales específicas, a saber: nódulo, celulitis, absceso, induración, hinchazón y dolor.⁽²⁰²⁾

Categoría: Reacciones locales

Fundamento para la inclusión: Las reacciones locales son un ESAVI común: se encuentran entre los eventos adversos que se notifican con mayor frecuencia.⁽²⁰²⁾ Según el tipo de vacuna, hasta 80% de las dosis pueden ocasionar reacciones locales en el lugar de la inyección, como hinchazón, enrojecimiento o dolor. Las reacciones locales suelen presentarse a las pocas horas de recibida la inyección; en general son leves y no requieren ningún tratamiento específico.⁽²⁰³⁾

Acerca del ESAVI: Las reacciones locales forman parte de distintas nomenclaturas utilizadas para codificar eventos adversos en el lugar de la inyección: absceso, celulitis, induración, dolor/sensibilidad, erupción cutánea, hinchazón.⁽²⁰²⁾

Definición de caso:

Reacciones locales, definición general: Esta definición fue formulada por el grupo formado por Brighton Collaboration y permitirá comparar mejor los datos y comprender mejor las reacciones locales que se producen en el lugar de inyección. La definición cumple tres funciones: 1) determinar si hay una reacción local presente, es decir, actuar como un instrumento que permite detectar la presencia de cualquier reacción local; 2) precisar que hay una reacción local para orientar la determinación de cuál es la reacción local específica que está presente; y 3) junto con las directrices, constituir un instrumento de recopilación, análisis y presentación de

la información necesaria para estandarizar la evaluación de cualquier reacción local.⁽²⁰²⁾ ([Definición de caso completa de reacciones locales](#))

Nódulo: La característica clínica discreta (es decir, bien demarcada) del nódulo en el lugar de la inyección lo diferencia suficientemente de la induración aguda y la hinchazón, que constituyen un cuadro clínico más común pero son más difusas y de menor duración. Además, no se pudo establecer un tiempo de corte claro basado en la duración y la aparición del nódulo en el sitio de inyección en comparación con la induración aguda e hinchazón, según lo que se sabe en la actualidad sobre estas reacciones. Un nódulo es una formación sólida (bulto) de más de 2,5 cm de diámetro que persiste durante más de un mes, causada por engrosamiento epidérmico, infiltración inflamatoria de la piel o de los tejidos subcutáneos o depósitos de sustancias en el lugar de administración. Los nódulos son firmes y pueden incluir un aumento de la sensibilidad, dolor y picazón.⁽²⁰⁴⁾ ([Definición de caso completa de nódulo](#))

Celulitis: Se define como una afección cutánea inflamatoria aguda, infecciosa y expansiva, caracterizada por los siguientes criterios de inclusión y exclusión. Cabe destacar que la celulitis puede ir acompañada de fiebre o linfadenopatía regional; sin embargo, la presencia o ausencia de estos síntomas no influye en el nivel de certeza diagnóstica. Las manifestaciones clínicas de la celulitis están relacionadas con el organismo infeccioso y la técnica de vacunación utilizada, no con la vacuna administrada. Debido a que la celulitis como ESAVI suele tener por origen una infección bacteriana, en general se trata empíricamente con agentes antimicrobianos. Sin embargo, la identificación del agente etiológico es útil para adaptar el tratamiento y evitar la administración innecesaria de agentes antimicrobianos frente a reacciones locales significativas no infecciosas.⁽²⁰⁵⁾ ([Definición de caso completa de celulitis](#))

Absceso: Un absceso de origen infeccioso en el lugar de la inyección es una acumulación localizada de materiales de partes blandas, que puede ir acompañado de fiebre o linfadenopatía regional, y absceso estéril.⁽²⁰⁶⁾ ([Definición de caso completa de absceso](#))

Induración: La induración y la hinchazón en el lugar de la inyección son reacciones locales que se notifican con frecuencia después de la inmunización. Sin embargo, no hay definiciones estandarizadas de “hinchazón” e “induración”, y es posible que el término “induración” se use como sinónimo de “hinchazón” en algunos informes.⁽²⁰⁷⁾ ([Definición de caso completa de induración](#))

Hinchazón: La hinchazón en el lugar de la inyección es el ESAVI notificado con mayor frecuencia, también en los ensayos clínicos de vacunas. La hinchazón en el lugar de la inyección o cerca de este se define como un aumento de tamaño o volumen en este lugar que puede extenderse a toda la extremidad, dependiendo de la gravedad. En la actualidad se desconoce si la hinchazón localizada en el lugar de la inyección o cerca de este y la “hinchazón completa, superior o generalizada de las extremidades” son eventos diferentes desde un punto de vista fisiopatológico.⁽²⁰⁸⁾ ([Definición de caso completa de hinchazón](#))

Dolor en el lugar de la inmunización: Se trata de una experiencia sensorial y emocional desagradable vinculada con el daño tisular real o potencial; es el ESAVI local más frecuente. El dolor es el resultado de la estimulación de las neuronas sensoriales nociceptivas en el momento de la administración de la vacuna o del proceso inflamatorio en el tejido dañado después de ella.⁽²⁰⁹⁾ ([Definición de caso completa de dolor en el lugar de la inmunización](#))

Enrojecimiento: Este evento puede producirse en el lugar de la inyección. En general, es una manifestación leve y bien tolerada, que dura de 24 a 48 horas. Los signos inflamatorios locales generalmente desaparecen en las primeras 24 horas desde la administración de la vacuna.⁽²¹⁾ El enrojecimiento en el lugar de la inyección es una reacción común y esperable después de la administración de la vacuna. La inyección de material extraño en los tejidos y la irritación de los tejidos por el proceso de la inyección pueden producir una respuesta inflamatoria localizada.⁽⁷⁾ ([Definición de caso completa de enrojecimiento](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
Reacciones locales	No interfiere con la actividad	Cierto grado de interferencia con la actividad	Impide la actividad cotidiana diaria	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por dolor intenso
Hinchazón y enrojecimiento	> 2,0 cm a 5,0 cm (de 5 a 10 unidades de medida del instrumento)	> 5,0 cm a 10,0 cm (de 11 a 20 unidades de medida del instrumento)	> 10 cm (≥ 21 unidades de medida del instrumento)	Necrosis o dermatitis exfoliativa

Factores de riesgo de las reacciones locales:

- » **Enfermedades y otros factores:** Hay factores extrínsecos e intrínsecos que pueden afectar la reactogenia, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de las vacunas en cada persona. Entre estos factores, se encuentran las características del huésped, como la edad, el sexo, el origen étnico, la masa corporal, el estado general de salud y la inmunidad preexistente; y los factores relacionados con la composición y la administración de la vacuna, como la vía y el lugar de la administración, la técnica de inyección, el tipo de antígeno, la formulación de la vacuna y el tipo de adyuvante.

Características del huésped que pueden influir en la reactogenia: la edad (las funciones de los sistemas inmunitario y nervioso evolucionan a lo largo de la vida; estos cambios afectan las defensas contra las enfermedades infecciosas a diferentes edades y también pueden influir en la susceptibilidad a las reacciones adversas a la vacunación); el sexo (las mujeres tienden a experimentar una mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección, pero no síntomas sistémicos después de la vacunación, y pueden experimentar tasas más altas de reacciones de hipersensibilidad inmediata que posiblemente se expliquen debido a las diferencias genéticas u hormonales); los factores estresantes psicológicos y físicos y los ciclos circadianos (se sabe que las distintas manifestaciones del estrés y los ciclos circadianos influyen en el sistema inmunitario y, en particular, en la respuesta inflamatoria); el sobrepeso y la obesidad (se ha demostrado el vínculo entre estas patologías y la inflamación crónica de bajo nivel; sin embargo, hay estudios que indican que el aumento de la reactogenia en la población con sobrepeso probablemente se deba a la técnica de administración de la vacuna y no a la masa corporal en sí); la inmunidad preexistente (la anterior a la vacunación y la inducida por la vacuna).⁽²¹⁰⁾

- » **Medicamentos:** Una reacción adversa a un medicamento es una respuesta no deseada e involuntaria a un medicamento que se produce con las dosis terapéuticas habituales.⁽²¹¹⁾
- » **Vacunas en general:** Pueden causar reacciones locales tras la vacunación las siguientes vacunas: la vacuna Tdpa, la vacuna contra el Hib, el VPH, la gripe, el meningococo B, el neumococo (13-valente), la poliomielitis, la rabia, la vacuna Td, la vacuna contra la hepatitis B y la hepatitis A, la vacuna SPR, la vacuna SPRV, la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (ACYW), la vacuna contra el neumococo (23-valente), la fiebre amarilla, el herpes zóster, la encefalitis japonés y la fiebre tifoidea.⁽¹⁸⁹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Las reacciones locales después de la inmunización han sido notificadas en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

MALESTAR GENERAL

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir la vacuna contra la COVID-19.

Acerca del ESAVI: El malestar general es un síntoma que puede presentarse con casi cualquier afección. Puede aparecer lenta o rápidamente, según el tipo de enfermedad.⁽²¹²⁾ Es un estado en el que el paciente no goza de buena salud. “Algunos de sus síntomas eran fatiga y malestar general”.⁽²¹³⁾

Definición de caso: Sensación general de incomodidad, enfermedad o falta de bienestar.⁽²¹²⁾ ([Definición de caso completa de malestar general](#))

Factores de riesgo de malestar general:

- » **Enfermedades y otros factores:** Existen numerosas causas posibles del malestar general, como una lesión, una enfermedad o un traumatismo, un trastorno musculoesquelético, la artritis, osteoartritis o artritis reumatoide, los trastornos virales agudos (VIH o sida, fibromialgia, enfermedad de Lyme, hepatitis) o el síndrome de fatiga crónica (un trastorno complejo que se caracteriza por una sensación de dolor generalizado). Las afecciones crónicas que pueden causar malestar general son la anemia grave, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las nefropatías, las hepatopatías, la diabetes y los trastornos de salud mental. Otras causas del malestar general son las infecciones parasitarias, la gripe, la mononucleosis, el cáncer, la disfunción de la glándula suprarrenal y la diabetes.⁽²¹⁴⁾
- » **Medicamentos:** Entre los medicamentos que también pueden poner a aumentar el riesgo de sufrir malestar general, se encuentran los anticonvulsivos, algunos medicamentos utilizados para tratar la hipertensión y las cardiopatías (específicamente los betabloqueantes), los medicamentos utilizados para tratar afecciones psiquiátricas y los antihistamínicos. Algunos medicamentos pueden no ocasionar malestar general por sí solos, pero sí cuando se combinan con otros.⁽²¹⁴⁾
- » **Vacunas en general:** Pueden causar malestar general (como ESAVI) las siguientes vacunas: la vacuna contra la fiebre tifoidea, el cólera, el herpes zóster, la vacuna Tdpa, la vacuna Td, la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23), la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13V), la vacuna contra el meningococo B y la vacuna DTPa. También las vacunas de inmunoglobulina contra la varicela, la rabia y la gripe.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ El malestar general después de la inmunización ha sido notificado en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

DOLOR MUSCULAR (MIALGIA)

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir la vacuna contra la COVID-19.

Acerca del EVADIE: Dolor habitual que puede afectar a varios músculos.⁽²¹⁵⁾

Definición de caso: Se describe como dolor de los músculos o dolor asociado a los ligamentos, los tendones y las partes blandas que conectan a los huesos, órganos y músculos.⁽²¹⁵⁾ ([Definición de caso completa de dolor muscular](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	No interfiere con la actividad	Cierto grado de interferencia con la actividad	Impide la actividad cotidiana diaria	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por dolor muscular intenso, ya sea nuevo o que empeora

Factores de riesgo de dolor muscular:

- » **Enfermedades y otros factores:** No todos los dolores musculares están relacionados con el estrés, la tensión y la actividad física. Algunas explicaciones médicas para la mialgia incluyen la fibromialgia, especialmente si los dolores y molestias duran más de tres meses, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de dolor miofascial (que causa la inflamación de los tejidos conectivos musculares llamados “fascias”), las infecciones (como la gripe, la poliomielitis o las infecciones bacterianas), los trastornos autoinmunitarios (como el lupus, la dermatomiositis y la polimiositis) y los problemas de tiroides (como el hipotiroidismo o la hipopotasemia por hipertiroidismo [potasio bajo]).⁽²¹⁵⁾
- » **Medicamentos:** Ciertos medicamentos o fármacos, como las estatinas, inhibidores de la ECA o la cocaína.⁽²¹⁵⁾
- » **Vacunas en general:** Pueden causar dolor muscular (como ESAVI) las siguientes vacunas: la vacuna contra la fiebre amarilla, el herpes zóster, el ántrax, la gripe, la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (ACYW), la vacuna contra el meningococo B y la encefalitis japonesa.⁽¹⁸⁹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ El dolor muscular después de la inmunización ha sido notificado en ensayos clínicos y por diferentes países, para diferentes vacunas, entre los ESAVI.⁽²⁴⁾

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir la vacuna contra la COVID-19.

Acerca del ESAVI: Las náuseas y los vómitos son síntomas de muchas afecciones diferentes, como embarazo (durante el primer trimestre), conmociones cerebrales y gastroenteritis virales. Puede ser útil tomar bebidas heladas y comer alimentos ligeros y no irritantes para reducir las náuseas y los vómitos en adultos y niños.⁽²¹⁷⁾

Definición de caso: Las náuseas y los vómitos no son enfermedades, sino síntomas de muchas afecciones diferentes, tales como infecciones (gastroenteritis virales), intoxicación alimentaria, mareo producido por el movimiento, ingesta excesiva, obstrucción intestinal, distintas enfermedades, conmoción o daño cerebral, apendicitis y migrañas.⁽²¹⁷⁾ ([Definición de caso completa de náuseas y vómitos](#))

Escala de valoración del evento⁽¹⁷²⁾

Escala de valoración del evento	Leve (grado 1)	Moderado (grado 2)	Grave (grado 3)	Potencialmente mortal (grado 4)
	1 a 2 veces en 24 horas	Más de 2 veces en 24 horas	Requiere hidratación intravenosa	Visita a la sala de urgencias u hospitalización por choque hipotensivo

Factores de riesgo de náuseas y los vómitos:

- » **Enfermedades y otros factores:** Las náuseas y los vómitos pueden ocurrir tanto en población infantil como adulta. Las personas que se someten a tratamientos contra el cáncer, como la radioterapia o la quimioterapia, tienen un mayor riesgo de presentar náuseas y vómitos. Las embarazadas en su primer trimestre también pueden presentar náuseas y vómitos, síntomas comúnmente conocidos como “náuseas matutinas”. Se estima que entre 50 y 90% de las embarazadas presentan náuseas, mientras que entre 25 y 55% presentan vómitos. Las causas de las náuseas y los vómitos son bastante similares: mareo producido por el movimiento, náuseas y vómitos en los primeros meses de embarazo, dolor intenso, exposición a sustancias químicas tóxicas, estrés emocional (miedo), colecistopatías, intoxicación alimentaria, indigestión, diversos virus y ciertos olores. Las causas de los vómitos difieren según la edad. En los adultos, el vómito es comúnmente el resultado de una infección viral o una intoxicación alimentaria, y ocasionalmente de mareo producido por el movimiento y enfermedades que provocan fiebre alta. En la niñez, es común que ocurran debido a una infección viral, intoxicación alimentaria, mareo, exceso de comida, tos y enfermedades que provocan fiebre alta. Aunque es poco frecuente, la obstrucción intestinal puede causar vómitos, por lo general en la primera infancia. Por lo general, el vómito es inofensivo, pero puede ser signo de una enfermedad más grave, como una conmoción cerebral, encefalitis, meningitis, obstrucción intestinal, apendicitis, migrañas o tumores cerebrales. Otra preocupación relacionada con los vómitos es la deshidratación.⁽²¹⁷⁾
- » **Medicamentos:** Los vómitos asociados con la radioterapia, los medicamentos contra el cáncer, el alcohol y la morfina a menudo se pueden tratar con otro tipo de terapia farmacológica.⁽²¹⁷⁾
- » **Vacunas en general:** Las siguientes vacunas pueden provocar eventos adversos como náuseas y vómitos: la vacuna DTPa, las vacunas contra el rotavirus, la fiebre tifoidea, la vacuna de virus vivos atenuados contra la gripe, la vacuna contra el cólera y el herpes zóster.⁽¹⁸⁹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Las náuseas y los vómitos como ESAVI han sido notificados en ensayos clínicos y por países, para diferentes vacunas.⁽²⁴⁾

NEUTROPENIA

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir una vacuna contra la COVID-19.

Sobre el EVADIE: La neutropenia es una reducción del recuento de neutrófilos en la sangre. Si es grave, aumenta el riesgo y la gravedad de las infecciones bacterianas y fúngicas. Los síntomas focales de infección pueden pasar inadvertidos, pero la mayoría de las infecciones graves vienen acompañadas de fiebre.

El diagnóstico se basa en el recuento de leucocitos con fórmula diferencial, pero en la evaluación es necesario descubrir la causa. Si hay fiebre, se presume una infección y se requiere administrar un tratamiento empírico inmediato con antibióticos de amplio espectro, especialmente cuando la neutropenia es grave. En ocasiones es útil el tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos.⁽²¹⁸⁾

Definición de caso:

La neutropenia transitoria se caracteriza por una disminución pasajera del recuento de neutrófilos, y muchas de las causas subyacentes son reversibles.⁽²¹⁸⁾

Factores de riesgo de neutropenia:

- » **Enfermedades y otros factores:** Numerosos factores pueden causar neutropenia por medio de la destrucción, la disminución de la producción o el almacenamiento anormal de neutrófilos: cáncer y tratamientos contra el cáncer, leucemia, quimioterapia, radioterapia, infecciones, varicela, virus de Epstein-Barr, hepatitis A, B o C, VIH/sida, sarampión, infección por Salmonella, septicemia fulminante del torrente sanguíneo, enfermedades autoinmunitarias, granulomatosis con poliangeitis (anteriormente denominada “granulomatosis de Wegener”), lupus, artritis reumatoide, trastornos de la médula ósea, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis; afecciones congénitas, como el síndrome de Kostmann (trastorno que implica una baja producción de neutrófilos), razones desconocidas (que se diagnostican como “neutropenia crónica idiopática”), deficiencias vitamínicas, anomalías del bazo. Es posible presentar neutropenia sin que ello implique un mayor riesgo de infección, lo que se denomina “neutropenia benigna”.⁽²¹⁹⁾
- » **Medicamentos:** Una causa común de la neutropenia son los medicamentos utilizados para tratar el hipertiroidismo, como el metimazol (Tapazol) y el propiltiouracilo; algunos antibióticos, entre ellos, vancomicina (Vancocin), penicilina G y oxacilina; medicamentos antivirales, como ganciclovir (Cytovene) y valganciclovir (Valcyte); medicamentos antiinflamatorios para afecciones como la colitis ulcerosa o la artritis reumatoide, incluida la sulfasalazina (Azulfidine); algunos medicamentos antipsicóticos, como la clozapina (Clozaril, Fazaclo, entre otros) y la clorpromazina; medicamentos utilizados para tratar los ritmos cardíacos irregulares, incluidas la quinidina y la procainamida; levamisol, un medicamento veterinario que no está aprobado para uso humano en Estados Unidos, pero que suele mezclarse con cocaína; quimioterapia contra el cáncer.⁽²¹⁹⁾
- » **Vacunas en general:** Los ensayos clínicos y la revisión de la literatura arrojaron varios casos de neutropenia en las primeras dos semanas después de la vacunación, si bien en general fue transitoria, con un resultado clínico benigno, tanto en el caso de vacunas candidatas como en el caso de vacunas autorizadas y conocidas.⁽²²⁰⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Los países han dado seguimiento a la neutropenia posterior a la vacunación como ESAVI para diferentes vacunas.⁽²⁴⁾

REACCIONES ALÉRGICAS

Categoría: Sistémico

Fundamento para la inclusión: Posibles efectos secundarios después de recibir una vacuna contra la COVID-19.

Acerca del EVADIE: Trastorno caracterizado por una respuesta adversa local o general a la exposición a un alérgeno. Reacción local o general de un organismo tras el contacto con un alérgeno específico al que ha estado

expuesto previamente y al que se ha sensibilizado. Alteración de la reactividad a un antígeno, lo que puede dar lugar a reacciones patológicas tras la exposición a ese antígeno.⁽²²¹⁾

Definición de caso:

Una reacción alérgica de la piel que incluye cualquiera de los siguientes: urticaria, eritema, prurito, sensación de hormigueo, edema localizado o generalizado (en las capas más profundas de la piel, los tejidos subcutáneos o en la mucosa que recubre la garganta, las vías respiratorias y el intestino), que puede ocurrir de 0 a 2 días después de la vacunación.⁽²²²⁾ ([Definición de caso completa de reacciones alérgicas](#))

| Factores de riesgo de reacciones alérgicas:

- » **Enfermedades y otros factores:** Las sustancias que a menudo causan reacciones alérgicas son el polen, los ácaros del polvo, las esporas de moho, la caspa de las mascotas, los alimentos, las picaduras de insectos y los medicamentos. Los factores genéticos y el medioambiente también inciden en esta reacción. El sistema inmunitario normalmente combate los gérmenes (es el sistema de defensa del cuerpo) pero, en la mayoría de las reacciones alérgicas, responde a una falsa alarma. Un alérgeno induce respuestas inmunitarias mediadas por la IgE de tipo I o mediadas por células T de tipo IV (heces de ácaros del polvo domésticos, caspa de los animales, polen [árboles, césped, malas hierbas], moho, alimentos, saliva y veneno de insectos [transmitido por picaduras], medicamentos, látex, productos químicos de uso doméstico). Los desencadenantes de las alergias son casi siempre proteínas de bajo peso molecular, muchas de las cuales se adhieren a partículas en el aire.⁽²²²⁾
- » **Medicamentos:** La hipersensibilidad a los medicamentos es una reacción inmunitaria a un medicamento. Los síntomas varían de leves a graves e incluyen erupciones, anafilaxia y enfermedad del suero. Algunos de estos medicamentos son los siguientes: abacavir, alopurinol, carbamazepina, fosfenitoína, fenitoína, lamotrigina.⁽²²³⁾
- » **Vacunas en general:** En muchas reacciones mediadas por la IgE y reacciones alérgicas de tipo inmediato, los alérgenos primarios son las proteínas. Las alergias que más comúnmente provocan reacciones a las vacunas son la alergia al huevo y a la gelatina y, con menor frecuencia, a la levadura o al látex (la tasa promedio de reacciones del tipo inmediato en niños y adolescentes es de 0,22 casos por 100.000 dosis de vacuna, en 31% de los cuales se notificaron reacciones de tipo inmediato después de la primera dosis). Las vacunas que tienen probabilidad de causar reacciones alérgicas son las siguientes: la vacuna SPR, la vacuna SPRV, la vacuna contra la rabia, la fiebre tifoidea, la fiebre amarilla, el herpes zóster, la gripe, vacuna de virus inactivados contra la poliomielitis;⁽²²⁴⁾ también otras como la vacuna contra la difteria y el tétanos y la vacuna antimeningocócica conjugada C.⁽²¹⁾
- » **Vacunas contra la COVID-19:** Las vacunas contra la COVID-19 se han introducido a nivel mundial y millones de personas están recibiendo varios tipos de vacunas, muchas de las cuales utilizan nuevas plataformas vacunales.⁽²²⁾ Las reacciones alérgicas como ESAVI han sido reportados en ensayos clínicos y por países, para diferentes vacunas.⁽²⁴⁾

DEFINICIONES DE CASO COMPLETAS, PARTE A

Anafilaxia Definición de caso completa del EVADIE⁽¹³⁾

Nivel 1 de certeza diagnóstica:

- ≥ 1 criterio dermatológico principal Y
- ≥ 1 criterio cardiovascular principal O ≥ 1 criterio respiratorio principal.

Nivel 2 de certeza diagnóstica:

- ≥ 1 criterio cardiovascular principal Y ≥ 1 criterio respiratorio principal O
- ≥ 1 criterio cardiovascular O criterio respiratorio principal Y
- ≥ 1 criterio secundario que afecte a ≥ 1 sistema diferente (que no sea el cardiovascular ni el respiratorio) O
- (≥ 1 criterio dermatológico principal) Y (≥ 1 criterio cardiovascular O respiratorio secundario).

Nivel 3 de certeza diagnóstica:

- ≥ 1 criterio cardiovascular O respiratorio secundario Y
- ≥ 1 criterio secundario de cada uno de ≥ 2 sistemas o categorías diferentes.

La definición de caso debe aplicarse cuando no haya otro diagnóstico claro para el evento notificado que explique la combinación de signos y síntomas.

Criterios principales y secundarios utilizados en la definición de casos de anafilaxia

Criterios	Principal	Secundario
Dermatológicos o de las mucosas:	<ul style="list-style-type: none"> • urticaria o eritema generalizados • angioedema, localizado o generalizado* • prurito generalizado con erupción cutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • prurito generalizado sin erupción cutánea • sensación de pinchazos generalizada • urticaria localizada en el lugar de la inyección • enrojecimiento y prurito ocular
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • hipotensión medida • diagnóstico clínico de choque descompensado, indicado por la combinación de al menos tres de los siguientes: taquicardia, tiempo de llenado capilar > 3 s, volumen de pulso central reducido, disminución del nivel de conciencia o pérdida del conocimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • circulación periférica reducida, indicada por la combinación de al menos dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - taquicardia, - tiempo de llenado capilar > 3 s sin hipotensión, y - disminución del nivel de conciencia
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • sibilancias bilaterales (broncoespasmo) • estridor; • inflamación de las vías respiratorias altas (labios, lengua, faringe, úvula o laringe) • dos o más de los siguientes síntomas de dificultad respiratoria: taquipnea, uso acentuado de los músculos respiratorios accesorios (esternocleidomastoideo, intercostales, etc.), tiraje intercostal, cianosis, quejido espiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • tos seca persistente, ronquera • dificultad para respirar sin sibilancias ni estridor • sensación de cierre de la garganta • estornudos, rinorrea

Criterios	Principal	Secundario
Gastrointestinales		<ul style="list-style-type: none"> diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
De laboratorio		<ul style="list-style-type: none"> elevación de la triptasa de los mastocitos que supera el límite superior de la normalidad

* Excluye el angioedema hereditario.

[Regresar a anafilaxia](#)

Síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) Definición de caso completa del EVADIE (provisional)⁽²⁶⁾

Criterios de Brighton Collaboration para definir un caso de nivel 1 de trombosis con trombocitopenia

- Un recuento de plaquetas de menos de 150.000/ μ l de nueva aparición sin antecedentes de recepción de heparina en los últimos 100 días

Y

Hallazgos en estudios de diagnóstico por imágenes, cirugía o examen anatomopatológico compatibles con una trombosis o tromboembolia

Los estudios de diagnóstico por imágenes pueden ser cualesquiera de los siguientes, según la ubicación de la lesión:

- Ecografía Doppler
- Tomografía computarizada (TC): contraste/angiografía
- Venografía o arteriografía por resonancia magnética
- Ecocardiograma
- Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión
- Angiografía convencional o de sustracción digital

O

- Procedimiento que confirme la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía)

O

- Examen anatomopatológico compatible con trombosis o tromboembolia, como biopsia o autopsia

El estudio de diagnóstico por imágenes más adecuado dependerá de la ubicación de la lesión. Se puede utilizar cualquiera de los estudios enumerados según la disponibilidad y la recomendación del radiólogo o el especialista que corresponda.

Además de la presencia de trombocitopenia, no son necesarios otros resultados anormales en las pruebas de coagulación de laboratorio para confirmar el diagnóstico, ya que los resultados pueden ser normales en pacientes con trombosis o tromboembolia. Cuando sí hay otros resultados anormales, estos pueden confirmar el diagnóstico; por ejemplo:

- Dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad;

- Acortamiento del tiempo de protrombina o del tiempo de tromboplastina parcial por debajo del límite inferior normal para la edad.

Los criterios de Brighton Collaboration para definir un caso de nivel 1-H del síndrome de trombosis con trombocitopenia son los mismos que los del nivel 1, EXCEPTO que el caso tiene antecedentes de exposición a heparina dentro de los 100 días posteriores al inicio de los síntomas.

Criterios de Brighton Collaboration para definir un caso de nivel 2 de trombosis con trombocitopenia

(modificados): caso probable

- Un recuento de plaquetas de menos de 150.000/ μ l de nueva aparición sin antecedentes recientes de recepción de heparina en los últimos 100 días.

Y

Cuadro clínico compatible con trombosis o tromboembolia, por ejemplo:

- Síndromes clínicos específicos, entre ellos, cualquiera de los siguientes:
- Trombosis venosa profunda (TVP): los síntomas dependerán de la ubicación de la trombosis, por ejemplo: hinchazón, dolor, enrojecimiento o aumento de la temperatura en una extremidad; cefalea, trastornos de la vista, convulsiones por trombosis de la vena sinusal; dolor abdominal para la trombosis intraabdominal
- Tromboembolia pulmonar (TEP): dificultad para respirar de aparición repentina, dolor pleurítico, muerte súbita o detención de la actividad eléctrica sin pulso (criterios de Wells para la puntuación, según los hallazgos clínicos)
- Accidente cerebrovascular
- Infarto de miocardio
- Trombosis arterial

Y

- Hallazgos en estudios complementarios de diagnóstico por imágenes o de laboratorio (dímero D) que sean indicativos de trombosis o tromboembolia pero no concluyentes, entre ellos, cualquiera de los siguientes:
- Radiografía del tórax
- Ecocardiograma
- TAC sin contraste

O

- Dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad.

Los criterios de Brighton Collaboration para definir un caso de nivel 2-H del síndrome de trombosis con trombocitopenia son los mismos que los del nivel 2, EXCEPTO que el caso tiene antecedentes de exposición a heparina dentro de los 100 días posteriores al inicio de los síntomas.

Criterios de Brighton Collaboration para definir un caso de nivel 3 de trombosis con trombocitopenia

(modificados): caso posible

- Un recuento de plaquetas de menos de 150.000/ μ l de nueva aparición sin antecedentes recientes de recepción de heparina en los últimos 100 días.

Y

Cuadro clínico compatible con trombosis o tromboembolia, incluido cualquiera de los siguientes síndromes clínicos específicos (véase la lista completa en el diagrama de flujo a continuación):

- TVP: los síntomas dependerán de la ubicación de la trombosis, por ejemplo: hinchazón, dolor, enrojecimiento o aumento de la temperatura en una extremidad; cefalea, trastornos de la vista, convulsiones por trombosis de la vena sinusal, dolor abdominal por trombosis intraabdominal
- TEP: dificultad para respirar de aparición repentina, dolor pleurítico, muerte súbita o detención de la actividad eléctrica sin pulso (criterios de Wells para la puntuación, según los hallazgos clínicos)
- Accidente cerebrovascular
- Infarto de miocardio
- Trombosis arterial.

Los criterios de Brighton Collaboration para definir un caso de nivel 3-H del síndrome de trombosis con trombocitopenia son los mismos que los del nivel 3, EXCEPTO que el caso tiene antecedentes de exposición a heparina dentro de los 100 días posteriores al inicio de los síntomas.

Brighton Collaboration ha elaborado un algoritmo de decisión para la detección de casos de síndrome de trombosis con trombocitopenia.

[Regresar a STT](#)

Trombocitopenia Definición de caso completa del EVADIE⁽³⁷⁾

Definición de caso de Robert Wise et al. para Brighton Collaboration:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$ **Y** confirmado mediante examen de frotis sanguíneo **O** la presencia de signos y síntomas clínicos de hemorragia espontánea^b

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Recuento de plaquetas^a inferior a $150 \times 10^9/l$

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica

Notas:

^a Medido por un analizador hematológico automatizado o evaluado mediante recuento manual de las plaquetas en un portaobjetos de recuento celular.

^b Los cuadros de hemorragias espontáneas (es decir, no traumáticas) incluyen púrpura (petequias, púrpura propiamente dicha o equimosis), exudación hemorrágica por las lesiones de la piel (incluidas las erupciones cutáneas), hematomas, hematemesis, hematoquecia, hemorragia rectal oculta, epistaxis, hemoptisis, hematuria, hemorragia vaginal no menstrual, hemorragia conjuntival y hemorragia intracraneal.

La definición de caso de trombocitopenia para la SPEAC⁽⁴¹⁾ presenta algunas precauciones importantes en relación con el diagnóstico, el análisis y la presentación de datos y los elementos clave de la definición:

- Solo hay dos niveles de certeza sobre la base del recuento de plaquetas ($150 \times 10^9/l$), independientemente de si se ha hecho un frotis periférico para descartar la aglomeración de plaquetas como causa de la trombocitopenia y de si hay evidencia clínica de hemorragia espontánea;
- El grupo de trabajo eligió el límite de 150 en lugar de 100, puesto que el primero era el valor de referencia más utilizado en la literatura consultada sobre hematología.

El grupo de trabajo tuvo especial cuidado en no definir la trombocitopenia idiopática ni la púrpura trombocitopénica idiopática, porque el evento observado es la trombocitopenia con o sin manifestaciones clínicas. Se consideró que definir un evento como “trombocitopenia idiopática” implicaba que ya se había excluido el vínculo causal con la vacuna.

[Regresar a trombocitopenia](#)

Convulsiones generalizadas

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁴⁶⁾

Bonhoeffer et al. estandarizaron la siguiente definición de caso para las convulsiones generalizadas como ESAVI:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Pérdida repentina del conocimiento con testigos

Y

manifestaciones motoras generalizadas, tónicas, clónicas, tonicoclónicas o atónicas.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Antecedentes de pérdida del conocimiento

Y

manifestaciones motoras generalizadas, tónicas, clónicas, tonicoclónicas o atónicas.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Antecedentes de pérdida del conocimiento

Y

otras manifestaciones motoras generalizadas.

[Regresar a convulsiones generalizadas](#)

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁴⁸⁾

Sejvar James et al. estandarizaron la siguiente definición de caso para el síndrome de Guillain-Barré (SGB):

Nivel 1 de certeza diagnóstica:

Debilidad bilateral **Y** flácida de las extremidades, **Y** reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en las extremidades con debilidad, **Y** enfermedad monofásica, **E** intervalo de 12 horas a 28 días entre el inicio y el momento de máxima debilidad, **Y** meseta clínica posterior, **Y** signos electrofisiológicos compatibles con el SGB, **Y** disociación albuminocitológica (es decir, elevación del nivel de proteínas del líquido cefalorraquídeo [LCR] por encima del valor normal del laboratorio **Y** recuento total de leucocitos en el LCR < 50 células/ μ l), **Y** ausencia de un nivel identificado de proteína F del líquido cefalorraquídeo por encima del valor normal del laboratorio **Y** recuento total de glóbulos blancos en el LCR < 50 células/ μ l), **Y** ausencia de otro diagnóstico que explique la debilidad.

Nivel 2 de certeza diagnóstica:

Debilidad bilateral **Y** flácida de las extremidades, **Y** reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en las extremidades con debilidad, **Y** enfermedad monofásica, **E** intervalo de 12 horas a 28 días entre el inicio y el momento de máxima debilidad, **Y** meseta clínica posterior, **Y** recuento total de leucocitos en el LCR < 50 células/ μ l (con o sin elevación del nivel de proteínas del líquido cefalorraquídeo [LCR] por encima del valor normal del laboratorio), **O** si no hay muestra del líquido cefalorraquídeo o si no están disponibles los resultados, estudios electrofisiológicos compatibles con el SGB, **Y** ausencia de otro diagnóstico que explique la debilidad.

Nivel 3 de certeza diagnóstica:

Debilidad bilateral **Y** flácida de las extremidades, **Y** reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en las extremidades con debilidad, **Y** enfermedad monofásica, **E** intervalo de 12 horas a 28 días entre el inicio y el momento de máxima debilidad, **Y** ausencia de otro diagnóstico que explique la debilidad.⁽⁵⁴⁾

Law hace hincapié en la necesidad de diferenciar la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica del SGB; el cuadro clínico puede ser idéntico, pero la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica tiende a aparecer dentro de las 8 semanas o más, y la debilidad tiende a remitir y recurrir. Es importante asegurarse de que se evalúe el grado y la distribución de la debilidad de las extremidades, y que se evalúen los reflejos osteotendinosos profundos en todas las extremidades débiles y, si es posible, que lo haga un neurólogo (de forma manual, con la escala del Medical Research Council); reflejos osteotendinosos profundos; examen de los nervios sensoriales y craneales; presencia o ausencia de ataxia, medidas de funcionalidad o deterioro).

Por lo general, el SGB genera una progresión constante de la debilidad hasta alcanzar un punto de debilidad significativa, seguido de una meseta, la muerte o una mejora gradual. Los tratamientos, como las inmunoglobulinas o los esteroides, pueden causar fluctuaciones en los niveles de debilidad, las cuales deben documentarse cuidadosamente. Por lo general, ocurren dentro de las primeras 9 semanas. El nivel 1 de certeza requiere que los resultados del recuento de leucocitos y de las proteínas en el LCR muestren una disociación albuminocitológica (leucocitos < 50, proteína elevada) y que los resultados de las pruebas electrofisiológicas típicas (electromiografía, pruebas de conducción nerviosa) sean los indicados.

Es importante tener en cuenta que las pruebas electrofisiológicas pueden arrojar resultados normales si se realizan dentro de los primeros 7 días después de la aparición de los síntomas. Si el resultado es normal, debe repetirse la prueba siempre que sea posible. El nivel 2 de certeza se puede alcanzar mediante pruebas con el LCR o pruebas electrofisiológicas, sin que sea necesario recurrir a ambos. Las pruebas de conducción nerviosa pueden arrojar resultados normales si se realizan dentro de los primeros 7 días después de la aparición de la debilidad. Si así ocurre, se deben repetir después de una o dos semanas. El nivel 3 depende exclusivamente de los hallazgos clínicos, de los cuales los más importantes son los requisitos para el diagnóstico del SGB (no a la variante de Miller Fisher) vinculados con los reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en las extremidades con debilidad.

[Regresar_a_SGB](#)

Encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) Definición de caso completa del EVADIE⁽⁵⁹⁾

Sejvar James et al. estandarizaron una definición de caso para la encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD).

Nivel 1 de certeza diagnóstica:

a) demostración de áreas difusas o multifocales de desmielinización por medios histopatológicos

O

b) signos focales o multifocales referidos al sistema nervioso central, que incluyen uno o más de los siguientes:

1. encefalopatía (véase la especificación de la encefalopatía bajo la definición de caso de encefalitis)
2. Signos corticales focales (incluidos, entre otros, afasia, alexia, agrafia o ceguera cortical)
3. Una o varias alteraciones de los nervios craneales
4. Uno o varios defectos del campo visual
5. Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, reflejo de hociqueo o de succión)
6. Debilidad motora (difusa o focal; en general, focal)
7. Alteraciones de la sensibilidad (positivas o negativas, nivel sensitivo)
8. Alteración de los reflejos osteotendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría de los reflejos)
9. Disfunción cerebelosa, que incluye ataxia, dismetría o nistagmo cerebeloso

Y

c) Resultados de la resonancia magnética que muestran lesiones difusas o multifocales de la sustancia blanca en las secuencias ponderadas en T2, ponderadas por difusión, o de recuperación de la inversión atenuada por fluidos (con o sin contraste con gadolinio en las secuencias T1)

Y

d) Enfermedad monofásica (es decir, ausencia de recaídas en un mínimo de 3 meses desde el nadir sintomático).

Nivel 2 de certeza diagnóstica:

a) Signos focales o multifocales referidos al sistema nervioso central, que incluyen uno o más de los siguientes:

1. Encefalopatía (véase la especificación de la encefalopatía bajo la definición de caso de encefalitis)
2. Signos corticales focales (incluidos, entre otros, afasia, alexia, agrafia o ceguera cortical)
3. Una o varias alteraciones de los nervios craneales
4. Uno o varios defectos del campo visual
5. Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, reflejo de hociqueo o de succión)
6. Debilidad motora (difusa o focal; en general, focal)
7. Alteraciones de la sensibilidad (positivas o negativas, nivel sensitivo)
8. Alteración de los reflejos osteotendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría de los reflejos) o
9. Disfunción cerebelosa, que incluye ataxia, disimetría o nistagmo cerebeloso

Y

b) Resultados de la resonancia magnética que muestran lesiones difusas o multifocales de la sustancia blanca en las secuencias ponderadas en T2, ponderadas por difusión, o de recuperación de la inversión atenuada por fluidos (con o sin contraste con gadolinio en las secuencias T1)

Y

c) Un lapso de seguimiento insuficiente para documentar que no haya recaídas en un período mínimo de tres meses después del punto mínimo de los síntomas.

Nivel 3 de certeza diagnóstica:

a) Signos focales o multifocales referidos al sistema nervioso central, que incluyen uno o más de los siguientes:

1. Encefalopatía (véase la especificación de la encefalopatía bajo la definición de caso de encefalitis)
2. Signos corticales focales (incluidos, entre otros, afasia, alexia, agrafia o ceguera cortical)
3. Una o varias alteraciones de los nervios craneales
4. Uno o varios defectos del campo visual
5. Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, reflejo de hociqueo o de succión)
6. Debilidad motora (difusa o focal; en general, focal)
7. Alteraciones de la sensibilidad (positivas o negativas, nivel sensitivo)
8. Alteración de los reflejos osteotendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría de los reflejos) o
9. Disfunción cerebelosa, que incluye ataxia, disimetría o nistagmo cerebeloso.

Nivel 3A de certeza diagnóstica:

No hay suficiente información para distinguir entre un caso de encefalitis aguda y uno de encefalomiелitis aguda diseminada; el caso no puede clasificarse definitivamente.

Criterios de exclusión para todos los niveles de certeza diagnóstica:

- Presencia de un diagnóstico claro de otra enfermedad infecciosa aguda u otro tipo de enfermedad.
Recurrencia de la enfermedad o recaída en cualquier momento tras un período de tres meses de mejora

clínica desde el punto mínimo de los síntomas; o, si se conocen, resultados de la resonancia magnética o datos histopatológicos incompatibles con el diagnóstico de encefalomiélitis aguda diseminada.

[Regresar a EMAD](#)

Encefalitis aguda Definición de caso completa del EVADIE⁽⁵⁹⁾

James J. Sejvar, et al. revisaron la definición y sus directrices.

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Encefalitis

(a) Demostración de inflamación aguda del parénquima del sistema nervioso central (que puede incluir las meninges) por medios histopatológicos.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Encefalitis

(a) Encefalopatía (por ejemplo, disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo o cambios de personalidad que duren más de 24 horas);

Y QUE INCLUYA

(b) **UNO O MÁS** de los siguientes:

1. Disminución o ausencia de respuesta al entorno, definida por la respuesta a los ruidos intensos o a los estímulos dolorosos
2. Disminución o ausencia de contacto visual
3. Respuesta variable o ausente a los estímulos externos
4. Disminución del estado de vigilia
5. Convulsiones asociadas con pérdida del conocimiento

O

(c) Signos focales o multifocales referidos al sistema nervioso central, que incluyen uno o más de los siguientes:

1. Signos corticales focales (incluidos, entre otros, afasia, alexia, agrafia o ceguera cortical)
2. Una o varias alteraciones de los nervios craneales
3. Uno o varios defectos del campo visual
4. Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, reflejo de hociqueo o de succión)
5. Debilidad motora (difusa o focal; en general, focal)
6. Alteraciones de la sensibilidad (positivas o negativas, nivel sensitivo)
7. Alteración de los reflejos osteotendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría de los reflejos)
8. Disfunción cerebelosa, que incluye ataxia, dismetría o nistagmo cerebeloso

Y (para que ambas posibilidades alcancen el nivel 2)

(d) **DOS O MÁS** de los siguientes indicadores de inflamación del sistema nervioso central:

1. Fiebre (temperatura ≥ 38 °C)
2. Pleocitosis del LCR (> 5 leucocitos/mm³ en los niños mayores de 2 meses de edad; > 15 leucocitos/mm³ en los niños menores de 2 meses de edad)
3. Resultados de un electroencefalograma compatibles con encefalitis o
4. Neuroimagen compatible con encefalitis.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Encefalitis

(a) Encefalopatía (por ejemplo, disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo o cambios de personalidad que duren más de 24 horas)

Y QUE INCLUYA

(b) **UNO O MÁS** de los siguientes:

1. Disminución o ausencia de respuesta al entorno, definida por la respuesta a los ruidos intensos o a los estímulos dolorosos
2. Disminución o ausencia de contacto visual
3. Respuesta variable o ausente a los estímulos externos
4. Disminución del estado de vigilia **O**
5. Convulsiones asociadas con pérdida del conocimiento

O

(c) Signos focales o multifocales referidos al sistema nervioso central, que incluyen uno o más de los siguientes:

1. Signos corticales focales (incluidos, entre otros, afasia, alexia, agrafia o ceguera cortical)
2. Una o varias alteraciones de los nervios craneales
3. Uno o varios defectos del campo visual
4. Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, reflejo de hociqueo o de succión)
5. Debilidad motora (difusa o focal; en general, focal)
6. Alteraciones de la sensibilidad (positivas o negativas, nivel sensitivo)
7. Alteración de los reflejos osteotendinosos profundos (hiporreflexia o hiperreflexia, asimetría de los reflejos) o
8. Disfunción cerebelosa, que incluye ataxia, dismetría o nistagmo cerebeloso

Y (para que ambas posibilidades alcancen el nivel 3)

(d) **UNO** de los siguientes indicadores de inflamación del sistema nervioso central:

1. Fiebre (temperatura ≥ 38 °C)
2. Pleocitosis del LCR (> 5 leucocitos/mm³ en los niños mayores de 2 meses de edad; > 15 leucocitos/mm³ en los niños menores de 2 meses de edad)
3. Resultados de un electroencefalograma compatibles con encefalitis o
4. Neuroimagen compatible con encefalitis.

Nivel 3A de certeza diagnóstica:

a) No hay suficiente información para distinguir entre un caso de encefalitis aguda y uno de encefalomielitis aguda diseminada; el caso no puede clasificarse definitivamente.

Criterio de exclusión para los niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica:

a) Otros diagnósticos para la enfermedad presente.

[Regresar a encefalitis aguda](#)

Mielitis aguda

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁶⁴⁾

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Mielitis

(a) Demostración de inflamación aguda de la médula espinal (que puede incluir las meninges) por medios histopatológicos.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Mielitis

(a) Mielopatía (disfunción sensitiva, motora o autonómica atribuible a la médula espinal, incluida la debilidad de la neurona motoneurona superior o inferior, el nivel sensitivo, la disfunción intestinal o vesical, la disfunción eréctil)

Y

b) **DOS O MÁS** de los siguientes indicadores que pueden indicar inflamación de la médula espinal:

1. Fiebre (temperatura ≥ 38 °C)
2. Pleocitosis del LCR (> 5 leucocitos/mm³ en los niños mayores de 2 meses de edad; > 15 leucocitos/mm³ en los niños menores de 2 meses de edad)
3. Neuroimagen que demuestre inflamación aguda (incluidas o no las meninges) o la desmielinización de la médula espinal.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Mielitis

(a) Mielopatía (disfunción sensitiva, motora o autonómica atribuible a la médula espinal, incluida la debilidad de la neurona motoneurona superior o inferior, el nivel sensitivo, la disfunción intestinal o vesical, la disfunción eréctil)

Y

b) **UNO** de los siguientes indicadores que pueden indicar inflamación de la médula espinal:

1. Fiebre (temperatura ≥ 38 °C)
2. Pleocitosis del LCR (> 5 leucocitos/mm³ en los niños mayores de 2 meses de edad; > 15 leucocitos/mm³ en los niños menores de 2 meses de edad)
3. Resultados de una neuroimagen que demuestren inflamación aguda (incluidas o no las meninges) o la desmielinización de la médula espinal.

Criterio de exclusión para los niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica:

(a) Otros diagnósticos para la enfermedad presente.

Los casos que cumplan los criterios tanto de la encefalitis como de la mielitis en cualquier categoría se deben clasificar como encefalomielitis.

[Regresar a mielitis aguda](#)

Meningitis aséptica

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁶⁵⁾

Terhi Tapiainen et al. revisaron la definición y sus directrices:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: signos clínicos de meningitis aguda como fiebre, cefalea, vómitos, fontanela abultada, rigidez de nuca u otros signos de irritación meníngea, Y pleocitosis del LCR,^a definida como:

- > 5 leucocitos/mm³ (l) si el paciente tiene 2 meses de edad^b o más,
- > 15 leucocitos/mm³ (l) en lactantes menores de 2 meses;^b

Y

Ausencia de cualquier microorganismo en la tinción de Gram del LCR, Y cultivo bacteriano convencional de LCR negativo en ausencia de tratamiento antibiótico antes de obtener la primera muestra de LCR.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: signos clínicos de meningitis aguda como fiebre, cefalea, vómitos, fontanela abultada, rigidez de nuca u otros signos de irritación meníngea, Y pleocitosis del LCRa definida como:

- > 5 leucocitos/mm³ (l) si el paciente tiene 2 meses de edad^b o más,
- > 15 leucocitos/mm³ (l) en lactantes menores de 2 meses;^b

Y

Ausencia de cualquier microorganismo en la tinción de Gram del LCR, Y no obtención de un cultivo bacteriano del LCR, O cultivo negativo en presencia de tratamiento antibiótico antes de obtener la primera muestra de LCR.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica

Si el caso cumple los criterios de la definición de caso de meningitis aséptica y encefalitis, debe notificarse solo como encefalitis.

^a En la punción lumbar presuntamente traumática (es decir, presencia de eritrocitos en el LCR sin otra causa conocida, como traumatismo craneal, accidente cerebrovascular hemorrágico o encefalitis necrotizante), la pleocitosis del LCR se define como una relación > 1:1 entre leucocitos observados y esperados en el LCR. Los leucocitos esperados en el LCR se calculan utilizando la siguiente fórmula: leucocitos esperados en el LCR = eritrocitos en el LCR × (leucocitos en la sangre/eritrocitos en la sangre). A falta de datos sobre los eritrocitos y leucocitos en la sangre, la pleocitosis puede definirse como una relación > 1:500 entre leucocitos y eritrocitos en el LCR.

^b Edad cronológica (fecha de nacimiento).

[Regresar a meningitis aséptica](#)

Parálisis del nervio facial Definición de caso completa del EVADIE⁽⁶⁸⁾

Rath et al. revisaron la definición y sus directrices:

Nivel 1 de certeza diagnóstica:

Se manifiesta por la aparición aguda de dificultad (parálisis **O** paresia) para arrugar la frente **O** levantar la ceja en el lado afectado.

Dada la falta de consenso sobre el término “parálisis de Bell” y su uso ocasional como sinónimo de “parálisis periférica del nervio facial”, el objetivo no es formular una definición de la parálisis de Bell. En cambio, se ha elaborado un algoritmo de decisión que en última instancia lleva a una definición común de la parálisis idiopática del nervio facial, al excluir sistemáticamente las causas conocidas de dicha parálisis. Se ha elegido este enfoque porque es más pertinente para que los vacunólogos detecten y confirmen los verdaderos casos de parálisis idiopática.

a) Parálisis periférica del nervio facial

En un primer momento, es necesario confirmar el diagnóstico de parálisis periférica del nervio facial de aparición aguda. La parálisis periférica del nervio facial se define como una debilidad de los músculos faciales inervados por el séptimo nervio craneal, ya sea completa (parálisis) **O** incompleta (paresia)^{1,2} y que puede ser unilateral **O** bilateral.³

Nivel 2 de certeza diagnóstica: No se aplica

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica

b) Parálisis periférica del nervio facial idiopática

Para todos los niveles de certeza diagnóstica: La parálisis periférica del nervio facial idiopática tiene una **etiología desconocida**, que tiene una aparición súbita⁴ **Y** muestra una rápida progresión inicial de los síntomas y signos⁵ **Y** se resuelve.⁶

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Sigue siendo inexplicable tras excluir las causas conocidas⁷ mediante la revisión del historial clínico **Y** la exploración física, **Y** las pruebas de laboratorio, **Y** los estudios radiológicos.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Sigue siendo inexplicable tras excluir las causas conocidas⁷ mediante la revisión del historial clínico **Y** la exploración física, **Y** las pruebas de laboratorio.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Sigue siendo inexplicable tras excluir las causas conocidas⁷ mediante la revisión del historial clínico **Y** la exploración física.

Notas para la definición de caso:

1 Debilidad de los músculos faciales: La debilidad de la actividad de los músculos faciales incluiría la disminución del movimiento de la comisura de la boca en el lado afectado, una menor capacidad para cerrar el ojo del lado afectado o la disminución del movimiento de la frente en el lado afectado. En la mayoría de los casos de parálisis periférica del nervio facial, la debilidad afecta a todas las ramas del nervio facial. En algunos casos de parálisis periférica del nervio facial, puede haber una afectación evidente de solo una o dos ramas del nervio facial. Estos casos se ajustan a la definición de caso, si se cumplen todos los criterios restantes.

2 Disminución del movimiento de los músculos faciales: La disminución del movimiento de los músculos faciales en los bebés, los niños pequeños y otras personas con capacidad limitada para cooperar en la exploración física (por ejemplo, personas con demencia) puede reconocerse mediante un período de observación del movimiento espontáneo o provocado de los músculos afectados.

3 Parálisis unilateral o bilateral: La parálisis periférica bilateral del nervio facial es una manifestación inusual. En presencia de esta entidad clínica, debe hacerse todo lo posible para excluir cualquier otra causa de la debilidad facial.

4 Aparición súbita: Este criterio se refiere a un evento que se produce de forma inesperada y sin previo aviso y que provoca un cambio notable en las condiciones previamente estables de la persona.

5 Progresión rápida: Este criterio se refiere al empeoramiento de la enfermedad en un período corto.

6 Se resuelve: Hay una resolución de los signos y síntomas, con o sin tratamiento.

7 Multicausalidad: Las causas conocidas de la parálisis del nervio facial incluyen el diagnóstico de alguna otra enfermedad (como se menciona más adelante).

Más de la mitad de todos los casos de parálisis periférica del nervio facial de aparición aguda se consideran parálisis de Bell. La tasa de incidencia anual se estima entre 13 y 53 casos por 100.000 habitantes. El pronóstico de la parálisis de Bell suele ser excelente.

[Regresar a parálisis del nervio facial](#)

Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV) Definición de caso completa del EVADIE⁽⁷²⁾

Enfermedad respiratoria potenciada asociada a la vacuna (ERPAV).⁽⁷⁷⁾ Se refiere a un cuadro de EPAV con afectación predominante de las vías respiratorias bajas. Los mecanismos de la patogenia pueden ser inherentes a las vías respiratorias bajas o formar parte de un proceso sistémico.

Definición de caso y niveles de certeza (NC) de la EPAV

Nivel 1 de certeza diagnóstica (caso definitivo): El grupo de trabajo considera que no se puede determinar un caso definitivo de EPAV (nivel 1) con el conocimiento actual de los mecanismos de patogenia de EPAV.

Nivel 2 de certeza diagnóstica (caso probable): La lógica de este nivel se basa en la infección confirmada, con conocimiento del estado serológico previo (2A, nivel más alto de certeza) o sin conocimiento del estado serológico previo (2B, certeza más baja), criterios clínicos y epidemiológicos e histopatología disponible.

Nivel 2A: Un caso probable de EPAV se define por la aparición de enfermedad en una persona previamente vacunada y seronegativa con una infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna **Y** hallazgos clínicos de enfermedad en uno o más sistemas de órganos (si el pulmón es el órgano más afectado, ERPAV) **Y** un cuadro grave evaluado según el índice o la puntuación de gravedad clínica (sistémico en el caso de EPAV o específicamente en los pulmones en el caso de ERPAV) **Y** aumento de la frecuencia de resultados graves (incluidos cuadros graves, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con la población no

vacunada (grupo de control o tasas de base) Y evidencia de inmunopatología en los órganos objetivo mediante histopatología, cuando esté disponible, entre ellos cualquiera de los siguientes:

- Eosinófilos tisulares presentes o elevados en el tejido;
- Citocinas Th2 proinflamatorias elevadas en el tejido (IL4, IL5, IL10, IL13);
- Acumulación del complemento C4d en el tejido (evidencia de activación del complemento a través de la acumulación del complejo inmunitario);
- Evaluaciones de los complejos inmunitarios C1q en los líquidos;
- Niveles bajos de C3 como evidencia del consumo del complemento Y sin etiología alternativa.

Nivel 2B: Un caso probable de EPAV se define por la aparición de enfermedad en una persona previamente vacunada y sin antecedentes de infección y sin conocimiento del estado serológico previo, con una infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna Y hallazgos clínicos de enfermedad en uno o más sistemas de órganos (si el pulmón es el órgano más afectado, ERPAV) Y un cuadro grave evaluado según el índice o la puntuación de gravedad clínica (sistémico en el caso de EPAV o específicamente en los pulmones en el caso de ERPAV) Y aumento de la frecuencia de resultados graves (incluidos cuadros graves, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con la población no vacunada (grupo de control o tasas de base) Y evidencia de inmunopatología en los órganos objetivo mediante histopatología, cuando esté disponible, entre ellos cualquiera de los siguientes:

- Eosinófilos tisulares presentes o elevados en el tejido;
- Citocinas Th2 proinflamatorias elevadas en el tejido (IL4, IL5, IL10, IL13);
- Acumulación del complemento C4d en el tejido (evidencia de activación del complemento a través de la acumulación del complejo inmunitario);
- Evaluaciones de los complejos inmunitarios C1q en los líquidos;
- Niveles bajos de C3 como evidencia del consumo del complemento Y sin etiología alternativa.

Nivel 3 de certeza diagnóstica (caso posible): La confirmación se basa en la infección confirmada o presunta, con criterios conocidos del estado serológico previo (3A, nivel más alto de certeza) o sin conocimiento del estado serológico previo (3B, certeza más baja), criterios clínicos y epidemiológicos pero sin hallazgos mediante hispatopatología.

Nivel 3A: Un caso probable de EPAV se define por la aparición de enfermedad en una persona previamente vacunada y seronegativa con una infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna Y hallazgos clínicos de enfermedad en uno o más sistemas de órganos (si el pulmón es el órgano más afectado, ERPAV) Y un cuadro grave evaluado según el índice o la puntuación de gravedad clínica (sistémico en el caso de EPAV o específicamente en los pulmones en el caso de ERPAV) Y aumento de la frecuencia de resultados graves (incluidos cuadros graves, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con la población no vacunada (grupo de control o tasas de base) Y sin etiología alternativa.

Nivel 3B: Un caso probable de EPAV se define por la aparición de enfermedad en una persona vacunada y sin antecedentes de infección y sin conocimiento del estado serológico previo, con una infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna Y hallazgos clínicos de enfermedad en uno o más sistemas de órganos (si el pulmón es el órgano más afectado, ERPAV) Y un cuadro grave evaluado según el índice o la puntuación de gravedad clínica (sistémico en el caso de EPAV o específicamente en los pulmones en el caso de ERPAV) Y aumento de la frecuencia de resultados graves (incluidos cuadros graves, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con la población no vacunada (grupo de control o tasas de base) Y sin etiología alternativa.

[Regresar a EPAV](#)

Síndrome inflamatorio multisistémico (SIMA o SIMP) Definición de caso completa del EVADIE^(74, 75)

Tiphanie et al. formularon una definición de caso de consenso y definieron los niveles de certeza diagnóstica, tras una revisión exhaustiva de la literatura médica y una consulta con expertos:

Nivel 1 de certeza diagnóstica (caso definitivo):

Edad < 21 años (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico [SIMP]^a) **O** ≥ 21 años (síndrome inflamatorio multisistémico en adultos [SIMA]) **Y** fiebre ≥ 3 días consecutivos **Y** dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Manifestaciones mucocutáneas (erupción, eritema o agrietamiento de los labios, la boca o la faringe, conjuntivitis no exudativa bilateral, eritema o edema de las manos y de los pies);
- Manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea);
- Choque o hipotensión;
- Manifestaciones neurológicas (estado mental alterado, cefalea, debilidad, parestesia, letargo).

Y

Datos de inflamación en las pruebas de laboratorio, incluidos cualesquiera de los siguientes:

Valores elevados de proteína C reactiva (detectados según cualquier medida), velocidad de sedimentación globular (VSG), ferritina o procalcitonina^b **Y** dos o más medidas de la actividad de la enfermedad:

- Valores elevados del péptido natriurético cerebral (PNC) o la prohormona N-terminal del pro-péptido natriurético B (NT-proBNP) o la troponina;^b
- Neutrofilia, linfopenia o trombocitopenia;^b
- Evidencia de afectación cardíaca por ecocardiografía o estigmas físicos de insuficiencia cardíaca;^d
- Modificaciones en el electrocardiograma (ECG) compatibles con miocarditis o miopericarditis^e

Y

Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio^f **O** antecedentes personales de sospecha de COVID-19 dentro de las últimas 12 semanas **O**

contacto estrecho con un caso conocido de COVID-19 dentro de las últimas 12 semanas **O** después de recibir una vacuna contra la COVID-19.^g

Nivel 2 de certeza diagnóstica (caso probable):

Nivel 2a:

Los mismos criterios que el nivel 1 excepto: Una medida de la actividad de la enfermedad **Y** dentro de las 12 semanas de haber presentado un cuadro confirmado o muy sospechoso de COVID-19 **O** dentro de las 12 semanas posteriores al contacto estrecho con una persona con un cuadro confirmado o muy sospechoso de COVID-19 **O** después de haber recibido una vacuna contra la COVID-19.^g

Nivel 2b:

Los mismos criterios que el nivel 1 excepto: Fiebre que dura de 1 a 2 días y puede ser subjetiva.

Nivel 3 de certeza diagnóstica (caso posible):

Nivel 3a:

Edad < 21 años (SIMP) **O** ≥ 21 años (SIMA) **Y** fiebre ≥ 3 días consecutivos **Y** dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Manifestaciones mucocutáneas (erupción, eritema o agrietamiento de los labios, la boca o la faringe, conjuntivitis no exudativa bilateral, eritema o edema de las manos y de los pies);
- Manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea);
- Choque o hipotensión;
- Manifestaciones neurológicas (estado mental alterado, cefalea, debilidad, parestesia, letargo);
- Estigmas físicos de insuficiencia cardíaca: galope (SI lo diagnostica un especialista) o estertores, edema de las extremidades inferiores, ingurgitación yugular, hepatoesplenomegalia.

Y

No hay marcadores de laboratorio de inflamación ni medidas de la actividad de la enfermedad disponibles **Y** antecedentes personales de haber presentado un cuadro confirmado o muy sospechoso de COVID-19 dentro de las últimas 12 semanas **O** haber tenido contacto estrecho con una persona con un caso conocido o muy sospechoso de COVID-19 dentro de las últimas 12 semanas **O** después de haber recibido una vacuna contra la COVID-19.⁸

Nivel 3b:

Los mismos criterios que el nivel 2a excepto: Fiebre que dura de 1 a 2 días y puede ser subjetiva.

Nivel 4 de certeza diagnóstica (evidencia insuficiente):

SIMP o SIMA notificado con evidencia insuficiente para satisfacer los niveles 1 a 3 de la definición de caso.

Ejemplo:

Dos manifestaciones y antecedentes de COVID-19 dentro de las últimas 12 semanas, pero sin resultados de laboratorio ni medidas de la actividad de la enfermedad disponibles, y sin que se cumpla el criterio de fiebre.

Nivel 5 de certeza diagnóstica (no es un caso de SIMP ni SIMA):

Existen suficientes datos clínicos y pruebas de laboratorio para determinar que **NO** se trata de un caso de SIMP ni SIMA.

Se ha determinado un diagnóstico alternativo.

Nota: En todos los niveles de certeza, pueden estar presentes síntomas respiratorios entre mínimos y leves. La presencia de estos síntomas no es suficiente para excluir un caso de SIMP o SIMA. Sin embargo, se debe excluir el caso si existe preocupación por la neumopatía aguda relacionada con la COVID-19. Además, uno de los componentes esenciales de la definición de caso es que solo se aplica cuando no haya otro diagnóstico claro para el evento notificado.

^a SIMP = síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico; SIMA = síndrome inflamatorio multisistémico en adultos; VSG = velocidad de sedimentación globular; PNC = péptido natriurético cerebral; NT-proBNP = prohormona N-terminal del pro-péptido natriurético B; ECG = electrocardiograma; SARS-CoV-2 = coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave; COVID-19: enfermedad por el coronavirus del 2019.

^b Los valores de laboratorio se definen como bajos o altos en función de los rangos normales de los laboratorios locales.

^c Signos ecocardiográficos: disfunción, alteración del movimiento de la pared, anomalía coronaria (dilatación, aneurisma, brillo del eco, falta de estrechamiento distal), insuficiencia valvular, derrame pericárdico, evidencia de sobrecarga anormal del ventrículo izquierdo.

^d Estigmas físicos de insuficiencia cardíaca: galope (SI lo diagnostica un especialista) o estertores, edema de las extremidades inferiores, ingurgitación yugular, hepatoesplenomegalia.

^e Modificaciones en el ECG compatibles con miocarditis o miopericarditis: segmentos ST anormales o arritmia u ondas Q patológicas

o retardo de la conducción auriculoventricular o depresión del segmento PR o QRS de bajo voltaje.

^f Datos de laboratorio que indican infección por SARS-CoV-2: pruebas serológicas positivas para la infección por SARS-CoV-2; pruebas positivas de amplificación de ácidos nucleicos o de detección de antígenos empleadas para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2.

⁸ Si no se ha producido una infección por COVID-19 conocida o presunta en las 12 semanas anteriores.

[Regresar a SIMA o SIMP](#)

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁷⁷⁾

Categoría	En adultos	Pediátrico
Nivel 1: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) confirmado	<p>Definición de Berlín</p> <p>Para diagnosticar la enfermedad, se deben satisfacer TODOS los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoxemia – relación P/F ≤ 300 2. Requisito de presión positiva: 3. PPFE/PPCVA ≥ 5 cmH₂O 4. Imágenes de tórax con opacidades bilaterales no explicadas por otro proceso 5. Origen del edema: no relacionado con sobrecarga de líquidos o edema cardiogénico 6. Tiempo: dentro de una semana tras la lesión clínica conocida* 	<p>Definición de la Conferencia de Consenso sobre Lesiones Pulmonares Agudas Pediátricas (PALICC, por su sigla en inglés)</p> <p>Para diagnosticar la enfermedad, se deben satisfacer TODOS los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoxemia – P/F ≤ 300 o S/F ≤ 264 para pacientes no intubados – IO ≥ 4 u IOS ≥ 5 para pacientes intubados 2. Requisito de presión positiva: 3. PPFE/PPCVA ≥ 5 cm H₂O 4. Imágenes torácicas de nuevo(s) infiltrado(s) compatibles con enfermedad pulmonar intersticial aguda 5. Origen del edema: nuevo infiltrado no relacionado con sobrecarga de líquidos o edema cardiogénico 6. Tiempo: dentro de una semana tras la lesión clínica conocida*
Nivel 2: SDRA probable	Satisface la definición de Berlín, salvo el requisito predictivo de presión positiva (n.º 2) Y si no hay información sobre la PaO ₂ , puede clasificarse como nivel 2a usando los criterios de la S/F O si no hay una tomografía o radiografía de tórax, se puede clasificar como nivel 2b usando una ecografía torácica [^]	Satisface la definición de la PALICC, salvo el requisito predictivo de presión positiva (n.º 2) Y si no hay información sobre la PaO ₂ , puede clasificarse como nivel 2a usando los criterios de la S/F O si no hay una tomografía o radiografía de tórax, se puede clasificar como nivel 2b usando una ecografía torácica [^]
Nivel 3: sospecha de SDRA	Fuerte preocupación clínica, pero no hay una radiografía, tomografía, o ecografía para satisfacer la definición de Berlín - El diagnóstico se basa en la exploración física y la evaluación del profesional+	Fuerte sospecha clínica, pero no hay una radiografía, tomografía, o ecografía para satisfacer la definición de Berlín - El diagnóstico se basa en la exploración física y la evaluación del profesional+
Nivel 4: sospecha clínica de SDRA	Hay una sospecha clínica pero los datos son insuficientes para clasificar el caso como nivel 1 a 3	Hay una sospecha clínica pero los datos son insuficientes para clasificar el caso como nivel 1 a 3
Nivel 5: no es un caso de SDRA	Pacientes que no satisfacen los criterios anteriores para clasificar el caso como SDRA, pero que pueden presentar hipoxemia o hallazgos en imágenes torácicas a causa de otro proceso patológico	Pacientes que no satisfacen los criterios anteriores para clasificar el caso como SDRA, pero que pueden presentar hipoxemia o hallazgos en imágenes torácicas a causa de otro proceso patológico

Abreviaturas: relación P/F: relación PaO₂/FiO₂ (relación entre la presión arterial y la fracción inspirada de oxígeno); relación S/F: relación entre la saturación por oxímetro de pulso y la FiO₂; PPFE: presión positiva al final de la espiración; PPCVA: presión positiva continua en las vías respiratorias; IO: índice de oxigenación; ISO: índice de saturación de oxígeno.

*Los criterios temporales del SDRA pueden variar después de la vacunación.

[^] Gravedad según la S/F: En adultos, leve ≤ 315 pero > 235 , moderada ≤ 235 pero > 144 , grave ≤ 144 . En niños, leve ≤ 264 pero > 221 , moderada ≤ 221 pero > 150 , grave ≤ 150 .

[Regresar a SDRA](#)

Pérdida auditiva neurosensorial

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁸⁰⁾

La definición se puede aplicar a cualquier persona, independientemente de su edad y del cuadro clínico. Si bien algunas personas acuden a la consulta por una pérdida auditiva autodetectada u otros síntomas clínicos como tinnitus, o por la preocupación de allegados que hayan constatado dificultades para entender conversaciones cotidianas, frecuentes pedidos de repetición, evasión de participar en situaciones sociales, dificultades para escuchar con ruido de fondo o tendencia a aumentar el volumen de los equipos de sonido, hay otras personas con pérdida auditiva neurosensorial (PANS) que pueden no presentar síntomas ni preocupaciones. Es más probable que esto ocurra en cuadros más leves o de PANS unilateral.

Los criterios para la determinación de un caso de PANS sobre la base del nivel de certeza diagnóstica se describen a continuación:

La PANS es una pérdida auditiva de ≥ 30 dB en tres frecuencias consecutivas en la audiometría de tonos puros.

Nivel 1 de certeza diagnóstica:

Nivel 1 (caso definitivo):

Exploración física que excluye la pérdida auditiva conductiva;

Y

Audiometría compatible con PANS.

Nivel 2 (caso probable):

Exploración física que excluye la pérdida auditiva conductiva;

Y

Prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico compatible con PANS;

O

Acumetría compatible con PANS.

Nivel 3 (caso posible):

Exploración física que excluye la pérdida auditiva conductiva;

Y

Prueba de emisiones otoacústicas compatible con pérdida auditiva;

O

Cuestionario de pruebas conductuales o de desarrollo neurológico preocupante en relación con la pérdida auditiva;

O

Resultados preocupantes de la detección remota mediante tecnología de telesalud para diagnosticar la pérdida auditiva.

Una exploración física que excluye las posibles causas de pérdida auditiva incluye la observación clínica y la inspección de los oídos para demostrar que no hay anomalías ni obstrucción del canal auditivo, y que el tímpano es visible, está intacto y es móvil, y no presenta signos de enfermedad del oído medio. Una audiometría compatible con PANS es aquella que muestra una pérdida auditiva de 30 dB o más en 3 frecuencias consecutivas. La audiometría puede ser un factor que no permita determinar un diagnóstico definitivo cuando no se dispone de equipos adecuados ni de personal debidamente capacitado. Sin embargo, puede establecerse el diagnóstico de PANS con un nivel de certeza más bajo (caso probable), mediante un examen físico que excluya la pérdida auditiva conductiva y mediante la realización de pruebas estándar que permitan diferenciar la pérdida

conductiva de la PANS utilizando una prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico o una acumetría, como se describe en este documento.

[Regresar a PANS](#)

Vasculitis cutánea de un solo órgano Definición de caso completa del EVADIE⁽⁸¹⁾

Para la definición de caso, Zaroni et al. adoptaron el término vasculitis cutánea de un solo órgano (VCSO), que se refiere a la vasculitis de vasos cutáneos pequeños en la que se ha excluido la afectación sistémica. La vasculitis cutánea de un solo órgano es un síndrome que se caracteriza por rasgos clínicos e histopatológicos de vasculitis de pequeños vasos de la piel sin afectación de otros sistemas orgánicos.⁽⁸⁶⁾

Para todos los niveles de certeza diagnóstica: Características clínicas, pápulas hemorrágicas **O** lesiones urticariformes **O** erupción purpúrica que afecta la cara, las orejas y las extremidades **Y** edema **Y** febrícula (solo en el edema agudo hemorrágico del lactante).

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Características histopatológicas

Infiltrados de células inflamatorias perivasculares con predominio de neutrófilos con núcleos fragmentados (leucocitoclasia)

Y

Extravasación de eritrocitos o hemorragia en la dermis, **Y** necrosis fibrinoide o degeneración de las vénulas poscapilares dérmicas;

Y

exclusión de daños vasculíticos de otros órganos o sistemas:

- anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia;
- afectación renal (proteinuria, hematuria, hipertensión, aumento de la creatinina sérica);
- afectación pulmonar (disnea, tos, hemoptisis, infiltrados alveolares localizados o difusos en la radiografía de tórax);
- afectación gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, hemorragia gastrointestinal);
- afectación hepática (elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina);
- afectación de las serosas (derrame pericárdico o pleural); debe realizarse ecografía o radiografía en caso de sospecha clínica; artritis (sinovitis);
- artritis (sinovitis) con aspirado sinovial en caso de sospecha clínica;
- afectación del sistema nervioso central o periférico en la exploración neurológica;
- presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilicos, factor reumatoide, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, crioglobulinas;
- reducción de los factores del complemento en el suero (C3, C4, C1q);
- pruebas serológicas positivas para hepatitis C, hepatitis B, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, título de antiestreptolisina O.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Características histopatológicas

Infiltrados de células inflamatorias perivasculares con predominio de neutrófilos con núcleos fragmentados (leucocitoclasia)

Y

extravasación de eritrocitos o hemorragia en la dermis, **Y** exclusión de afectación sistémica o de otro órgano (véase el nivel 1).

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Características histopatológicas - no disponible

Y

Exclusión de daños vasculíticos de otros órganos o sistemas (véase el nivel 1).

[Regresar a VCSO](#)

Artritis aséptica aguda Definición de caso completa del EVADIE⁽⁸³⁾

Woerner et al. definen la artritis aséptica aguda como un síndrome clínico caracterizado por la aparición aguda de signos y síntomas de inflamación articular durante un período inferior a seis semanas, un aumento del recuento de leucocitos en el líquido sinovial y la ausencia de microorganismos en la tinción de Gram, el cultivo convencional y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁽⁸⁸⁾

Todos los niveles de certeza diagnóstica: Uno o más de los siguientes signos y síntomas clínicos evaluados por un profesional de la salud: inflamación articular o periarticular, derrame articular, eritema articular o periarticular, aumento de la temperatura palpable sobre el contorno capsular de la articulación, restricción del arco de movimiento;

Y

- Duración de menos de seis semanas hasta la resolución completa de los signos y síntomas;

Y

- Ausencia de traumatismo articular reciente.

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Recuento elevado de leucocitos en el líquido sinovial determinado como:

> 2.000 leucocitos/mm³ en el aspirado, independientemente de la edad **Y** < 50% de leucocitos polimorfonucleares en el líquido sinovial

Y

- Ausencia de células patológicas en el líquido sinovial;
- Ausencia de cualquier microorganismo en la tinción de Gram, la microscopía o la PCR en el líquido sinovial;
- Ausencia de proliferación bacteriana en el cultivo convencional del líquido sinovial;
- Ausencia de tratamiento antibiótico antes de obtener la primera muestra de líquido sinovial.

Nivel 2 de certeza diagnóstica:

- Hemocultivos bacterianos negativos

Y

- Cultivo bacteriano convencional del líquido sinovial negativo;

Y

- Ausencia de tratamiento antibiótico antes de obtener la primera muestra de líquido sinovial;

Y

- Ausencia de fiebre.

Nivel 3 de certeza diagnóstica:

- Ausencia de fiebre.

La definición de Brighton Collaboration limita significativamente los diagnósticos posibles. La definición se puede utilizar principalmente para examinar una articulación específica en el contexto de la investigación y determinar si se ajusta a la definición de artritis aséptica aguda o no; no es un diagnóstico. Esta es la razón por la cual es difícil determinar la presencia de artritis aséptica aguda.

Casos de artritis aséptica aguda	Casos que no son de artritis aséptica aguda
Gota	Artritis reumatoide (crónica)
Artritis psoriásica	Osteoartritis (crónica)
Artritis viral	Espondiloartropatías (crónicas)
	Artritis reactiva (bacteriana)
	Síndrome de Felty (parte de la artritis reumatoide)
	Artritis idiopática juvenil (crónica)
	Daño causado por traumatismo
	Periartritis (hombro rígido) (causada por movimientos repetitivos)
	Artritis de Lyme (bacteriana)

[Regresar a AAA](#)

Narcolepsia

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁸⁷⁾

La definición de caso que elaboraron Francesca Poli et al. para la evaluación estandarizada de la narcolepsia se centró en la narcolepsia como un evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI).⁽⁹³⁾

Nivel 1: En presencia de: somnolencia diurna excesiva^a O cataplejia inequívoca Y deficiencia de hipocretina-1 en el LCR.^b

Nivel 2: En presencia de: somnolencia diurna excesiva^a Y cataplejia inequívoca Y

latencia media del sueño (PLMS)^d ≤ 8 min en los adultos **O**

PLMS^d ≤ 12 min en los niños y adolescentes **O**

períodos de movimiento ocular rápido al inicio del sueño en la PLMS^d ≥ 2.

Nivel 3: En presencia de: somnolencia^a diurna excesiva^a Y

latencia media del sueño en la PLMS^d ≤ 8 min en los adultos **O**

latencia media del sueño en la PLMS^d ≤ 12 min en los niños y adolescentes **O**

períodos de movimiento ocular rápido al inicio del sueño en la PLMS^d ≥ 2.

Todos los niveles: Y en ausencia de otros trastornos que puedan confundirse, véase^e

^a Somnolencia diurna excesiva en adultos (≥ 16 años): episodios de sueño involuntario durante el día Y presentes casi a diario durante un mes como mínimo en niños y adolescentes (< 16 años). Un aumento de los episodios de sueño diurno Y presentes casi a diario durante un mes como mínimo.

Nota: Generalmente acompañados de sensación de somnolencia subjetiva y trastornos de la concentración. La somnolencia también puede manifestarse como irritabilidad o hiperactividad.

^b Deficiencia de hipocretina-1 en LCR: concentración de hipocretina-1 por debajo de 110 pg/ml en el LCR sin extracción previa Y medida por radioinmunoanálisis Phoenix Y realizado en un laboratorio, de conformidad con las directrices publicadas y utilizando la muestra de referencia de Stanford.

^c Cataplejía inequívoca: En adultos (≥ 16 años): aparición repentina E inesperada de episodios Y presencia de todos los siguientes criterios durante los episodios (antes del inicio del tratamiento):

- Debilidad muscular parcial o generalizada, estado de conciencia conservado; un desencadenante emocional claro en ≥ 2 episodios, duración de < 30 s; **O**
- Episodios con arreflexia documentada y reversible **Y** duración de < 30 s, **NO** convulsiones parciales o generalizadas **NI** trastornos neuromusculares.

En niños y adolescentes (< 16 años): Episodios de cataplejía que cumplen los criterios de la cataplejía del adulto **O** los siguientes criterios de cataplejía pediátrica.

Cataplejía pediátrica: aparición repentina **E** inesperada de episodios **Y** pérdida de tono muscular, por ejemplo, caídas durante las actividades habituales (como al caminar o correr), marcha de base ancha, caída de la cabeza, afectación facial notable que da lugar a una “facies catapléjica”, ptosis palpebral, apertura bucal, protrusión lingual, debilidad facial, muecas faciales, posturas anormales, balanceo de la cabeza y el tronco, movimientos estereotipados o patrones coreiformes. La hipotonía y la marcha de base ancha también pueden revelarse en el examen neurológico **Y** estado de conciencia conservado **Y** la duración de los episodios es de unos segundos a varios minutos (a veces se presentan en brotes prolongados si los desencadenantes emocionales continúan).

Nota: La cataplejía en los niños puede o no desencadenarse por circunstancias “emocionales” (por ejemplo, ver dibujos animados divertidos, comer ciertos alimentos, participar en juegos o videojuegos).

NO convulsiones parciales o generalizadas **NI** trastornos neuromusculares ni ninguna otra explicación conocida.

^d Cuatro o cinco pruebas de latencia media del sueño (PLMS) durante la siesta realizadas según el protocolo de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM, por su sigla en inglés).

^e Exclusión de otras afecciones.

Se deben evaluar las siguientes afecciones de manera clínica o instrumental, ya que podrían semejar uno o varios síntomas de la narcolepsia (principalmente la somnolencia diurna excesiva) o ser concomitantes con la narcolepsia:

- Otros trastornos del sueño, según los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 2.^a edición;
- Trastorno respiratorio relacionado con el sueño;
- Sueño insuficiente inducido por el comportamiento;
- Trastornos del ritmo circadiano;
- Hipersomnias recurrentes secundarias a afecciones médicas o psiquiátricas;
- Uso de sedantes y antidepresivos;
- Lesiones cerebrales focales, indicadas por la exploración neurológica o las imágenes cerebrales.

[Regresar a narcolepsia](#)

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN DEFINICIÓN DE CASO COMPLETA DEL EVADIE⁽⁹³⁾

Trombosis o tromboembolia Definición de caso y niveles de certeza diagnóstica de la trombosis o tromboembolia venosa o arterial (borrador)⁽⁹⁴⁾

Nivel 1 de certeza – caso definitivo: Hallazgos de los estudios de diagnóstico por imágenes compatibles con trombosis o tromboembolia. Los estudios de diagnóstico por imágenes pueden ser cualesquiera de los siguientes, según la ubicación de la lesión:

- Ecografía Doppler, tomografía computarizada (TC): contraste/angiografía, flebografía o arteriografía mediante resonancia magnética, ecocardiograma, gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, angiografía convencional o de sustracción digital.

O

- Procedimiento que confirme la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía);

O

- Examen anatomopatológico compatible con trombosis o tromboembolia, como biopsia o autopsia.

Notas: El nivel 1 es independiente de las observaciones clínicas o de la presencia de factores de riesgo. El estudio de diagnóstico por imágenes más adecuado depende de la ubicación de la lesión.

Se puede utilizar cualquiera de los estudios enumerados según la disponibilidad, y según la recomendación del radiólogo o especialista correspondiente. No son necesarios los resultados anormales en los estudios de laboratorio para confirmar el diagnóstico, ya que los resultados pueden ser normales en pacientes con trombosis o tromboembolia. Cuando sí hay otros resultados anormales, estos pueden confirmar el diagnóstico; por ejemplo: dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad; acortamiento del tiempo de protrombina o del tiempo de tromboplastina parcial por debajo del límite inferior normal para la edad; aumento del fibrinógeno.

Nivel 2 de certeza – caso probable: Cuadro clínico compatible con evento de trombosis o tromboembolia, incluidos algunos síndromes clínicos específicos:

- TVP: los síntomas dependerán de la ubicación de la trombosis (hinchazón, dolor, enrojecimiento o aumento de la temperatura en una extremidad, cefalea, trastornos de la vista, convulsiones por trombosis de la vena sinusal, dolor abdominal por trombosis intraabdominal);
- Tromboembolia pulmonar (TEP): dificultad para respirar de aparición repentina, dolor pleurítico, muerte súbita o detención de la actividad eléctrica sin pulso, ACV, infarto de miocardio;

O

- Síntomas clínicos inespecíficos: edema, dolor, isquemia, ausencia de pulso, cefalea.

Y

Presencia de factores de riesgo: Antecedentes de inmovilización, catéter vascular, cirugía o traumatismo reciente, obesidad, trombosis previa, cáncer, uso de anticonceptivos orales, embarazo, edad > 65 años, antecedentes familiares de trombosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal u otro trastorno inflamatorio.

Y

Hallazgos de estudios complementarios de diagnóstico por imágenes que sean indicativos de trombosis o tromboembolia pero no concluyentes, radiografía de tórax, electrocardiograma, tomografía computarizada sin contraste **O** dímero D elevado por encima del límite superior de lo normal para la edad **Y** sin etiología alternativa.

Notas: Nivel 2 de certeza: Menor nivel de certeza cuando no están disponibles los estudios de diagnóstico por imágenes de referencia ni los hallazgos quirúrgicos o del examen anatomopatológico. No son necesarios los resultados anormales en las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico, ya que los resultados pueden ser normales en pacientes con trombosis o tromboembolia. Cuando sí están disponibles, pueden confirmar el diagnóstico; por ejemplo: dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, índice internacional normalizado elevado por encima del límite superior de lo normal para la edad.

Nivel 3 de certeza – caso posible: Cuadro clínico compatible con evento de trombosis o tromboembolia, incluidos algunos síndromes clínicos específicos:

- TVP: los síntomas dependerán de la ubicación de la trombosis (hinchazón, dolor, enrojecimiento o aumento de la temperatura en una extremidad; cefalea, trastornos de la vista, convulsiones por trombosis de la vena sinusal; dolor abdominal para la trombosis intraabdominal);
- TEP: dificultad para respirar de aparición repentina, dolor pleurítico, muerte súbita o detención de la actividad eléctrica sin pulso, ACV, infarto de miocardio;

O

- Síntomas clínicos inespecíficos: edema, dolor, isquemia, ausencia de pulso, cefalea.

Y

Presencia de factores de riesgo (criterios de alto riesgo): Antecedentes de inmovilización, cirugía o traumatismo reciente, catéter vascular, obesidad, trombosis previa, cáncer, uso de anticonceptivos orales, embarazo, edad > 65 años, antecedentes familiares de trombosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal u otro trastorno inflamatorio.

Y

Sin etiología alternativa.

Notas: Nivel 3 de certeza: Menor nivel de certeza según los hallazgos clínicos; la presencia de factores de riesgo aumenta la probabilidad. No son necesarios los resultados anormales en las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico, ya que los resultados pueden ser normales en pacientes con trombosis o tromboembolia. Cuando sí están disponibles, pueden confirmar el diagnóstico; por ejemplo: dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial: límite superior de lo normal para la edad.

Nivel 4: Información disponible insuficiente para confirmar un caso posible, probable o definitivo de trombosis o tromboembolia venosa.

Nivel 5: Información suficiente para determinar que NO se trata de un caso de trombosis o tromboembolia venosa.

[Regresar a trombosis o tromboembolia](#)

Tromboembolia pulmonar Definición de caso completa del EVADIE⁽⁹³⁾

Sinónimos de tromboembolia pulmonar (TEP) / términos usados comúnmente para referirse al evento:

Infarto pulmonar, obstrucción de la arteria pulmonar, trombosis pulmonar.

Pruebas de laboratorio específicas para el evento: Las pruebas de laboratorio no confirman el diagnóstico, sino que modifican el grado de sospecha de TEP, confirman la presencia de diagnósticos alternativos y proporcionan información sobre el pronóstico si se diagnostica TEP:

- Hemograma completo y química del suero sanguíneo: Los hallazgos de laboratorio de rutina incluyen leucocitosis, aumento de la VSG y aumento de la concentración plasmática de lactato-deshidrogenasa y aspartato-aminotransferasa;
- Gasometría arterial: Una hipoxemia inexplicable en el contexto de una radiografía de tórax normal debe aumentar la sospecha clínica de TEP y conducir a una evaluación adicional;
- PNC: Un valor elevado de PNC tiene un valor diagnóstico limitado en pacientes con sospecha de TEP. Sin embargo, un valor elevado de PNC o su precursora, la NT-proBNP, puede ser útil para la estratificación del riesgo y el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de TEP aguda;
- Troponina: Del mismo modo, la concentración plasmática de troponina I y T es útil como pronóstico pero no como diagnóstico.
- Dímero D: Un valor elevado de dímero D por sí solo es insuficiente para hacer un diagnóstico de TEP pero, si el valor es normal, se lo puede usar para descartar la TEP en pacientes con una probabilidad baja o intermedia de presentar esta afección.

[Regresar a tromboembolia pulmonar](#)

Accidente cerebrovascular Definición de caso completa del EVADIE⁽⁹³⁾

Se define el accidente cerebrovascular agudo como la aparición aguda de alteraciones neurológicas focales en un territorio vascular a consecuencia de una enfermedad cerebrovascular subyacente. Puede adoptar dos formas. La primera es el accidente cerebrovascular isquémico, en el que un pequeño trombo queda atrapado en un vaso sanguíneo que irriga el cerebro. El accidente cerebrovascular isquémico representa 85% de todos los accidentes cerebrovasculares agudos, mientras que 15% son accidentes hemorrágicos que se producen por la ruptura de un vaso sanguíneo, es decir, una hemorragia aguda. Los accidentes cerebrovasculares tienen numerosas causas, como la hipertensión prolongada, la arteriosclerosis y los émbolos que se forman en el corazón como consecuencia de la fibrilación auricular o la cardiopatía reumática.

Sinónimos de accidente cerebrovascular / términos usados comúnmente para referirse al evento:

Accidente cerebral, accidente agudo, apoplejía, apoplejía cerebrovascular, colapso, choque, ataque, convulsiones (en realidad, se trata de epilepsia), crisis, accidente isquémico transitorio, accidente vascular cerebral, infarto cerebral.

Pruebas de laboratorio específicas para el evento: Se pueden indicar varios análisis de sangre en determinados pacientes con isquemia cerebral o hemorragia, entre ellos: glucosa en sangre, hemograma completo que incluya hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos blancos y recuento de plaquetas; TP, INR y tiempo de tromboplastina parcial activada; tiempo de trombina o tiempo de coagulación de ecarina si se sabe o se sospecha que el paciente está tomando un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor directo del factor Xa; lípidos en la sangre que incluyan el colesterol total, de lipoproteínas de alta densidad y de lipoproteínas de baja densidad, y triglicéridos y examen toxicológico para detectar cocaína y otras drogas simpaticomiméticas.

[Regresar a accidente cerebrovascular](#)

Isquemia de las extremidades

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁹³⁾

También se conoce como arteriopatía periférica o enfermedad arterial oclusiva periférica. La disminución del riego sanguíneo se debe a la oclusión de una arteria que lleva sangre a la pierna o al brazo afectados. Es raro que afecte a las extremidades superiores, por lo que el foco está puesto en las inferiores. El cuadro clínico inicial depende de la causa y de si el paciente tiene arteriopatía periférica subyacente. Se considera que los pacientes que solicitan atención médica más de dos semanas después del inicio del evento agudo tienen isquemia crónica de las extremidades inferiores.

Si un paciente tiene síntomas de arteriopatía periférica, debe obtenerse el índice tobillo-brazo. Esta es una medida de la gravedad de la arteriopatía periférica. Un valor < 0,4 es indicativo de isquemia intensa.

Sinónimos de isquemia de las extremidades / términos usados comúnmente para referirse al evento: arteriopatía periférica, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, infarto de las extremidades.

Pruebas de laboratorio específicas para el evento: No hay pruebas de laboratorio específicas para la isquemia de las extremidades.

[Regresar a isquemia de las extremidades](#)

Enfermedad hemorrágica

Definición de caso completa del EVADIE⁽⁹³⁾

La causa de las hemorragias radica en un problema de la hemostasia. La hemostasia consta de dos partes, la hemostasia primaria y la secundaria. La hemostasia primaria consiste en la formación de un coágulo sanguíneo inicial por la adhesión de los trombocitos. Después de este proceso, en la hemostasia secundaria, el coágulo se estabiliza con una red de fibrina gracias a una cascada de factores de la coagulación. Los problemas de la hemostasia primaria ocasionan hemorragias profusas cuando se produce una herida. Si hay un problema de la hemostasia secundaria, se forma un coágulo inicial y la herida puede dejar de sangrar, pero el coágulo es débil y puede romperse de vez en cuando, lo que provoca hemorragias recurrentes.

A fin de abordar enfermedades específicas y poder obtener las tasas de incidencia de las enfermedades hemorrágicas, se decidió centrar la atención en la trombocitopenia adquirida con relación a la hemostasia primaria y en la hemofilia adquirida con relación a la hemostasia secundaria. La hemofilia es la falta de los factores de coagulación necesarios para la fabricación de fibrina dentro de un coágulo primario.

La hemofilia adquirida es poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 a 4 por millón/año. Hasta 90% de los pacientes afectados presentan hemorragias intensas; tiene una mortalidad elevada, entre 8 y 22%. En la mayoría de los casos, hay anticuerpos neutralizantes que inhiben el factor VIII de la coagulación. Esta forma se denomina hemofilia A adquirida.

La trombocitopenia puede ser causada por muchos factores. Por ejemplo, durante el embarazo, por un medicamento, debido a una reacción autoinmunitaria, debido a una infección, por el consumo excesivo de alcohol y por algunos tipos de anemia. Al definir la conexión posible entre la vacunación contra el coronavirus y la enfermedad hemorrágica, se decidió excluir causas como el embarazo, el cáncer, las infecciones y las causas hereditarias. La trombocitopenia con mayor probabilidad de ser inducida por la vacuna es la inmunitaria, la cual ocurre cuando el sistema inmunitario ataca las plaquetas por error y las destruye. Este efecto puede desencadenarse después de una infección.

Otra distinción que puede hacerse en el contexto de la enfermedad hemorrágica es entre hemorragias intensas, leves y triviales. Una hemorragia intensa es un accidente cerebrovascular hemorrágico o una hemorragia que requiere transfusión; una hemorragia leve es cualquier hemorragia lo bastante intensa como para perturbar las actividades sociales.

Sinónimos de enfermedad hemorrágica / términos usados comúnmente para referirse al evento: Sangrado excesivo, hemofilia, trastorno hemorrágico, problemas hemorrágicos, sangrado espontáneo, hemorragia, enfermedad hemorrágica, trastorno hemorrágico, coagulopatía, trastorno de la coagulación.

Pruebas de laboratorio específicas para el evento: Hemograma completo general, incluido el recuento y la morfología de las plaquetas, nivel de fibrinógeno; pruebas genéticas: pruebas genéticas para determinar trastornos conocidos de la función plaquetaria en personas con un presunto trastorno plaquetario de origen genético.

- Hemostasia secundaria: TP y TTP activada: Se utiliza el INR para normalizar el resultado de TP en todos los laboratorios;
- Tiempo de trombina y tiempo de reptilasa: El tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa miden el paso final en la cascada de coagulación (escisión del fibrinógeno para formar fibrina);
- Pruebas específicas para los factores de coagulación: por ejemplo, hemostasia primaria del factor VIII;
- Enfermedad de Von Willebrand: Incluye el antígeno del factor de Von Willebrand, las pruebas de la función de Von Willebrand y la actividad del factor VIII;
- Función plaquetaria: El recuento de plaquetas y la morfología plaquetaria deben examinarse por medio del hemograma completo. Se pueden realizar pruebas adicionales de agregación plaquetaria o el analizador de la función plaquetaria (PFA-100).

[Regresar a enfermedad hemorrágica](#)

DEFINICIÓN DE CASO COMPLETA DE LA LESIÓN CARDÍACA AGUDA COMO EVADIE

Miocarditis Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁰³⁾

Nivel 1 de certeza (caso definitivo): El examen histopatológico del tejido miocárdico (autopsia o biopsia endomiocárdica) mostró inflamación del miocardio **O** biomarcadores del miocardio elevados (al menos uno de los siguientes hallazgos): troponina T **Y** troponina I.

Y

Alteraciones en el estudio de diagnóstico por imágenes; alteraciones en el estudio de resonancia magnética cardíaca (al menos uno de los siguientes hallazgos): edema en las imágenes ponderadas en T2, típicamente de naturaleza irregular; realce tardío con gadolinio en las imágenes ponderadas en T1 con un aumento de la relación de realce entre el miocardio y el músculo esquelético, lo que generalmente implica al menos una distribución regional no isquémica con recuperación (lesión de miocitos) **O** alteraciones en el electrocardiograma (al menos uno de los siguientes hallazgos): nuevas anomalías localizadas o difusas de la función ventricular izquierda o derecha (por ejemplo, disminución de la fracción de eyección); alteraciones segmentarias del movimiento de la pared; depresión o anomalía de la función sistólica o diastólica global; dilatación ventricular; cambio del espesor de la pared; trombos intracavitarios.

Nivel 2 de certeza (caso probable): Síntomas clínicos: Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes hallazgos): dolor agudo o presión en el tórax; palpitaciones; disnea después de realizar ejercicio o acostarse; diaforesis. muerte súbita **O** síntomas inespecíficos (al menos dos de los siguientes hallazgos): fatiga, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), mareos o síncope, edema, tos **O** en los bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes hallazgos): irritabilidad, vómitos, mala alimentación, taquipnea, letargo.

Y

Pruebas complementarias (biomarcadores, ecocardiograma y electrocardiograma); biomarcadores del miocardio elevados (al menos uno de los siguientes hallazgos): troponina T y troponina I, y creatina-cinasa miocárdica.

O

Alteraciones en el ecocardiograma (al menos uno de los siguientes hallazgos): nuevas anomalías localizadas o difusas de la función ventricular izquierda o derecha (p. ej., disminución de la fracción de eyección), alteraciones segmentarias del movimiento de la pared, depresión o anomalía de la función sistólica o diastólica global, dilatación ventricular, cambio del espesor de la pared, trombos intracavarios.

O

Alteraciones en el electrocardiograma (al menos uno de los siguientes hallazgos): anomalías del segmento ST o de la onda T, elevación o inversión), arritmias auriculares o ventriculares paroxísticas o sostenidas (latidos auriculares o ventriculares prematuros o taquicardia supraventricular o ventricular, retraso de la conducción interventricular, ondas Q anormales, bajo voltaje), retrasos en la conducción del nodo auriculoventricular o defectos de la conducción intraventricular (bloqueo auriculoventricular [grado I-III]), nuevo bloqueo de rama), monitoreo electrocardiográfico ambulatorio continuo que detecta extrasístole auricular o ventricular frecuente.

Y

No hay etiología alternativa para los síntomas.

Síntoma clínico: Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes hallazgos): dolor agudo o presión en el tórax, palpitaciones, disnea después de realizar ejercicio o acostarse, diaforesis, muerte súbita.

O

Síntomas inespecíficos (al menos dos de los siguientes hallazgos): fatiga, dolor abdominal, mareos o síncope, edema, tos.

O

Bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes hallazgos): irritabilidad, vómitos, mala alimentación, taquipnea, letargo.

Y

Biomarcadores que complementan la evidencia de inflamación (al menos uno de los siguientes hallazgos): proteína C-reactiva elevada, VSG elevada, dímero D elevado.

Y

Alteraciones inespecíficas en el electrocardiograma (al menos uno de los siguientes hallazgos): anomalías del segmento ST o de la onda T (elevación o inversión), extrasístole auricular, extrasístole ventricular.

Y

No hay etiología alternativa para los síntomas.

Nivel 3 de certeza (caso probable):

Síntomas clínicos. Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes hallazgos): dolor agudo o presión en el tórax, palpitaciones, disnea después de realizar ejercicio, al acostarse o durante el reposo, diaforesis, muerte súbita.

O

Síntomas inespecíficos (al menos dos de los siguientes hallazgos): fatiga, dolor abdominal, mareos o síncope, edema, tos.

O

Bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes hallazgos): irritabilidad, vómitos, mala alimentación, taquipnea, letargo.

Y

Biomarcadores que complementan la evidencia de inflamación (al menos uno de los siguientes hallazgos): proteína C-reactiva elevada, VSG elevada, dímero D elevado.

Y

Alteraciones inespecíficas en el electrocardiograma que sean nuevas o se normalicen tras la recuperación (al menos uno de los siguientes hallazgos):

Anomalías del segmento ST o de la onda T (elevación o inversión), extrasístole auricular y extrasístole ventricular.

Y

No hay etiología alternativa para los síntomas.

[Regresar a miocarditis](#)

Pericarditis

Definición de caso completa del EVADIE^(104, 105)

Nivel 1 de certeza (caso definitivo): El examen histopatológico del tejido pericárdico (autopsia o biopsia pericárdica) mostró inflamación del pericardio.

O

Se necesitan al menos dos de las siguientes anomalías: evidencia de acumulación anormal de líquido o inflamación del pericardio por imágenes (ecocardiograma, resonancia magnética, resonancia magnética cardíaca, tomografía computarizada).

O

Alteraciones en el electrocardiograma que sean nuevas o se normalicen tras la recuperación (todos los hallazgos son necesarios): elevación difusa y cóncava del segmento ST, depresión del segmento ST en la derivación aVR, depresión del segmento PR en todas las derivaciones sin cambios recíprocos en el segmento ST.

O

Hallazgos de la exploración física (al menos un hallazgo): roce pericárdico, ruidos cardíacos distantes (bebés o niños pequeños), pulso paradójico.

Nivel 2 de certeza (caso probable): Síntomas clínicos. Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes hallazgos): dolor agudo o presión en el tórax, palpitaciones, disnea después de realizar ejercicio o al acostarse, diaforesis, muerte súbita.

O

Bebés y niños (al menos dos de los siguientes hallazgos): irritabilidad, vómitos, mala alimentación, transpiración.

Y

Hallazgos en la exploración física (al menos uno de los siguientes hallazgos): roce pericárdico; pulso paradójico.

O

Evidencia de acumulación anormal de líquido o inflamación del pericardio por imágenes (ecocardiograma, resonancia magnética, resonancia magnética cardíaca, tomografía computarizada).

O

Alteraciones en el electrocardiograma que sean nuevas o se normalicen tras la recuperación (al menos uno de los siguientes hallazgos): elevación difusa y cóncava del segmento ST, depresión del segmento ST en la derivación aVR, depresión del segmento PR en todas las derivaciones sin cambios recíprocos en el segmento ST.

Y

No hay diagnóstico alternativo para los síntomas (por ejemplo, infarto de miocardio, TEP, mediastinitis, etc.).

Nivel 3 de certeza (caso posible):

Síntomas clínicos. Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes hallazgos): aparición de presión o dolor cardíaco agudo, palpitaciones, disnea después de realizar ejercicio, al acostarse o durante el reposo.

Y

Síntomas inespecíficos (al menos uno de los siguientes hallazgos): tos, debilidad, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), dolor de hombro o en la parte superior de la espalda, cianosis, febrícula intermitente, estado mental alterado, edema, fatiga.

O

Bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes hallazgos): irritabilidad, vómitos, mala alimentación, dolor de espalda, taquipnea, letargo.

Y

Pruebas anormales: radiografía de tórax anormal que muestre agrandamiento del corazón.

O

alteraciones en el electrocardiograma.

Cambios inespecíficos que sean nuevos o se normalicen tras la recuperación.

Y

No hay diagnóstico alternativo para los síntomas (por ejemplo, infarto de miocardio, TEP, mediastinitis, etc.).

[Regresar a pericarditis](#)

Microangiopatía

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁰⁶⁾

La enfermedad cerebral de pequeños vasos es una afección en la que las paredes de las arterias pequeñas del corazón no funcionan correctamente. Esto reduce el flujo de sangre rica en oxígeno hacia el corazón, lo que causa dolor en el pecho (angina), dificultad para respirar y otros signos y síntomas de las cardiopatías. La afección generalmente se diagnostica después de no encontrar un estrechamiento de las arterias principales del corazón, o encontrar un estrechamiento muy leve, a pesar de la presencia de síntomas que indican una cardiopatía.

La enfermedad cerebral de pequeños vasos es más común en las mujeres y en personas con diabetes o hipertensión. Se debe prestar atención al presentar dolor, opresión o incomodidad en el pecho (angina), que puede empeorar con la actividad o el estrés emocional, molestias en el brazo izquierdo, la mandíbula, el cuello, la espalda o el abdomen junto con dolor en el pecho, dificultad para respirar, cansancio y falta de energía; también al tratar una enfermedad coronaria con angioplastia y endoprótesis, cuando hay signos y síntomas persistentes.

[Regresar a microangiopatía](#)

Insuficiencia cardíaca Definición de caso completa del EVADIE

La insuficiencia cardíaca puede afectar al lado izquierdo, derecho o ambos lados del corazón, pero por lo general afecta primero al lado izquierdo. Es una afección crónica y progresiva que consiste en que el músculo cardíaco no puede bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades de sangre y oxígeno del cuerpo. El corazón ya no puede mantener su carga de trabajo y, para compensar, se estira para contraerse con más fuerza y satisfacer la demanda de más sangre. Con el tiempo, esto hace que el corazón se dilate y forme más masa muscular, porque las células musculares cardíacas se hacen más grandes para permitir que el corazón bombee más fuerte, al menos inicialmente, y más rápido. Esto ayuda a aumentar el gasto cardíaco.

El cuerpo también trata de compensar la pérdida de fuerza en el corazón estrechando los vasos sanguíneos para mantener la presión arterial alta. El cuerpo desvía la sangre de los tejidos y órganos menos importantes (como los riñones) al corazón y el cerebro. Estas medidas temporales esconden el problema de la insuficiencia cardíaca pero no lo arreglan. La insuficiencia cardíaca continúa y empeora hasta que estos procesos compensatorios ya no bastan. Con el tiempo, el corazón y el cuerpo simplemente no pueden seguir el ritmo, y la persona desarrolla fatiga, problemas respiratorios u otros síntomas. ⁽¹¹⁰⁾

Definición de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), intermedia (ICFEi) y reducida (ICFER) ⁽¹⁰⁹⁾

Tipo de insuficiencia cardíaca (IC)		ICFER	ICFEi	ICFEP
1	1	Síntomas ± signos ^a	Síntomas ± signos ^a	Síntomas ± signos ^a
2	2	FEVI < 40%;	FEVI 40-49%	FEVI ≥ 50%
3	3	-	1. Niveles elevados de péptidos natriuréticos ^b 2. Al menos un criterio adicional: a. enfermedad cardíaca estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación de la aurícula izquierda) b. disfunción diastólica	1. Niveles elevados de péptidos natriuréticos ^b 2. Al menos un criterio adicional: a. enfermedad cardíaca estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación de la aurícula izquierda) b. disfunción diastólica

Definición de caso de IC (en todos los casos): Presencia de síntomas o signos de IC Y una FEVI <40% O una FEVI “preservada” (definida como FEVI ≥ 50% para la ICFEP o 40-49% para la ICFEi); Y niveles elevados de péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral [PNC] > 35 pg/ml o porción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral > 125 pg/ml); Y datos objetivos de otras alteraciones funcionales y estructurales cardíacas subyacentes a la insuficiencia cardíaca.

[Regresar_a_insuficiencia_cardiaca](#)

Miocardiopatía por estrés

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹¹⁴⁾

La miocardiopatía por estrés es una afección en la que el esfuerzo físico intenso o el estrés emocional pueden causar debilidad aguda y grave del músculo cardíaco. Este patrón de disfunción del ventrículo izquierdo fue descrito por primera vez en Japón y recibió el nombre de “miocardiopatía de takotsubo”, por la olla de cuello estrecho y base ancha que se utiliza para pescar pulpos. La miocardiopatía de takotsubo, también conocida como miocardiopatía por estrés, síndrome de dilatación apical o “síndrome del corazón roto” cada vez se reconoce más en otros países. También se ha usado el término “dilatación apical transitoria del ventrículo izquierdo” para describir una disfunción contráctil similar en pacientes sometidos a estrés físico o emocional. La miocardiopatía por estrés puede presentarse como resultado de factores emocionales estresantes, como tristeza, miedo, ira extrema o sorpresa. También hay varios factores de sobrecarga física que pueden desencadenar la miocardiopatía por estrés, como los accidentes cerebrovasculares, las convulsiones o el asma agudo. Los signos comunes de este síndrome son dolor precordial, elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales, elevación ligera de los niveles de enzimas y biomarcadores cardíacos y disfunción apical sistólica del ventrículo izquierdo transitoria en ausencia de alteración coronaria epicárdica obstructiva. Según la literatura médica disponible, las mujeres, especialmente las de mediana edad y mayores, son las más afectadas. La mayoría de las pacientes son mujeres posmenopáusicas, aunque también puede afectar a las mujeres y los hombres jóvenes. De hecho, más de 90% de los pacientes que tienen miocardiopatía por estrés son mujeres. Se desconocen los motivos de esta predisposición. Las hormonas sexuales influyen significativamente en el eje neurohormonal simpático, así como en la vasoreactividad coronaria, pero las diferencias relacionadas con el sexo en el metabolismo de las catecolaminas y la capacidad de respuesta son complejas y no se comprenden bien. Puede producirse disfunción miocárdica reversible en pacientes críticos sin enfermedad cardíaca. Este síndrome está asociado con disfunción sistólica, alteración contráctil segmentaria y cambios electrocardiográficos.

[Regresar a Miocardiopatía por estrés](#)

Arteriopatía coronaria

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹¹⁵⁾

Electrocardiograma o ecocardiograma para medir la actividad eléctrica, la frecuencia y la regularidad de los latidos del corazón.

El ecocardiograma utiliza el ultrasonido (una onda de sonido especial) para crear una imagen del corazón.

Pruebas de esfuerzo para medir la frecuencia cardíaca mientras el paciente camina en una cinta de correr (ayuda a determinar cómo está funcionando el corazón cuando necesita bombear más sangre).

Radiografía de tórax para crear una imagen del corazón, los pulmones y otros órganos del tórax.

Cateterismo cardíaco para comprobar si hay obstrucción dentro de las arterias mediante la inserción de un tubo delgado y flexible a través de una arteria en la ingle, el brazo o el cuello para llegar al corazón.

Angiografía coronaria para monitorizar la obstrucción y el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias. Utiliza rayos X para detectar el tinte inyectado a través del cateterismo cardíaco.

Exploración de calcio coronario: Una tomografía computarizada (TC) que examina las arterias coronarias en busca de acumulaciones de calcio y placas

[Regresar a Arteriopatía coronaria](#)

Arritmia

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹¹⁸⁾

Cardiograma: la historia y el examen físico permiten detectar una arritmia y sugerir posibles causas, pero el diagnóstico de confirmación requiere un ECG de 12 derivaciones o, con un menor nivel de fiabilidad, una lectura de ritmo, obtenida de preferencia mientras persisten los síntomas, para establecer la relación entre ambos. El ECG se aborda sistemáticamente; los electrodos miden los intervalos y detectan pequeñas irregularidades. Los criterios de diagnóstico principales son:

- Tasa y regularidad de la activación auricular
- Tasa y regularidad de la activación ventricular
- La relación entre ambas

Las señales de activación irregulares se clasifican como irregulares pero constantes o bien como irregulares (no se detecta ningún patrón). Por irregularidad constante se entiende un ritmo regular con irregularidades intermitentes (por ejemplo, latidos prematuros) o un patrón predecible de irregularidad (por ejemplo, patrones entre grupos de latidos).

Un complejo QRS estrecho ($< 0,12$ segundos) indica un origen supraventricular (por encima de la bifurcación del haz de His). Un complejo QRS ancho ($\geq 0,12$ segundos) indica un origen ventricular (por debajo de la bifurcación del haz de His) o un ritmo supraventricular asociado con un defecto de conducción intraventricular o con preexcitación ventricular.

Bradiarritmias: El diagnóstico electrocardiográfico de las bradiarritmias depende del hallazgo de ondas P, su morfología y la relación entre las ondas P y los complejos QRS. Un bloqueo AV es sugerido por una bradicardia en la que no se observa relación entre las ondas P y los complejos QRS y más ondas P que complejos QRS; el ritmo de escape puede ser:

- De la unión con conducción AV normal (complejo QRS estrecho)
- De la unión con conducción AV aberrante (complejo QRS ancho)
- Ventricular (complejo QRS ancho)

La ausencia de bloqueo AV se manifiesta con una bradiarritmia regular de complejos QRS y una relación 1:1 entre las ondas P y los complejos QRS. Cuando las ondas P preceden a los complejos QRS, debe considerarse que la bradicardia es sinusal (siempre que las ondas P sean normales) o que el paciente experimenta un paro sinusal con bradicardia auricular de escape (cuando las ondas P son anormales). Las ondas P que se presentan después de los complejos QRS indican un paro sinusal con ritmo de escape procedente de la unión AV o ventricular con activación auricular retrógrada. Un ritmo de escape ventricular produce un complejo QRS ancho; un ritmo de escape de la unión se asocia con un complejo QRS estrecho (o un complejo QRS ancho asociado con bloqueo de una rama del haz de His o con preexcitación).

Cuando el ritmo de los complejos QRS es irregular, el número de ondas P suele superar el de complejos QRS; algunas ondas P producen complejos QRS, pero algunas no lo hacen (es decir, un bloqueo AV de segundo grado). Un ritmo irregular de complejos QRS con una relación 1:1 entre las ondas P y los complejos QRS subsiguientes suele indicar una arritmia sinusal con aceleración y desaceleración gradual de la frecuencia sinusal (si las ondas P son normales).

Las pausas en un ritmo de complejos QRS regulares podría deberse al bloqueo de ciertas ondas P (una onda P anormal suele detectarse justo después de la onda T que la precede o como una distorsión de la morfología de la onda T previa), un paro sinusal o un bloqueo en la salida del impulso sinusal y también un bloqueo AV de segundo grado.

Taquiarritmias: pueden dividirse en cuatro grupos, que se definen según los complejos QRS:

Visiblemente regular o irregular

Complejo QRS estrecho o ancho

Las taquiarritmias con complejo QRS estrecho o irregular incluyen los siguientes cuatro ritmos. La distinción se basa en las señales auriculares en el ECG, que se identifican mejor en las pausas más prolongadas entre los complejos QRS.

- Fibrilación auricular: señales electrocardiográficas auriculares (en general se observan mejor en la derivación V1) que son continuas, irregulares tanto en ritmo como en morfología y muy rápidas (> 300 latidos/minuto) sin ondas P definidas
- Aleteo auricular con conducción AV variable: señales auriculares regulares, discretas y uniformes (usualmente se ven mejor en las derivaciones II, III y aVF) sin períodos isoeléctricos intermedios, generalmente a frecuencias > 250 latidos/minuto
- Taquicardia auricular verdadera con conducción AV variable: señales auriculares anormales regulares, aisladas, uniformes con períodos isoeléctricos interpuestos (en general con frecuencias < 250 latidos/min)
- Taquicardia auricular multifocal: las ondas P aisladas que varían de un latido a otro y presentan al menos tres morfologías diferentes sugieren una taquicardia auricular

Las taquicardias con complejos QRS irregulares y anchos incluyen

- Las cuatro taquicardias auriculares mencionadas con ritmos irregulares y complejos QRS estrechos, asociadas con bloqueo de una rama del haz de His o con preexcitación ventricular
- Taquicardia ventricular (TV) polimorfa

La diferenciación se basa en las señales del ECG auricular y la presencia en TV polimorfa de una frecuencia ventricular muy rápida (> 250 latidos/minuto).

Las taquicardias con complejo QRS estrecho y regular incluyen

- Taquicardia sinusal
- Aleteo auricular con un índice de conducción AV constante
- Taquicardia auricular verdadera con un índice de conducción AV constante
- Taquicardias supraventriculares (TSV) paroxísticas (taquicardia supraventricular con reentrada en el nodo AV, taquicardia AV recíproca ortodrómica en presencia de una conexión AV accesoria y la taquicardia supraventricular de reentrada en el nodo SA)

Las maniobras vagales o el bloqueo farmacológico del nodo AV pueden ayudar a distinguir estas taquicardias entre sí. Estas maniobras no eliminan la taquicardia sinusal, pero reducen su frecuencia o inducen el desarrollo de un bloqueo AV, lo que deja ver las ondas P. El aleteo y la taquicardia auriculares verdaderas tampoco se revierten, pero el bloqueo AV evidencia las ondas del aleteo auricular o las ondas P anormales. Las formas más frecuentes de taquicardia supraventricular paroxística (reentrada en el nodo AV y taquicardia recíproca ortodrómica) se revierten cuando se desarrolla un bloqueo AV.

Las taquicardias con complejos QRS irregulares y anchos incluyen:

- Las cuatro taquicardias auriculares mencionadas con ritmos irregulares y complejos QRS estrechos, asociadas con bloqueo de una rama del haz de His o con preexcitación ventricular
- TV Monomorfa

Las maniobras vagales pueden ser útiles para distinguir entre ellas. Se suelen utilizar criterios electrocardiográficos para diferenciar la TV de la TSV con defecto de la conducción intraventricular (véase la

figura sobre los Criterios de Brugada modificados para la taquicardia ventricular). Si el diagnóstico es dudoso, debe asumirse que el ritmo corresponde a una taquicardia ventricular, porque algunos fármacos para la taquicardia supraventricular podrían empeorar el estado clínico de un paciente con taquicardia ventricular; no así los fármacos para la taquicardia ventricular administrados a pacientes con taquicardia supraventricular.

[Regresar a Arritmia](#)

Lesión renal aguda

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹¹⁹⁾

Definiciones de caso de lesión renal aguda (LRA): En Europa, predomina la definición contenida en las directrices de la iniciativa KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Dichas directrices definen la LRA de la siguiente manera (sin graduación): Aumento de la creatinina sérica (SCr) en $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) en 48 horas;

○

aumento de la CrS a $\geq 1,5$ veces el valor inicial, que se sabe o se supone estuvo presente en los siete días anteriores;

○

volumen de orina $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 horas.

La gravedad de la LRA se clasifica según diferentes criterios. El primer sistema de clasificación es el de riesgo, lesión renal, falla o pérdida de la función renal e insuficiencia renal terminal (RIFLE, por su sigla en inglés), de la Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda (ADQI).

RIFLE incorporaba tres categorías de lesiones y dos resultados cuya gravedad variaba. Los resultados (pérdida de la función renal e insuficiencia renal terminal) se eliminaron de las definiciones posteriores de la Red para la Lesión Renal Aguda (AKIN) y de KDIGO.

La definición de la AKIN incorporó cambios más pequeños en la concentración de creatinina sérica y KDIGO añadió plazos más concluyentes a la definición. Un concepto fundamental para las definiciones de LRA basadas en la creatinina sérica es determinar la creatinina sérica inicial o de referencia. Aunque los criterios originales de la clasificación internacional de la lesión renal aguda RIFLE (lesión, falla e insuficiencia) recomendaban usar una concentración que equivaldría a una velocidad de filtración glomerular estimada (VFGe) de 75 ml/min/1,73 m², según la ecuación del estudio de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD, por su sigla en inglés) (MDRD-75), si no se disponía de un valor de referencia, esta definición no tiene en cuenta la nefropatía crónica cuando la hay.

Es indispensable encontrar una concentración de creatinina sérica previa como referencia, idealmente de los 365 días anteriores al ingreso en el hospital, en un contexto clínico en el que no había una presunta LRA (por ejemplo, una visita clínica en condiciones estables). Este concepto se comenta en detalle en la guía de KDIGO para la práctica clínica.

[Regresar a LRA](#)

Anosmia y ageusia

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹²⁴⁾

Anosmia: ausencia de la función olfatoria. Según la causa, la anosmia puede ser de dos tipos: conductiva o traumática **Y** neurosensorial.

1) Las enfermedades nasales obstructivas, como la rinosinusitis crónica, la poliposis nasal, la rinitis alérgica y las masas intranasales, pueden obstruir el flujo de aire hacia la hendidura olfatoria. La rinosinusitis crónica no se considera una causa de disminución del sentido del olfato, pero es posible que aparezca después de la inmunización.

Aproximadamente entre 20 y 30% de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico presentan algún grado de disfunción olfatoria, mientras que hasta 5% presenta anosmia. A la hora del diagnóstico se debe excluir el trauma reciente.

2) Entre 20 y 30% de los pacientes con disfunción olfatoria adquirida refieren haber tenido recientemente una infección de las vías respiratorias altas. Excluir la anosmia congénita: En los casos similares debe excluirse el síndrome de Kallmann (congénito), que se distingue por la presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico, porque el cuadro clínico puede ser parecido. También se observan lesiones en el bulbo olfatorio en muchas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson. Excluir la anosmia como consecuencia de otra enfermedad: Numerosos medicamentos que se prescriben con frecuencia, como los antihipertensivos y los antihiperlipidémicos, se asocian a alteraciones del olfato. Excluir la anosmia causada por el uso de medicamentos específicos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas.

Ageusia: ausencia de la función gustativa. Sistema de estadificación para evaluar si el paciente tiene ageusia o disgeusia: una escala que oscila entre 0, que se refiere a ningún sabor, hasta 4, que se refiere a la pérdida total del gusto, puede ser útil en la evaluación.

[Regresar a Anosmia Ageusia](#)

Seudosabañones

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹²⁹⁾

Los seudosabañones se manifiestan como múltiples lesiones edematosas de color rojo violáceo, con pápulas y máculas, localizadas en zonas acras como los dedos de los pies o las manos, el talón o la planta del pie, asintomáticas o acompañadas de prurito y dolor leve. Aparecen en partes del cuerpo expuestas al frío y la humedad (sabañones idiopáticos). Debido a al aspecto de la lesión, que se asemeja a los sabañones, se conocen como seudosabañones. Las lesiones desaparecen sin tratamiento al cabo de algunas semanas. Se describe como perniosis o eritema pernio.

Las zonas afectadas con mayor frecuencia son los dedos de las manos y de los pies, y suele acompañarse de una sensación de prurito, ardor o dolor. Se ha propuesto que el eritema pernio es el resultado de una respuesta vascular anormal a la exposición al frío. El posible mecanismo para la aparición de las lesiones de la piel es que la vasoconstricción y el vasoespasmo inducidos por el frío causan hipoxemia, la cual estimula una respuesta inflamatoria. Se ha descrito una correlación causal entre algunas enfermedades sistémicas y los sabañones. La relación que más se ha estudiado e informado es la que existe entre los sabañones (crónicos) y el lupus eritematoso, también conocido como “perniosis lúpica”. Por lo general, los casos agudos e idiopáticos de

perniosis se resuelven en 1 a 3 semanas. La perniosis crónica (debida a una enfermedad sistémica) puede presentarse en episodios agudos recurrentes o episodios que persisten durante varias semanas.

[Regresar a Seudosabañones](#)

Eritema multiforme

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹³⁵⁾

La definición del evento ha sido revisada por los autores colaboradores de ACCESS.

El eritema multiforme es una enfermedad aguda y autolimitada que suele asociarse con reacciones de hipersensibilidad a los virus, así como a los medicamentos. Se caracteriza por lesiones eritematosas en forma de diana (lesiones en escarapela), con localización predominante en zonas distales, y puede subdividirse en formas exclusivamente cutáneas y formas mucocutáneas combinadas. Se define por la morfología de las lesiones individuales y su distribución, y se ha incluido solo en su forma principal, denominada eritema multiforme mayor.

El desprendimiento de la piel causado por el eritema multiforme afecta a menos de 10% de la superficie corporal y suelen encontrarse lesiones en forma de diana típicas y atípicas (elevadas). Las lesiones en escarapela típicas se definen como lesiones de menos de 3 cm de diámetro, caracterizadas por tres zonas concéntricas diferentes. Las lesiones en escarapela atípicas elevadas por lo general solo tienen dos zonas concéntricas. En lesiones en escarapela típicas y atípicas pueden formarse vesículas o ampollas en la zona central como signo de afectación epidérmica. Desde el punto de vista clínico, puede clasificarse como eritema multiforme con o sin afectación de las mucosas. Algunos autores clasifican el eritema multiforme con afectación de las mucosas en EM con menos afectación de las mucosas (una mucosa afectada o menos) y EM con mayor afectación de las mucosas (dos o más mucosas afectadas).

Clasificación de consenso del eritema multiforme

Criterio	Eritema multiforme mayor
Desprendimiento de piel (superficie corporal afectada)	Menos de 10%
Lesiones con forma de diana (en escarapela)	Típicas, atípicas o ambas
Lesiones elevadas	Sí
Distribución	Afecta sobre todo a las extremidades; en niños, afecta con frecuencia el tronco
Progresión a necrólisis epidérmica tóxica	No

[Regresar a Eritema Multiforme](#)

Lesión hepática aguda

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹³⁸⁾

El desarrollo clínico de la insuficiencia hepática aguda comienza con una lesión hepática aguda grave. Se caracteriza por un aumento de las transaminasas (un marcador de daño hepático) al doble o al triple, junto con signos de deterioro de la función hepática, como ictericia o coagulopatía, en un paciente sin enfermedad crónica previa. Los trastornos de la coagulación necesarios para definir la insuficiencia hepática aguda se determinan a partir del INR, por lo general superior a 1,5; o mediante una prueba de tiempo de protrombina (TP).

La lesión hepática aguda grave define un síndrome caracterizado por marcadores de daño hepático (transaminasas séricas elevadas) y deterioro de la función hepática (ictericia e INR > 1,5), que suele preceder a la encefalopatía clínica. El grupo citó una revisión sistemática que investigó la claridad y el alcance de la variabilidad en las definiciones de lesión hepática aguda utilizadas en la literatura de pronóstico. En la siguiente tabla se recogen cuatro definiciones diferentes que merecen una mención especial.

Sistemas de clasificación de la insuficiencia hepática aguda

	Sistema de Bernuau	Sistema de O'Grady	Asociación Internacional para el Estudio del Hígado	Sistema japonés
Definición de la insuficiencia hepática aguda	Disminución del factor II o V superior a 50%, con encefalopatía hepática	Lesión hepática grave con encefalopatía hepática, sin enfermedad hepática previa	Disfunción hepática grave con encefalopatía hepática en un plazo de 4 semanas sin enfermedad hepática previa	INR \geq 1,5 o TP \leq 40% en las 8 semanas siguientes a los síntomas sin enfermedad hepática previa
Encefalopatía hepática como requisito	Sí	Sí	Sí	No
Subclases	Fulminante Subfulminante	Hiperaguda Aguda Subaguda	Hiperaguda Fulminante	Con coma hepático <ul style="list-style-type: none"> • Aguda • Subaguda Sin coma hepático
Intervalo entre los síntomas y la encefalopatía hepática	Fulminante: inferior a 2 semanas Subfulminante: de 2 a 12 semanas	Hiperaguda: inferior a 1 semana Aguda: de 1 a 4 semanas Subaguda: de 4 a 12 semanas	Hiperaguda Fulminante	Con coma hepático: <ul style="list-style-type: none"> • Aguda: inferior a 10 días • Subaguda: de 10 a 56 días Sin coma hepático: NC

Abreviaturas: INR, índice internacional normalizado; NC, no corresponde; TP, tiempo de protrombina.

La Societat Catalana de Digestologia define la insuficiencia hepática aguda como una lesión hepática en el contexto de una enfermedad hepática aguda, pero potencialmente reversible, que afecta a un hígado previamente sano. Sin embargo, también incluye otras etiologías en las que la afección es la manifestación aguda de una enfermedad hepática crónica (enfermedad de Wilson, reactivación del virus de la hepatitis B en un hígado no cirrótico, generalmente en el contexto de inmunosupresión inducida por quimioterapia, Budd-Chiari aguda y hepatitis autoinmune) y describe los criterios diagnósticos esenciales aceptados: enfermedad hepática aguda; disminución del tiempo de protrombina por debajo de 40% o INR \geq 1,5 como signo biológico de insuficiencia hepática; menos de 28 semanas desde su inicio (24 semanas según la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado de 1999); aparición de encefalopatía hepática como signo clínico de insuficiencia

hepática (no se considera esencial en pacientes pediátricos); hígado previamente sano (con las excepciones mencionadas anteriormente).

Lesión hepática medicamentosa: Las definiciones de caso de la lesión hepática medicamentosa, incluyen uno de los siguientes umbrales: elevación de la alanina-transaminasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN); elevación de la fosfatasa alcalina (FA) ≥ 2 veces el LSN (en especial acompañada de elevaciones de las concentraciones de gamma-glutamyl-transferasa [GGT] en ausencia de algún trastorno óseo conocido que ocasione el aumento de las concentraciones de FA); elevación de la ALT ≥ 3 veces el LSN y elevación simultánea de la concentración de bilirrubina total > 2 veces el LSN.

En los pacientes que tienen pruebas de la función hepática anormales antes de iniciar el tratamiento con el fármaco implicado, el LSN se sustituye por los valores medios obtenidos antes de que apareciera la lesión hepática medicamentosa, y los aumentos deben ser proporcionales a este valor de referencia modificado. Con base en la primera elevación observada de las enzimas hepáticas, se determinan tres patrones de lesión hepática medicamentosa. En primer término, se calcula la actividad de la alanina-transaminasa (ALT del paciente/LSN de la ALT) y la actividad de la fosfatasa alcalina (FA del paciente/LSN de la FA). A continuación, se determina el cociente ALT/FA: se define como hepatocelular cuando hay un aumento de 5 veces o más solo de la ALT, o cuando el cociente de actividad sérica (actividad expresada como múltiplo del LSN) de la ALT con respecto a la FA es de 5 o más; colestásica, cuando hay un aumento de 2 veces o más solo de la FA, o cuando el cociente de actividad sérica de la ALT con respecto a la FA es de 2 o menos; mixta, cuando el cociente de actividad sérica de la ALT con respecto a la FA está entre 2 y 5.

[Regresar a LHA](#)

Tiroiditis subaguda Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁴¹⁾

La tiroiditis subaguda requiere un diagnóstico clínico. El dolor en la cara anterior del cuello, precedido por una inflamación de las vías respiratorias superiores, debe alertar al médico sobre el cuadro clásico de tiroiditis subaguda dolorosa (de De Quervain, granulomatosa) o TSAD. El diagnóstico diferencial se hace con tiroiditis aguda (supurativa, absceso tiroideo), que generalmente es un crecimiento nodular doloroso de la tiroides, o con cuadros inusuales de enfermedad de Graves o enfermedad nodular tiroidea, en la cual la distensión capsular genera dolor. Las pruebas de función tiroidea durante la fase dolorosa (inicial) de la tiroiditis subaguda a menudo muestran supresión de la hormona estimulante de la tiroides y niveles totales de T4 y T3 elevados, lo que concuerda con el estado tirotóxico. La relación T3 (ng/dl) a T4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$) es inferior a 20 en todas las formas de tiroiditis subaguda.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) casi siempre es superior a 50, y los niveles de leucocitos y proteína C reactiva suelen estar elevados en la TSAD. La tiroiditis subaguda indolora (incluida la tiroiditis posparto) generalmente se asocia con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y anticuerpos antitiroglobulina, que suelen estar ausentes o en títulos bajos en el caso de la TSAD. Hay presencia de anticuerpos del receptor de tirotrópina en la enfermedad de Graves y estos están ausentes o en niveles bajos en pacientes con TSAD y tiroiditis posparto. La prueba de captación tiroidea de yodo radiactivo generalmente revela una baja captación de yodo radiactivo y una visualización deficiente de la tiroides tanto en la TSAD como en la tiroiditis subaguda indolora (silenciosa, autoinmune), mientras que se espera una captación elevada en la enfermedad de Graves o en casos de bocios nodulares tóxicos. La tiroiditis subaguda indolora (silenciosa, autoinmune) debe diferenciarse de otras formas de tirotoxicosis de baja captación; la tirotoxicosis iatrogénica (inducida por facticios)

[L-tiroxina (LT4)], l-triyodotironina [LT3] o una combinación T4/ T3 [extracto animal]) causa supresión del nivel de tiroglobulina.

Con una exploración física completa, puede detectarse la producción ectópica de hormona tiroidea en un struma ovarii o por cáncer de tiroides metastásico funcional. La contaminación por yodo después de una tomografía computarizada con contraste impide la absorción de yodo radiactivo y dificulta la detección de la enfermedad de Graves o un bocio multinodular tóxico, que son más frecuentes. El personal médico suele detectar esta contaminación tras una tomografía computarizada reciente. La medición del yodo en la orina puede ayudar a cuantificar el grado de contaminación por yodo.

En casos de tiroidosis subaguda indolora, la ecografía tiroidea suele ser hipoeoica y muestra un patrón vascular suprimido, mientras que los pacientes con enfermedad de Graves presentan hipervascularidad. La presencia de nódulos tiroideos apoya la presencia de un bocio nodular tóxico. La TSAD localizada puede indicar cáncer de tiroides. Por lo general, suele ser posible la diferenciación clínica en función del dolor, la VSG elevada, la leucocitosis y la remisión clínica o la propagación a otras partes de la glándula, pero el diagnóstico confirmatorio puede requerir una aspiración con aguja fina.

[Regresar a TSAD](#)

Rabdomiólisis

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁴⁸⁾

La tríada clásica solamente se observa en menos de 10% de los pacientes, y más de 50% de los pacientes no se quejan de dolor muscular o debilidad.

Las manifestaciones sistémicas pueden incluir taquicardia, malestar general, fiebre, náuseas y vómitos, y como tales son inespecíficas. Posteriormente pueden aparecer las manifestaciones clínicas de insuficiencia renal aguda diseminada de coagulación intravascular y fallo multiorgánico.

Para diagnosticar con certeza la rabdomiólisis, debe haber un nivel alto de sospecha, una historia clínica y un examen físico completos. Dado que la tríada clásica solamente se observa en menos de 10% de los pacientes, se debe sospechar rabdomiólisis en cualquier paciente con factores de riesgo conocidos, incluidos traumatismos, sepsis, enfermedades musculares e inmovilización.

Otras indicaciones incluyen la presencia de lesión muscular con un aumento inesperado en el nivel de fosfato sérico o de aspartato transaminasa. También pueden obtenerse indicaciones mediante un examen neuromuscular centrado en las extremidades.

El color, el pulso, la sensación, la potencia muscular y el tamaño orientan el diagnóstico, incluso en pacientes incapaces de comunicarse. El estándar de oro para el diagnóstico de laboratorio es la determinación del nivel de creatina quinasa (CK, por su sigla en inglés) plasmática. Aunque no se ha establecido un umbral de corte, se suele utilizar una concentración cinco veces superior al límite del rango de referencia normal (es decir, 1.000 UI/l).

El nivel de CK generalmente se considera predictivo de la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda, y una concentración superior a 5.000 UI/l está estrechamente relacionada con el daño renal. La CK tiene una semivida promedio de 1,5 días.

En consecuencia, los niveles de CK en sangre permanecen altos más tiempo que la concentración de mioglobina, que tiene una semivida de 2 a 4 horas. Las concentraciones de mioglobina tienden a normalizarse en el transcurso de 6 a 8 horas tras la lesión muscular. La mioglobina plasmática no es tan sensible como la CK para el diagnóstico debido a su semivida corta, que puede resultar en resultados negativos falsos. La mioglobina en

orina mostrará positividad de eritrocitos en la tira reactiva de orina porque la porción de ortotoluidina de la tira reactiva se vuelve azul en presencia de mioglobina.

[Regresar a Rabdomiólisis](#)

Pancreatitis aguda **Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁵⁴⁾**

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la elevación al triple de las enzimas pancreáticas y la evaluación radiológica.

A. En el interrogatorio del paciente, preguntar si hay dolor abdominal agudo en el cuadrante superior izquierdo del abdomen que se irradia a la espalda o al cuadrante superior derecho y se acompaña de náuseas y vómitos. Puede haber fiebre o no.

B. En la exploración física, observar si hay distensión abdominal, con o sin signos peritoneales, y ascitis. Puede haber signos de íleo, con ausencia de ruidos intestinales. La presencia de equimosis periumbilical o en el flanco (signo de Cullen) indica necrosis pancreática. Observar si hay signos de dificultad respiratoria asociados a derrames pleurales o neumonitis. Evaluar el estado circulatorio y la irrigación periférica, para detectar la pérdida de volumen intravascular al tercer espacio. Observar si hay signos de púrpura o hemorragia que indiquen coagulación intravascular diseminada.

C. Las pruebas de laboratorio para la pancreatitis detectan un aumento de los niveles de amilasa y lipasa en suero. Cuando hay coledocolitiasis o hepatitis, el perfil metabólico completo puede ser anormal, incluidas las pruebas de función hepática. En los casos graves puede haber hiperglucemia e hipocalcemia. El número de leucocitos a menudo aumenta (10.000–25.000 K/ml).

D. Evaluar la gravedad de la enfermedad. En los casos leves, mantener al paciente bajo observación. Proporcionar hidratación y tratamiento sintomático. Empezar con una dieta exclusivamente líquida (líquidos claros) o baja en grasas. En caso de dolor intenso, debe hospitalizarse al paciente. Los pacientes muy graves, que pueden presentar dificultad respiratoria y choque, deben atenderse en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

E. Proporcionar rehidratación por vía intravenosa y corregir las alteraciones electrolíticas. Controlar el dolor con narcóticos. Prevenir la úlcera gastroduodenal aguda con un inhibidor de la bomba de protones (1-3 mg/kg por vía intravenosa [IV] cada 24 horas) o con un antagonista de los receptores H₂ (ranitidina, 1 mg/kg IV cada 8 horas).

F. Considerar la evaluación mediante ecografía o tomografía computarizada abdominal si las alteraciones en las pruebas de función hepática o en la exploración física hacen suponer choque o peritonitis. En casos graves, tratar con octreotide (1-10 mg/kg/día IV en dosis fraccionadas cada 12 horas). En los casos graves, colocar una sonda nasogástrica para descompresión.

G. Repetir la evaluación al cabo de 24 a 72 horas. Si el cuadro mejora, y disminuyen la amilasa y la lipasa, pueden iniciarse los alimentos sólidos. Si no hay mejoría clínica y la amilasa y la lipasa aumentan, considerar la necesidad de repetir la ecografía o la tomografía computarizada, así como la conveniencia de iniciar la alimentación nasoyeyunal o la nutrición parenteral total.

Gravedad de la pancreatitis

Grave	Muy grave
Dolor abdominal intenso con náuseas y vómitos	Signos de choque
Y	○
aumento de la amilasa o la lipasa séricas	coagulación intravascular diseminada
	○
	dificultad respiratoria intensa o insuficiencia respiratoria inminente
	○
	signos de necrosis pancreática
	○
	signos de peritonitis

[Regresar a Pancreatitis aguda](#)

Linfadenopatía Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁶¹⁾

En el cuello, las axilas y la región inguinal hay cadenas de ganglios linfáticos superficiales; en personas sanas, a menudo pueden palparse unos pocos ganglios pequeños (inferiores a 1 cm).

La linfadenopatía es un agrandamiento palpable (superior a 1 cm) de uno o más ganglios linfáticos y puede ser localizado (presente en un solo lugar del cuerpo) o generalizado (presente en dos o más lugares del cuerpo).

La linfadenitis es una linfadenopatía con dolor o con signos de inflamación (por ejemplo, enrojecimiento, sensibilidad), y otros síntomas en función de la afección subyacente.

Se comprueban los signos vitales para detectar fiebre, palpación en áreas donde se concentran ciertos ganglios linfáticos en el cuello (incluidas las áreas occipitales y supraclaviculares), axilas y región inguinal.

Tamaño del bulto (mayor de 2 cm, que drena, rígido o unido al tejido). Se comprueban la sensibilidad y la consistencia.

Se examina la piel en busca de erupciones y lesiones, con especial atención a las áreas drenadas por los nódulos afectados. Se examina la orofaringe y se palpa para detectar signos de infección y cualquier lesión que pueda ser cancerosa. La glándula tiroides se palpa para comprobar el nivel de agrandamiento y la nodularidad.

Se examinan los pechos (también en los hombres) para detectar bultos. Se exploran los pulmones en busca de estertores (lo cual sugiere sarcoidosis o infección). Se palpa el abdomen para comprobar la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia. Se examinan los genitales para detectar cáncer, ampollas y otras lesiones, y para detectar secreción uretral. Se examinan las articulaciones en busca de signos de inflamación.

[Regresar a Linfadenopatía](#)

Apendicitis

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁶⁶⁾

Presencia de signos y síntomas clásicos de apendicitis; el diagnóstico de apendicitis es clínico.

En pacientes con resultados atípicos o dudosos, deben realizarse estudios radiológicos sin demora (mediante TC con contraste mejorado).

La causa de la apendicitis no está clara. Las teorías prevalentes se centran en la obstrucción luminal del ciego como la patología primaria. Cuando la obstrucción luminal impide las secreciones de células caliciformes, la presión intraluminal del apéndice aumenta y conduce a la isquemia de la pared del apéndice. La entrada de bacterias desde la luz a través de la mucosa comprometida causa inflamación transmural. La isquemia tisular y la inflamación pueden provocar infarto y perforación del apéndice (apendicitis complicada). La perforación hace que la cavidad peritoneal se llene de pus o heces. También puede producirse una perforación en el tejido blando circundante (epiplón, mesenterio o intestino), seguida del desarrollo de una masa inflamatoria. Esta masa inflamatoria puede contener pus (absceso) o no (flemón). Existe cierto debate sobre si la apendicitis con perforación sigue un proceso de enfermedad distinto de la apendicitis no complicada.

Ultrasonido de compresión graduada: se puede hacer rápidamente y no usa radiación. Se puede emplear la laparoscopia para el diagnóstico, así como el tratamiento definitivo de la apendicitis; puede ser especialmente útil en mujeres con dolor abdominal inferior de origen desconocido.

Las pruebas de laboratorio generalmente muestran leucocitosis (12.000–15.000/mcL [12.00 a 15.00 × 10⁹/l]), pero este resultado es muy variable; no se debe excluir la apendicitis ante recuentos de leucocitos normales.

[Regresar a Apendicitis](#)

Herpes zóster

Definición de caso completa del EVADIE⁽¹⁶⁸⁾

Según el documento de definiciones de casos usado en Australia, deben seguirse los siguientes pasos para determinar si se debe notificar un caso de infección por varicela-zóster (herpes zóster).

Notificación

Deben notificarse tanto los casos confirmados como los casos probables.

Caso confirmado

Un caso confirmado requiere **evidencia definitiva de laboratorio Y evidencia clínica**.

Evidencia definitiva de laboratorio

1. Aislamiento del virus de la varicela-zóster (VZV) de un hisopo cutáneo o de una lesión.

O

2. Detección de VZV mediante pruebas de ácido nucleico a partir de un hisopo cutáneo o de una lesión.

O

3. Detección del antígeno VZV mediante pruebas de anticuerpos fluorescentes con la muestra tomada de un hisopo cutáneo o de una lesión.

Evidencia clínica

Erupción cutánea vesicular con una distribución del dermatoma con posible dolor en las áreas de la piel inervadas por los nervios sensoriales del ganglio de la raíz dorsal.

Caso probable

Solamente se requiere evidencia clínica para diagnosticar un caso probable.

Nota: Para los casos en personas vacunadas, se debe recomendar fuertemente la confirmación mediante pruebas de laboratorio. Si son positivas, las muestras deben remitirse para confirmar si se trata de una cepa vacunal o de tipo salvaje.

[Regresar_a_Herpes_Zoster](#)

DEFINICIONES DE CASO COMPLETAS, PARTE B

Definición completa de caso de fiebre supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización

La definición de caso de fiebre ha sido estandarizada a nivel mundial por el grupo Brighton Collaboration en forma de pautas para la recopilación, el análisis y la presentación de datos. La definición de caso de fiebre supuestamente atribuible a la vacunación tiene tres niveles de certeza diagnóstica:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: la fiebre se define como la elevación endógena de la temperatura corporal a más de 38 °C, con al menos una medición.

Niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica: No se aplica⁽¹⁷⁰⁾

En otra publicación, el mismo grupo de trabajo presenta una tabla con pautas de medición de la temperatura seleccionadas para facilitar la comparabilidad de los datos. Exponen que la definición ampliada de fiebre como evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) es un aumento de la temperatura hasta al menos 38 °C (100,4 °F), medido en cualquier parte del cuerpo con un dispositivo validado. Reconocen que esta cifra, definida de manera algo arbitraria, se basa en una interpretación prudente de las definiciones propuestas y utilizadas durante años por médicos, investigadores y el público general. ⁽¹⁷¹⁾

Directrices de medición de la temperatura seleccionadas para facilitar la comparabilidad de los datos⁽¹⁷¹⁾

Aumento de la temperatura hasta al menos 38 °C (100,4 °F)	Medición en cualquier parte del cuerpo, con un dispositivo validado
Medición de la temperatura de una persona que ha recibido una vacuna	Debe estar disponible antes de la inmunización
Diagnóstico de la fiebre mediante el tacto	No es una forma de medición aceptable a menos que se confirme con un termómetro. Los términos para describir la fiebre (por ejemplo, baja, leve, moderada, alta, grave o significativa) son altamente subjetivos y propensos a una interpretación amplia y, por lo tanto, deben evitarse.
Medición de la temperatura en ensayos clínicos	Debe realizarse siempre que se sospeche fiebre y, en ausencia de sospecha, no menos de una vez al día. Si se detecta fiebre, la temperatura debe medirse al menos dos veces al día (por la mañana y por la noche) o según sea apropiado desde el punto de vista clínico, hasta que se tomen dos mediciones consecutivas de al menos 38 °C.
Cualquier dispositivo validado para proporcionar resultados precisos y reproducibles	Es aceptable para medir la temperatura corporal. Debe anotarse en la tarjeta del paciente dónde se tomó la medición, la duración de la medición y los calendarios de mantenimiento y estandarización de cada uno de estos dispositivos.
Se debe registrar la siguiente información para todos los casos y participantes en estudios	Temperatura: método de medición de la temperatura (es decir, método y dispositivo), descripción clínica detallada del patrón de temperatura elevada. Signos, síntomas y enfermedades concurrentes. Pruebas de laboratorio, resultados y diagnósticos. Persona que mide la temperatura (por ejemplo, profesional médico, familiar o paciente y otros), incluida su información de contacto. Colocación del dispositivo de medición dentro o sobre el lugar de medición. Nivel de actividad previa y comida más reciente. Hora del día y condiciones ambientales. Duración de la medición
El dispositivo utilizado, la parte del cuerpo, el método y la duración de la medición, así como la hora del día	Estos deben ser constantes entre grupos de estudio, cuando procede

La medición de la temperatura debe hacerse con una frecuencia definida, tanto en los ensayos clínicos como en los sistemas de vigilancia	La frecuencia de medición puede variar según la actividad biológica de la vacuna en cuestión. Con la fecha de inmunización y la fecha de diagnóstico puede calcularse el intervalo de tiempo desde la administración de la vacuna hasta la aparición de la fiebre
La duración de la fiebre	Debe definirse como el número de días con mediciones superiores a 38 °C
Medición de la temperatura	Debe analizarse en incrementos de 0,5 °C y como el porcentaje de participantes cuya temperatura más alta disminuyó dentro de ese incremento durante un período de tiempo específico.

[Regresar a Fiebre](#)

Definición de caso completa de la fatiga ⁽¹⁷⁵⁾

Definición de caso de fatiga elaborada por el grupo Brighton Collaboration:

Nivel 1 de certeza diagnóstica (personas de 5 años o más)^{a, b}

Nivel 1a (estado de fatiga): Un nuevo síntoma^{c, d} de fatiga (o cansancio)^e que es la queja principal,^f que no cede con reposo,^g y que interfiere con la capacidad para funcionar de una persona.^h

Nivel 1b (síndrome de fatiga específico): Un nuevo síntoma^c de fatiga (o cansancio), que es la queja principal,^f que no cede con el reposo,^g que interfiere con la capacidad para funcionar de una persona,^h y que se acompaña de cualquiera de los siguientes síntomas^c específicos nuevos: malestar posesfuerzo,ⁱ deterioro de la memoria o la capacidad de concentración, sueño no reparador, dolor de garganta, ganglios linfáticos cervicales o axilares dolorosos al tacto, dolor muscular, dolor en varias articulaciones o nuevos dolores de cabeza.^j

Nivel 1c (otro síndrome de fatiga): Un nuevo síntoma^c de fatiga (o cansancio), que es la queja principal,^f que no cede con el reposo,^g que interfiere con la capacidad para funcionar de una persona,^h y que se acompaña de otros síntomas^c nuevos no especificados en el nivel 1b.^k

Criterios adicionales requeridos para los niveles 1a, 1b y 1c: La fatiga ha sido confirmada y medida de forma válida y confiable, y el deterioro funcional ha sido confirmado con una medición válida y confiable.

Criterios de exclusión requeridos para los niveles 1a, 1b y 1c: Inicio concurrente de trastornos médicos o psiquiátricos de los cuales la fatiga es un síntoma reconocido, que han sido diagnosticados mediante pruebas de laboratorio apropiadas y una entrevista psiquiátrica estandarizada, y uso concomitante de un medicamento o droga recreativa que causa fatiga.

Nivel 2 de certeza diagnóstica (todos los grupos etarios)^{a, b}

Nivel 2a (estado de fatiga): Un nuevo síntoma^{c, d} de fatiga (o cansancio).^e

Nivel 2b (síndrome de fatiga específico): Un nuevo síntoma^{c, d} de fatiga (o cansancio)^e, que se acompaña de cualquiera de los siguientes síntomas^c específicos nuevos: malestar posesfuerzo,ⁱ deterioro de la memoria o la capacidad de concentración, sueño no reparador, dolor de garganta, ganglios linfáticos cervicales o axilares dolorosos al tacto, dolor muscular, dolor en varias articulaciones o nuevos dolores de cabeza.^j

Nivel 2c (otro síndrome de fatiga): Un nuevo síntoma^{c, d} de fatiga (o cansancio),^e que se acompaña de otros nuevos síntomas^c no especificados en el nivel 2b.^k

Criterios de exclusión requeridos para los niveles 2a, 2b y 2c: Inicio concurrente de trastornos médicos o psiquiátricos de los cuales la fatiga es un síntoma reconocido, que han sido diagnosticados mediante pruebas de laboratorio apropiadas y una entrevista psiquiátrica estandarizada, y uso concomitante de un medicamento o droga recreativa que causa fatiga.

Nivel 3 de certeza diagnóstica (todos los grupos etarios)^{a, b}

Nivel 3a (estado de fatiga): Un nuevo síntoma^{c, d} de fatiga (o cansancio).^e

Nivel 3b (síndrome de fatiga específico): Un nuevo síntoma^c, d de fatiga (o cansancio)^e, que se acompaña de cualquiera de los siguientes síntomas^c específicos nuevos: malestar posesfuerzo,ⁱ deterioro de la memoria o la capacidad de concentración, sueño no reparador, dolor de garganta, ganglios linfáticos cervicales o axilares dolorosos al tacto, dolor muscular, dolor en varias articulaciones o nuevos dolores de cabeza.^j

Nivel 3c (otro síndrome de fatiga): Un nuevo síntoma^{c, d} de fatiga (o cansancio)^e, que se acompaña de otros nuevos síntomas^c no especificados en el nivel 3b.^k

Criterios de exclusión requeridos para alcanzar los Niveles 3a, 3b y 3c: Cualquier información sobre un trastorno médico o psiquiátrico concurrente cuya fatiga es un síntoma reconocido, o cualquier información sobre el uso concomitante de un medicamento o droga recreativa que se sabe que causa fatiga.

^a El grupo de trabajo consideró que resulta problemático reconocer un estado de fatiga inexplicable en niños menores de 5 años; por lo tanto, en este grupo etario solo aplican los niveles 2 y 3 de la definición de caso.

^b Es necesario revisar todos los criterios (de inclusión y exclusión) antes de categorizar un caso.

^c Por síntoma se entiende “un fenómeno experimentado por una persona que se desvía de la función, sensación o apariencia normal, y que por lo general es indicativo de una enfermedad o trastorno”. Un síntoma “nuevo” implica un cambio respecto a la normalidad, o, cuando el síntoma ya estaba presente, un cambio en el carácter o la gravedad de este.

^d Los investigadores deben describir el método o métodos de recolección. Se puede pedir directamente al paciente que describa sus síntomas, o estos se pueden averiguar por medio de un interrogatorio clínico. Los métodos de recopilación de datos pueden diferir según el entorno de investigación. La frecuencia de los síntomas notificada puede variar significativamente en función del método de recolección de datos utilizado. Idealmente, en la población infantil (menores de 18 años), el padre o cuidador debe informar sobre la fatiga o el cansancio con base en la observación, además del autoinforme del niño, que también se debe recoger en niños de 5 a 17 años.

^e Pueden usarse numerosos sinónimos para la fatiga, incluidos verbos, adjetivos o sustantivos como agotamiento, desgaste, cansancio, desfallecimiento, extenuación, pérdida o falta de energía, letargo, etc. Los sinónimos de la fatiga son específicos de la cultura y el idioma y por lo tanto pueden variar.

^f La queja principal equivale a la queja primaria o básica.

^g El reposo puede aliviar parcialmente el estado de fatiga, pero no es suficiente para recuperar el estado de normalidad.

^h La interferencia con la capacidad de funcionar de una persona significa que causa deterioro en su vida, ya sea en el trabajo, la escuela o las actividades sociales y personales.

ⁱ El malestar posesfuerzo debe ser desproporcionado con respecto al nivel de esfuerzo y puede durar más de 24 horas.

^j La definición del Nivel 1b incluiría el síndrome de fatiga crónica descrito por Fukuda et al. Se trata de una fatiga inexplicable de más de 6 meses de duración que no cede con el reposo, interfiere con las actividades laborales, escolares, personales y sociales y se acompaña de cuatro de los ocho síntomas especificados para cumplir con esta definición.

^k Si se detectan uno o más síntomas específicos, así como síntomas inespecíficos, el caso corresponde al Nivel b.

[Regresar a Fatiga](#)

Definición de caso completa del dolor en las articulaciones

Dolor en las articulaciones (artralgia) o inflamación de las articulaciones con hinchazón, enrojecimiento o calor (artritis) que limita la capacidad para realizar actividades regulares y dura 24 horas o más. El criterio temporal para la artritis y la artralgia es de 0 a 30 días después de la inmunización con una vacuna inactivada, o de 0 a 42 días después de la inmunización con una vacuna de virus vivos.

La artralgia es dolor en una articulación. La poliartalgia es dolor en varias articulaciones (dos o más efectos de esta discusión). La artritis es un diagnóstico, no un síntoma; el diagnóstico requiere signos físicos de inflamación articular o signos físicos o roentgenográficos de la artrosis.

Síndrome de dolor reumático: en una o más articulaciones, el diagnóstico requiere datos adicionales sobre la historia clínica y determinar la naturaleza de la aparición del dolor. Se debe averiguar si el paciente ha observado otros signos de inflamación (de la articulación), ya sea enrojecimiento, calor (“fiebre”) y, sobre todo, hinchazón. Estos síntomas deben tratarse específicamente. Si la artralgia tiene un comienzo reciente y rápido, el síndrome puede considerarse agudo y se sugiere un diagnóstico diferencial específico. Independientemente de la naturaleza del comienzo de la artralgia, si persiste durante un mes o más puede considerarse crónica o persistente, y se sugieren otros diagnósticos diferenciales en función de la presencia de síntomas en una o más articulaciones.⁽¹⁷⁸⁾

Acerca de la artritis: la definición de caso incluye la artritis y otras afecciones reumáticas lo suficientemente parecidas como para incluirlas bajo el término “artritis”, aunque técnicamente no lo sean.⁽¹⁷⁹⁾

[Regresar a Dolor articular](#)

Definición de caso completa de diarrea ⁽¹⁸⁵⁾

La definición de caso propuesta contribuye a mejorar la comparabilidad de los datos, lo cual permite comprender mejor la diarrea como evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización. La definición de caso tiene dos niveles de certeza diagnóstica que podrían aplicarse en un entorno clínico, aunque su fin principal es epidemiológico y no como criterio de tratamiento. Se define como un aumento de tres o más deposiciones (evacuaciones) por encima de lo normal o del valor de referencia, que se producen en un período de 24 horas y con heces de consistencia líquida; en un segundo nivel, un aumento de la frecuencia de las deposiciones, con consistencia líquida.

Nivel 1 de certeza diagnóstica: La diarrea se define como un aumento de tres o más deposiciones (por encima de lo normal o del valor de referencia) que se produce en un período de 24 horas.

Y

Heces de consistencia líquida.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: La diarrea se define como un aumento en la frecuencia de las deposiciones (por encima de lo normal o del valor de referencia).

Y

Heces de consistencia líquida.

[Regresar a diarrea](#)

Definición de caso completa de escalofríos ⁽¹⁹²⁾

Los escalofríos son temblores o tiritera autonotificados asociados con cambios rápidos en la temperatura corporal. Son el resultado de contracciones musculares involuntarias en respuesta a una disminución repentina de la temperatura corporal por debajo de un valor concreto. Aunque no suponen un diagnóstico, las curvas de fiebre pueden ser indicativas. Los episodios de fiebre aguda, debidos a variaciones amplias de temperatura, a menudo se asocian con escalofríos y sudoración.

Los escalofríos son una señal de que el cuerpo está tratando de regular su temperatura central, lo cual puede causar temblores o tiritera, movimientos; rechinar de dientes (sensación de que la mandíbula está castañeando o de que rechinan los dientes); piel de gallina (pequeños bultos similares a un sarpullido). Todas estas son respuestas corporales involuntarias (que una persona no puede controlar de forma consciente). Los temblores hacen que los músculos se contraigan y se relajen, lo que calienta el cuerpo.

[Regresar a escalofríos](#)

Definición de caso completa de cefalea ⁽¹⁸⁵⁾

La cefalea es el dolor en cualquier región de la cabeza.

Las cefaleas pueden producirse en uno o ambos lados de la cabeza, estar aisladas en una zona determinada, irradiarse desde un punto a toda la cabeza o sentirse como una presión intensa.

La cefalea puede ser un dolor agudo, pulsátil o sordo. Pueden durar desde menos de una hora, hasta varios días.

La cefalea primaria se debe a hiperactividad o alteraciones de las estructuras de la cabeza sensibles al dolor.

La cefalea primaria no es un síntoma de una enfermedad subyacente. La actividad química en el cerebro, los nervios y vasos sanguíneos que rodean el cráneo, o los músculos de la cabeza y el cuello (o una combinación de estos) pueden tener un papel en la cefalea primaria.

Algunas personas también portan genes que las hacen más propensas a tener cefaleas. Algunos tipos de cefalea también se consideran cefaleas primarias, pero son menos comunes. Estos tipos de cefalea tienen características distintas, como una duración fuera de lo normal o dolor asociado con actividades concretas.

[Regresar a cefalea](#)

Definición de caso completa de las reacciones locales⁽²⁰²⁾

Definición general: Fue desarrollada por el grupo Brighton Collaboration para mejorar la comparabilidad de los datos y para permitir una mejor comprensión de las reacciones locales y en el sitio de inyección. La definición tiene tres propósitos diferentes: 1) determinar si hay una reacción local, es decir, funcionar como herramienta de detección de la presencia de una reacción local; 2) determinar qué reacción local se ha producido; y 3) servir como herramienta complementaria a las orientaciones para recopilar, analizar y presentar la información necesaria para permitir una evaluación estandarizada de una reacción local.

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Cualquier cambio morfológico o fisiológico en o cerca del sitio de inyección, descrito o detectado por un prestador de atención de salud.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Cualquier cambio morfológico o fisiológico en o cerca del sitio de inyección, descrito o detectado por otra persona.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica.

Criterios de exclusión: Una reacción sistémica que incluye el sitio de inyección, por ejemplo, urticaria generalizada, **O BIEN** otras afecciones como la linfadenopatía, que puede ocurrir cerca del sitio de inyección.

[Regresar a reacciones locales](#)

Definición de caso completa de nódulo⁽²⁰⁴⁾

La característica clínica discreta (es decir, bien definida) de un nódulo en el lugar de la inyección lo diferencia claramente del cuadro clínico más común de induración aguda e hinchazón, que son más difusos y de menor duración. Además, con nuestra comprensión actual de estas reacciones, no se pudo determinar un valor de corte basado en la duración y el inicio de la reacción que permita diferenciar un nódulo en el sitio de inyección de la induración aguda e hinchazón. Un nódulo es una formación sólida (bulto) de más de 2,5 cm de diámetro que

persiste durante más de un mes, causada por engrosamiento epidérmico, infiltración inflamatoria de la piel o de los tejidos subcutáneos o depósitos de sustancias en el lugar de la inyección. Los nódulos son duros y pueden acompañarse de hipersensibilidad, dolor y comezón.

Definición de caso de nódulo en el lugar de la inyección como evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización: Un nódulo en el lugar de la inyección se define por:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Presencia de una masa o bulto de tejido blando diferenciado o bien definido que es firme, y que está en el lugar de la inyección.

Puede haber hinchazón adicional, menos diferenciada y más suave alrededor del nódulo en el lugar de la inyección, especialmente al principio. También puede ser doloroso al tacto y puede haber prurito. Si no se han formado abscesos, no hay eritema, ni sensación de calor.

Niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica: No se aplica.

[Regresar a Nódulo](#)

Definición de caso completa de celulitis⁽²⁰⁵⁾

La celulitis se define como una afección inflamatoria aguda, infecciosa^b y expansiva de la piel, caracterizada por determinados criterios de inclusión y exclusión. Cabe destacar que la celulitis puede ir acompañada de fiebre^c o linfadenopatía regional, aunque su presencia o ausencia no influye en el nivel de certeza diagnóstica.

Las manifestaciones clínicas de la celulitis varían según el patógeno y la técnica de vacunación, no según la vacuna administrada. Dado que la celulitis, como evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación, suele ser una infección bacteriana, por lo general se trata con antimicrobianos. Sin embargo, es útil identificar el agente etiológico para adaptar el tratamiento elegido y evitar el sobretratamiento de las reacciones locales no infecciosas con antimicrobianos.

Nivel 1a de certeza diagnóstica: Al menos tres de los siguientes cuatro síntomas: dolor localizado o sensibilidad al tacto^d, eritema,^d induración o hinchazón,^e sensación de calor,^d

Y la reacción local está en el lugar de la inyección,^f

Y hay confirmación de laboratorio mediante cultivo.^g

Si se conocen,^h los criterios de exclusión son la remisión espontánea y rápida,ⁱ O la fluctuación.^j

Nivel 1b de certeza diagnóstica: Un diagnóstico de celulitis por un prestador de atención de salud calificado,^k
EN el lugar de la inyección;^f

Y confirmación de laboratorio mediante cultivo.^g

Si se conocen,^h los criterios de exclusión son la remisión espontánea y rápida,ⁱ

O la fluctuación.^j

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Al menos tres de los siguientes cuatro síntomas: dolor localizado o sensibilidad al tacto^d, eritema,^d induración o hinchazón,^e sensación de calor,^e

Y la reacción local está en el lugar de la inyección,^f

Y el diagnóstico ha sido emitido por un prestador de atención de salud calificado.^g

Si se conocen,^h los criterios de exclusión son la remisión espontánea y rápida,ⁱ

O la fluctuación.^j

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Al menos tres de los siguientes cuatro síntomas: dolor localizado o sensibilidad al tacto^d, eritema,^d induración o hinchazón,^e sensación de calor,^e

Y la reacción local está en el lugar de la inyección,^f

Y ha sido notificado por cualquier persona (no necesariamente un prestador de atención de salud calificado).^g

Si se conocen,^h los criterios de exclusión son la remisión espontánea y rápida,ⁱ

O la fluctuación.^j

^a Todos los criterios (de inclusión y exclusión) se aplican en el momento del diagnóstico, y es necesario revisar todos estos criterios antes de confirmar un caso. Se puede tener en cuenta la información de seguimiento si está suficientemente documentada y se entrega de manera oportuna.

^b El agente infeccioso no debe incluir únicamente el antígeno de la vacuna en sí.

^c Por fiebre se entiende una temperatura superior a 38 °C.

^d La celulitis en el lugar de la inyección se distingue del eritema posterior a la inyección por el eritema más intenso, gran sensibilidad al tacto, induración moderada (como mínimo) y una sensación de calor notable.

^e Consulte las definiciones de caso de la hinchazón y la induración en el lugar de la inyección del grupo Brighton Collaboration. La celulitis generalmente se acompaña de induración y no de hinchazón. Sin embargo, para fines de notificación y codificación, cualquiera de las dos es aceptable.

^f En tejido subcutáneo, grasa, tejido conectivo o músculo.

^g El diagnóstico de celulitis puede ser clínico o puede confirmarse en un laboratorio. Se debe realizar un aspirado de la parte del cuerpo involucrada para confirmar el agente etiológico mediante cultivo de laboratorio. Este método es menos común pero más definitivo a la hora de confirmar la celulitis de origen infeccioso. Del mismo modo, se confirmaría el diagnóstico de celulitis al identificar un patógeno como *S. aureus* o estreptococos beta hemolíticos del grupo A en un hemocultivo, y al menos tres de los síntomas descritos. La confirmación de laboratorio ayuda a diferenciar la celulitis del eritema o la induración posterior a la inmunización. En ausencia de confirmación de laboratorio, es más probable que el diagnóstico de celulitis sea correcto si ha sido emitido por un prestador de atención de salud calificado o se trata con antimicrobianos. No se define mejor el término prestador de atención de salud por las diferencias que puede haber entre países; cada país deberá decidir cómo define un profesional calificado.

^h La falta de información sobre los criterios de exclusión no impide el diagnóstico de celulitis; ahora bien, si se cumple algún criterio de exclusión, el evento adverso no debe diagnosticarse como celulitis en el lugar de la inyección.

ⁱ La celulitis en el lugar de la inyección suele ser de duración prolongada; el eritema y la induración en el lugar de la inyección generalmente remiten espontáneamente en 2 días, mientras que la celulitis por lo general no remite espontáneamente.

^j Véase la definición de caso de absceso en el lugar de la inyección del grupo Brighton Collaboration (<http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index.html>): si se detecta fluctuación en el área afectada, o una ecografía produce evidencia de un absceso, entonces el evento debe notificarse como absceso.

^k El diagnóstico de un prestador de atención de salud calificado junto con la confirmación de laboratorio es aceptable como evidencia de nivel 1, puesto que los prestadores de atención por lo general notifican el diagnóstico en lugar de los síntomas individuales.

[Regresar a Celulitis](#)

Definición de caso completa de absceso⁽²⁰⁶⁾

El absceso en el lugar de la inyección es una colección localizada de materiales en los tejidos blandos que se presenta en el lugar de la administración y se define como:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Absceso de origen infeccioso: drenaje espontáneo o quirúrgico de material de la masa, **Y** confirmación de laboratorio (tinción de Gram, cultivo u otras pruebas) al detectar microorganismos con o sin leucocitos polimorfonucleares en una muestra drenada o aspirada de la masa. Los abscesos de origen infeccioso pueden ir acompañados de fiebre o linfadenopatía regional. Absceso estéril: drenaje espontáneo o quirúrgico de material de la masa, **Y** resultados negativos en las pruebas para determinar el origen infeccioso (que pueden incluir una tinción de Gram, cultivos y otras), con una muestra obtenida antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Los abscesos estériles no suelen ir acompañados de fiebre o linfadenopatía regional.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: En entornos donde no se comprobó el origen infeccioso mediante pruebas de laboratorio (tinción de Gram, cultivos u otras) ya que estas no se realizaron, se realizaron después de comenzar el tratamiento antimicrobiano o no se notificaron los resultados.

A. Absceso de origen infeccioso: Drenaje espontáneo o quirúrgico de material purulento de la masa,

O recogida de muestras del área afectada, detectada mediante técnicas de imagen (p. ej., ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética u otra) o fluctuación, **Y** signos localizados de inflamación que incluyen al menos uno de los siguientes: eritema, mucha sensibilidad al tacto o sensación de calor en el lugar

de la inyección, **Y** remisión o mejora temporal tras iniciar el tratamiento antimicrobiano. Cabe destacar que el absceso de origen infeccioso puede ir acompañado de fiebre o linfadenopatía regional.

B. Absceso estéril: drenaje espontáneo o quirúrgico de material no purulento de la masa, **O** recogida de muestras (p. ej., fluido) del área afectada, detectada mediante técnicas de imagen (p. ej., ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética u otra) o fluctuación, **Y** ausencia de signos de inflamación local como eritema, mucha sensibilidad al tacto y sensación de calor en el lugar de la inyección, **O** ausencia de remisión o mejora temporal tras iniciar el tratamiento antimicrobiano. Los abscesos estériles no suelen ir acompañados de fiebre o linfadenopatía regional.

Absceso de tipo no determinado: No hay suficiente información para determinar si el absceso es de origen infeccioso o estéril; por ejemplo, hay un informe de incisión y drenaje de la masa del lugar de la inyección pero no se informaron los resultados del cultivo, o hay un informe de la recogida de muestras del lugar de la inyección mediante técnicas de imagen pero no se informaron síntomas clínicos o la respuesta al tratamiento antimicrobiano.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica.

Para todos los niveles descritos anteriormente, las siguientes afecciones no constituyen abscesos en el lugar de la inyección: vesículas superficiales o pústulas en la piel; ganglios linfáticos supurativos cerca del lugar de la inyección; articulaciones sépticas cerca del lugar de la inyección, o celulitis y nódulo en el lugar de la inyección.

[Regresar a Absceso](#)

Definición de caso completa de induración⁽²⁰⁷⁾

La induración y la hinchazón en el lugar de la inyección son reacciones locales comunes tras la vacunación. Sin embargo, no hay definiciones estandarizadas de hinchazón e induración, y el término induración se usa a menudo como sinónimo de hinchazón en algunos informes. A veces, la hinchazón y la induración se usan de forma intercambiable en la literatura médica, y a veces se mencionan ambas, ya sea por separado o juntas, pero no se describen las diferencias entre ellas.

Definición de caso para la induración en o cerca del lugar de la inyección:

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Engrosamiento palpable, firmeza o endurecimiento de los tejidos blandos,^a Y es evaluada y notificada por un prestador de atención de salud.^b

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Engrosamiento palpable, firmeza o endurecimiento de los tejidos blandos,^a Y es evaluada y notificada por cualquier persona (no necesariamente un prestador de atención de salud).

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica.

Notas: La induración debe describirse de la siguiente manera para cada nivel de certeza diagnóstica: a) la induración abarca claramente el lugar de la inyección (punto aproximado de entrada de la aguja), O b) la induración no abarca claramente el lugar de la inyección. Es necesario diferenciar la induración del absceso, el nódulo, la celulitis y la hinchazón. Distinguirlos clínicamente a veces puede ser difícil. Además, la induración se puede presentar de forma independiente, concomitante, o conjunta con otro evento. Se debe prestar atención para diferenciar la hinchazón de la induración. La hinchazón generalmente es causada por la infiltración de líquido en el tejido y, aunque puede ser blanda (la más común) o firme (menos común) dependiendo del espacio disponible para que el líquido se disperse, se puede describir mejor mediante la observación y la medición. La induración suele estar bien definida, con bordes palpables, puede ser visible (elevada o hundida en comparación con la piel circundante), a menudo es "leñosa" al tacto y tiene una forma plana (a diferencia de un nódulo, cuya forma es más redonda); la palpación es la mejor forma de examinarla. Véanse los documentos relevantes del grupo Brighton Collaboration (<http://www.brightoncollaboration.org/en/index/aefi.html>) para conocer las definiciones de caso de estas reacciones locales y considerar las que mejor se ajusten a la descripción.

^a En tejido subcutáneo, grasa, tejido conectivo o músculo.

^b No se define mejor el término prestador de atención de salud por las diferencias que puede haber entre países; cada país deberá decidir cómo define un profesional calificado.

[Regresar a Induración](#)

Definición de caso completa de hinchazón⁽²⁰⁸⁾

La hinchazón en el lugar de la inyección es el evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización más común, incluso en los ensayos clínicos de las vacunas. La definición de hinchazón en o cerca del lugar de la inyección es un aumento de tamaño o volumen en el lugar de la inyección que, en función de la gravedad de la reacción, puede extenderse a toda la extremidad. Actualmente se desconoce si la hinchazón localizada en o cerca del lugar de la inyección y la “hinchazón extensa o completa de las extremidades superiores” son eventos diferentes a nivel fisiopatológico.

Nivel 1 de certeza diagnóstica:^a Un aumento de volumen visible de una extremidad inyectada, con o sin medición objetiva;

Y evaluada y notificada por un prestador de atención de salud.^b

Nivel 2 de certeza diagnóstica:^a Un aumento de volumen visible de una extremidad inyectada, con o sin medición objetiva.

Y evaluada y notificada por cualquier persona (no necesariamente un prestador de atención de salud).^b

Nivel 3 de certeza diagnóstica: No se aplica

Para todos los niveles: La extensión de la hinchazón debe describirse de la siguiente manera para cada nivel de certeza diagnóstica:

- a) Hinchazón que abarca claramente el lugar de la inyección (punto aproximado de entrada de la aguja);
- b) Hinchazón local, cerca de, pero sin abarcar claramente el lugar de la inyección;
- c) Hinchazón de articulación a articulación, que abarca toda la porción de la extremidad entre las articulaciones (por ejemplo, hinchazón de la extremidad superior, desde el hombro hasta el codo); e hinchazón cruzada, es decir, que cruza al menos una articulación (por ejemplo, la articulación del codo).

La hinchazón puede ir acompañada de eritema y sensibilidad.

Es necesario diferenciar la hinchazón del absceso, el nódulo, la celulitis y la induración. Distinguirlos clínicamente a veces puede ser difícil. Además, la hinchazón se puede presentar de forma independiente, concomitante, o conjunta con otro evento. Se debe prestar atención para diferenciar la hinchazón de la induración.

La hinchazón generalmente es causada por la infiltración de líquido en el tejido y, aunque puede ser blanda (la más común) o firme (menos común) dependiendo del espacio disponible para que el líquido se disperse, se puede describir mejor mediante la observación y la medición. La induración suele estar bien definida, con bordes palpables, puede ser visible (elevada o hundida en comparación con la piel circundante), a menudo es “leñosa” al tacto y tiene una forma plana (a diferencia de un nódulo, cuya forma es más redonda); la palpación es la mejor forma de examinarla.

^a Siempre que sea posible, la hinchazón debe medirse utilizando instrumentos válidos. Puede ser difícil obtener una medición válida fuera del contexto de un ensayo clínico o un estudio epidemiológico prospectivo, donde las condiciones están controladas y hay un protocolo definido. Se pueden utilizar herramientas y métodos estandarizados y probados, como una pinza o una medición de la circunferencia de la extremidad en el lugar de la inyección o a mitad de la extremidad, antes y después de la inyección. Las mediciones de las extremidades ipsilaterales y contralaterales realizadas con cinta métrica deben interpretarse con prudencia, dada la variabilidad que introduce la lateralidad manual.

^b No se define mejor el término prestador de atención de salud por las diferencias que puede haber entre países; cada país deberá decidir cómo define un profesional calificado.

[Regresar a Hinchazón](#)

Definición de caso completa de dolor en el lugar de la inyección⁽²⁰⁹⁾

Es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, y la reacción local más común. El dolor es el resultado de la estimulación de las neuronas sensoriales nociceptivas en el momento de la administración de la vacuna o del proceso inflamatorio en el tejido dañado después de recibirla.

Nivel 1 de certeza diagnóstica: Presencia de una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño,

Y que ocurre en el lugar de la inyección, con o sin afectación del tejido circundante,

Y ocurre en el momento de la administración de la vacuna o después de dicho procedimiento,

Y el sujeto expresa dolor o angustia (autonotificación) utilizando instrumentos validados o verificados.

- En sujetos sin capacidad de habla, el observador informa de la reacción local utilizando herramientas validadas (el método específico depende de la edad del sujeto).

Nivel 2 de certeza diagnóstica: Presencia de una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño,

Y que ocurre en el lugar de la inyección, con o sin afectación del tejido circundante,

Y ocurre en el momento de la administración de la vacuna o después de dicho procedimiento,

Y el dolor o la angustia son notificados por otra persona, utilizando un instrumento validado o verificado, en nombre del sujeto, a pesar de que este tiene capacidad de autonotificación.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: Presencia de una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño,

Y que ocurre en el lugar de la inyección, con o sin afectación del tejido circundante,

Y ocurre en el momento de la administración de la vacuna o después de dicho procedimiento,

SIN descripción adicional de dolor y angustia o evaluación con un método validado.

[Regresar a dolor en el lugar de la inyección](#)

Definición de caso completa de enrojecimiento^(7, 21)

El enrojecimiento puede ocurrir en el lugar de la inyección; en general, es una manifestación leve y bien tolerada, que dura de 24 a 48 horas.

Signo inflamatorio local que suele remitir en las primeras 24 horas tras la administración de la vacuna.

El enrojecimiento en el lugar de la inyección es una reacción común y esperada a la administración de la vacuna.

La inyección de material extraño en los tejidos y la irritación de los tejidos por el proceso de inyección pueden producir una respuesta inflamatoria localizada.

[Regresar a enrojecimiento](#)

Definición de caso completa de malestar⁽²¹²⁾

Una sensación indefinida de debilidad o falta de salud que a menudo indica o acompaña la aparición de una enfermedad. Una sensación difusa de malestar mental o moral, un malestar de cinismo y desesperación.

A veces, el malestar aparece de forma repentina. Otras veces, puede desarrollarse gradualmente y persistir durante un período prolongado. La causa del malestar puede ser extremadamente difícil de determinar porque este puede ser el resultado de muchas afecciones.

Malestar y fatiga: La fatiga a menudo acompaña el malestar. Cuando una persona siente malestar, a menudo se sentirá agotada o letárgica, además de tener una sensación generalizada de indisposición.

Al igual que el malestar, la fatiga tiene muchas causas posibles. Puede deberse al estilo de vida, enfermedades y a ciertos medicamentos. ⁽²²⁷⁾

[Regresar a Malestar](#)

Definición de caso completa del dolor muscular⁽²¹⁵⁾

El dolor muscular es dolor en los músculos o dolor asociado a los ligamentos, los tendones y los tejidos blandos que conectan los huesos, órganos y músculos.

[Regresar a dolor muscular](#)

Definición de caso completa de náuseas y vómitos⁽²¹⁷⁾

Las náuseas y los vómitos no son enfermedades, sino síntomas de muchas afecciones diferentes, como infección (“gripe estomacal”), intoxicación alimentaria, mareo, comer en exceso, obstrucción intestinal, conmoción o lesión cerebral, apendicitis y migrañas.

Las náuseas y los vómitos a veces pueden ser síntomas de enfermedades más graves, como infarto de miocardio, trastornos renales o hepáticos, trastornos del sistema nervioso central, tumores cerebrales y algunas formas de cáncer.

Las náuseas son una sensación de malestar estomacal que a menudo se acompaña de la necesidad de vomitar, pero que no siempre conduce a vómitos. El vómito es la expulsión voluntaria, forzada o involuntaria del contenido del estómago a través de la boca.

Los posibles desencadenantes de vómitos tienen lugar en el estómago y los intestinos (infección, lesión y reacción a los alimentos), el oído interno (mareos y vértigo) y el cerebro (traumatismo craneal, infecciones cerebrales, tumores y migrañas). ⁽⁴¹⁶⁾

[Regresar a Náuseas vómitos](#)

Definición de caso completa de neutropenia⁽²¹⁸⁾

La neutropenia es una reducción del recuento de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, en la sangre. Todos los glóbulos blancos ayudan al cuerpo a combatir las infecciones, pero los neutrófilos son especialmente importantes para combatir ciertas infecciones, especialmente las causadas por bacterias. El paciente solamente descubre el problema tras realizarse un análisis de sangre por otras razones.

Un único análisis de sangre que muestre un recuento bajo de neutrófilos no significa necesariamente que una persona tenga neutropenia. El recuento puede variar de un día a otro, por lo que si un análisis de sangre muestra que una persona tiene neutropenia, debe repetirse para confirmar el resultado. La neutropenia puede hacer que la persona sea más vulnerable a las infecciones. Cuando la neutropenia es grave, incluso la flora bacteriana normal de la boca y el tracto digestivo puede causar enfermedades graves.

La gravedad de la neutropenia se relaciona con el riesgo relativo de infección y se clasifica de la siguiente manera:

- Leve: 1.000–1.500/mcL ($1-1,5 \times 10^9/l$);
- Moderada: 500–1.000/mcL ($0,5-1 \times 10^9/l$);
- Grave: < 500/mcL ($< 0,5 \times 10^9/l$).

Cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mcL, la flora microbiana endógena (por ejemplo, en la boca o el intestino) puede causar infecciones. Si el recuento es inferior a 200/mcL ($< 0,2 \times 10^9/l$), la respuesta inflamatoria puede ser silenciada y puede no detectarse leucocitosis o glóbulos blancos en la orina o en el lugar de la infección.

La neutropenia aguda y grave, sobre todo en presencia de otro factor (p. ej., cáncer), tiene un impacto significativo sobre el sistema inmunitario y las infecciones resultantes pueden causar la muerte de forma muy rápida. La integridad de la piel y las membranas mucosas, el suministro vascular del tejido y el estado nutricional del paciente también influyen en el riesgo de infecciones.

[Regresar a Neutropenia](#)

Definición de caso completa de una reacción alérgica⁽²²²⁾

Una reacción alérgica de la piel que incluye cualquiera de los siguientes: urticaria, eritema, prurito, sensación de hormigueo, edema localizado o generalizado (en las capas más profundas de la piel, tejidos subcutáneos o en la mucosa que recubre la garganta, las vías respiratorias y el intestino), que puede ocurrir de 0 a 2 días después de la vacunación. Una reacción alérgica es una hipersensibilidad adquirida frente a un antígeno que normalmente no produce una reacción.

Los complejos antígeno-anticuerpo estimulan la liberación de sustancias químicas, como la histamina, que causan síntomas de hipersensibilidad.

Una reacción alérgica puede ocurrir como respuesta a un componente de una vacuna en una persona ya sensibilizada (es decir, con anticuerpos por una exposición previa al antígeno).

[Regresar a reacción alérgica](#)

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. SAGE framework of values for the assignment and prioritization of vaccination against COVID-19, 14 de septiembre del 2020 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>.
2. Organización Panamericana de la Salud. Farmacovigilancia de vacunas contra COVID-19 [Internet]. Washington, DC: OPS; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org>.
3. Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 Vaccination in the Americas [Internet]. Washington, DC: OPS; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp.
4. Organización Panamericana de la Salud. Combatir mitos sobre las vacunas contra la COVID-19. Material para público general y personal de salud, 15 de enero del 2021 [Internet]. Washington, DC: OPS; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53215>.
5. Organización Mundial de la Salud. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf>.
6. Law B, Sturkenboom M. Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) - D2.3 Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19, V2.0 Date May 25, 2020 [Internet]. Brighton Collaboration; 2020 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf.
7. Ministry of Health. Infectious Diseases Protocol, Appendix B: Provincial Case Definitions for Diseases of Public Health Significance, Disease: Adverse Events Following Immunization (AEFIs), Effective: April 2021 [Internet]. 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/aeфи_cd.pdf.
8. Brighton Collaboration. Brighton Collaboration Case Definitions [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>.
9. Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS VI - Clinical Trial Safety Information Management [Internet]. Ginebra: CIOMS; 2005 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <http://www.pharmacy180.com/article/cioms-vi--management-of-safety-information-from-clinical-trials-3197/>.
10. Public Health Ontario. Adverse Events of Special Interest (AESIs) for COVID-19 Vaccines Surveillance [Internet]. Public Health Ontario; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/vaccines/2020/12/covid-19-guidance-aeis.pdf?la=en>.

11. Law, B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Generalized Convulsion. SPEAC – Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 15th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Generalised-Convulsion-Case-Definition-Companion-Guide-V1.0_format12068-1.pdf.
12. Rüggeberg J, Gold M, Bayas J-M, Blum M, Bonhoeffer J, Friedlander J, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2007;25(31): 5675-5684. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.064>
13. Law B. SO2- D2.5.2.1 – AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Anaphylaxis. SPEAC - Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 15th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Anaphylaxis-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0-12070-1.pdf
14. Willame C, Dodd C, Gini R, Durán CE, Thomsen RM, Wang L, Gedebjerg A, Kahlert J, Ehrenstein V, Bartolini C, Droz C, Moore N, Haug U, Schink T, Diez-Domingo J, Mira-Iglesias A, Vergara-Hernández C, Carreras JJ, Villalobos F, et al. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines (2.0) [Internet]. Zenodo; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870>.
15. Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, Martinez-Hernandez E, Delmestri A, Verhamme K, Rijnbeek PR, Duarte-Salles T, Suchard M, Ryan P, Hripcsak G, Prieto-Alhambra D. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. medRxiv [Prepublicación]. 2021:2021.03.25.21254315. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1435>.
16. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions from the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):163-75; quiz follow 174-5. PMID: 26182682. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions from the Last 10 Years - PubMed (nih.gov). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182682/>.
17. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Kase Tanno L, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020, *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(10):100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
18. Departamento Científico de Anafilaxia da ASBAI. Anafilaxia por medicamentos [Internet]. ASBAI; 2018 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: http://www.sbai.org.br/imageBank/asbai_anafilaxia_medicamentos.pdf.
19. National Health Service. Acyclovir (including Zovirax) [Internet]. NHS; 2019 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/medicines/aciclovir/>.
20. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. 2021.4.3 ESAVI_prepub - Regional Surveillance Manual.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação, 2020 [Internet]. Ministério da Saúde; 2020 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf.
22. Black SB, Law B, Chen RT, Dekker CL, Sturkenboom M, Huang WT, Gurwith M, Poland G. The Critical Role of Background Rates of Possible Adverse Events in the Assessment of COVID-19 Vaccine Safety. *Vacuna*. 2021;39(19):2712–2718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.016>.
23. Uppsala Monitoring Centre. Covid-19 vaccine reporting in VigiBase. Report 4 2021-04-25 based on Individual Case Safety Reports (ICSRs) in VigiBase. COVID-19 vaccine reporting in VigiBase R4 2021 04 25.pdf. Database from Vigibase [Internet]. Uppsala Monitoring Centre; 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>.
24. Organización Panamericana de la Salud. Official reports on pharmacovigilance programs [Internet]. Washington, DC: OPS; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/blog-grid.php>.
25. Uppsala Monitoring Centre. AEFIs reported to VigiBase in the Region of the Americas, Database, De-duplicated version of VigiBase (Dataset date 4/8/2021), Period of search. ICSRs reported from inception on Nov. 14, 1967, with data up to September 20, 2021 [Internet]. Uppsala Monitoring Centre; 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>.
26. Chen RT. Updated Proposed Brighton Collaboration process for developing a standard case definition for study of new clinical syndrome X, as applied to Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/05/TTS-Interim-Case-Definition-v10.16.3-May-23-2021.pdf>.
27. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Population-Level Risk-Benefit Analysis [Internet]. CDC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/risk-benefit-analysis.html>.
28. Organización Mundial de la Salud. Vacuna de AstraZeneca contra la COVID-19, Vacuna contra la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante]) (who.int). Vacuna de AstraZeneca ChAdOx1-S/nCoV-19 [recombinante], Vacuna COVID-19: Información [Internet]. OMS; 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/chadox1-s-recombinant-covid-19-vaccine>
29. Agencia Europea de Medicamentos. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021 [Internet]. EMA; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>.
30. Brighton Collaboration. Draft Case Definition of Thrombosis and Thromboembolism [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/draft-case-definition-of-thrombosis-and-thromboembolism/>.
31. Winton Centre for Risk and Evidence Communication. Communicating the potential benefits and harms of the Astra Zeneca COVID 19 vaccine [Internet]. Universidad de Cambridge; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/976877/CovidStats_07-04-21-final.pdf.

32. Brighton Collaboration. Interim Case Definition of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>.
33. Agencia Europea de Medicamentos, Human Regulatory. COVID-19 Vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>.
34. Organización Mundial de la Salud. Examen del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de los últimos datos de eventos adversos raros de la vacuna de AstraZeneca contra la COVID-19 (Vaxzevria y Covishield) relacionados con la coagulación sanguínea [Internet]. OMS; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astra-zeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/es/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astra-zeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield)).
35. Organización Mundial de la Salud. Statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) on safety signals related to the Johnson & Johnson/Janssen COVID-19 vaccine [Internet]. OMS; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/19-05-2021-statement-gacvs-safety-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine>.
36. Law. B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Thrombocytopenia. SPEAC - Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 15th, 2021 [Internet]. BC: 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1-Thrombocytopenia-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12065-1.pdf.
37. Wise R, Bonhoeffer J, Beeler J, Donato H, Downie P, Matthews D, et al. Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2007;25(31):5717–5724. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.067>.
38. Galdarossa M, Vianello F, Tezza F, Allemand E, Treleani M, Scarparo P, Fabris F. Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in a major Italian institution. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(4):271–277. doi:10.1097/MBC.0b013e328351882d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22343688/>.
39. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática [Internet]. Ministério da Saúde [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTI_CP14_2019.pdf.
40. Law B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI Thrombocytopenia. Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 8th, 2021 [Internet]. Brighton Collaboration [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1-Thrombocytopenia-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12065-1.pdf.
41. Cleveland Clinic. Thrombocytopenia [Internet]. Cleveland Clinic; 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14430-thrombocytopenia>
42. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677459/>.

43. Kuter DJ. Trombocitopenia: otras causas [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Última revisión completa: junio del 2020. Última modificación del contenido: junio del 2020. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trombocitopenia-y-disfunci3n-plaquetaria/trombocitopenia-otras-causas>.
44. Hackethal V. Vaccines and Rare Clotting Disorders: What is the Link? Causal relation appears possible, but evidence still indicates it is extremely rare [Internet]. MedPage Today; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/91813>
45. Government of Canada. Reported side effects following COVID-19 vaccination in Canada [Internet]. Government of Canada; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/#specialInterest>.
46. Bonhoeffer J, Menkes J, Gold MS, de Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, Vermeer P. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation., Vaccine. 2004;22(5–6): 557–562. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.09.008>.
47. Law B. Safety Platform for Emergency vACcines SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI Guillain Barré and Miller Fisher Syndromes Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 9th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1-GBS-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12062-1.pdf.
48. Sejvar J, Kohl K, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vacuna. 2011;29(3):599–612. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.003>.
49. Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barre Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/#article-22461.s2>.
50. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El virus del Zika y el Síndrome de Guillain-Barré [Internet]. CDC; 2019 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/es/healtheffects/gbs-qa.html>.
51. Andary, MT. Guillain-Barre Syndrome [Internet]. Medscape; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/315632-overview>.
52. Rizawati RI, Shamila K, Shafira MS, Ruslinda M. Guillain-Barre Syndrome Associated with Cyclosporine A [Internet]. J Clin Nephrol Ren Care. 2016; 2(1):2:009 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://clinmedjournals.org/articles/jcnrc/journal-of-clinical-nephrology-and-renal-care-jcnrc-2-009.pdf>.
53. Karri M, Ramasamy B, Perumal S. Rivaroxaban: A possible cause of Guillain–Barre syndrome. Ann Indian Acad. Neurol. 2019;22(2): 242–244. doi:10.4103/aian.AIAN_331_18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007448/>.

54. Herráez-Aibendea MM, Amorós-Paredes A, Arteta-Jiménez M. Guillain-Barre syndrome of a patient under borteomib treatment [Internet]. Pharmacia Hospitalaria; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432020000200008#aff1.
55. Law B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 11th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_ADEM-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12063-1.pdf.
56. Organización Mundial de la Salud. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf>.
57. Kamel MG, Nam NT, Han NHB, El-Shabouny AE, Makram AM, Abd-Elhay FA, Dang TN, Hieu NLT, Huong VTQ, Tung TH, Hirayama K, Huy NT. Post-dengue acute disseminated encephalomyelitis: A case report and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jun 30;11(6): e0005715. doi:10.1371/journal.pntd.0005715. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665957/>.
58. Samra K, Boon IS, Packer G, Jacob S. Lethal high: acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) triggered by toxic effect of synthetic cannabinoid black mamba. BMJ Case Rep. 2017;22;2017:bcr2016218431. doi:10.1136/bcr-2016-218431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433979/>.
59. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, Gidudu J, Katikaneni L, Khuri-Bulos N, Oleske J, Tapiainen T, Wiznitzer M. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vacuna. 2007;25(31): 5771–5792. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.060>.
60. Institute for Vaccine Safety Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Do Vaccines Cause Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)? [Internet]. IVS; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.vaccinesafety.edu/vs-adem.htm>.
61. Brighton Collaboration. Brighton Collaboration Case Definitions [Internet]. BC; 2021 [consultado el 28 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/page/2/>.
62. Law B. Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 11th, 2021 [Internet], Nature: Report | Diss. level: Public. SPEAC_D2.5.2.1_Encephalitis-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12064-1.pdf [Internet]. BC; 2021. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Encephalitis-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12064-1.pdf.
63. Zafar Z, Vogler C, Hudali T, Bhattarai M. Nivolumab-Associated Acute Demyelinating Encephalitis: A Case Report and Literature Review. Clin Med Res. 2019;17(1-2):29–33. doi:10.3121/cmr.2019.1417. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160476/>.
64. Law B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Acute Myelitis Work Package: WP2 Standards and tools V3.0 – February 13th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Myelitis-Case-Definition-Companion-Guide_V3.0_13Feb2021_format12066-1.pdf.

65. Law B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Aseptic Meningitis. SPEAC - Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 21st, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Aseptic-Meningitis-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12069-1.pdf.
66. Tapiainen T, Prevots R, Izurieta H, Abramson J, Bilynsky R, Bonhoeffer J, et al. Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2007;25(31): 5793–5802, ISSN 0264-410. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.058>.
67. Kaur H, Betances EM, Perera TB. Aseptic Meningitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491344/>.
68. Law B. SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion Guide for 1st Tier AESI: Facial Nerve Palsy. SPEAC - Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 15th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Facial-Nerve-Palsy-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12067-1.pdf.
69. Rath B, Gidudu J, Anyoti H, Bollweg B, Caubel P, Chen Y-H, et al. Facial nerve palsy including Bell’s palsy: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2017;35(15):1972–1983. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.023>.
70. Zhang W, Xu, L., Luo, T. et al. An etiologic da paralysis de Bell: uma revisão. *J Neurol*. 2020;267:1896–1905. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09282-4>.
71. Brighton Collaboration. Vaccine-associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data [Internet]. BC; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/vaed/>.
72. Munoz FM, Cramer JP, Dekker CL, Dudley MZ, Graham BS, Gurwith M, Law B, Perlman S, Polack FP, Spergel JM, Van Braeckel E, Ward BJ, Didierlaurent AM, Lambert PH. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2021;39(22): 3053–3066. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.055>.
73. Brighton Collaboration. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults (MIS-C/A): Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data [Internet]. BC; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adults-mis-c-a-case-definition/>.
74. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Moceri P, Giovannini-Chami L, Wood N, Chandler RE, Klein NP, Schlaudecker EP, Poli MC, Muscal E, Munoz FM. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2021;39(22): 3037–3049. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>
75. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Información para proveedores de atención médica acerca del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) [Internet]. CDC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>.

76. Brighton Collaboration. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data [Internet]. BC; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/bc-case-definition-acute-respiratory-distress-syndrome-ards/>.
77. Serazin NA, Edem B, Williams SR, Ortiz JR, Kawade A, Kumar Das M, Šubelj M, Edwards KM, Parida SK, Wartel TA, Munoz FM, Bastero P. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) as an adverse event following immunization: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2021;39(22): 3028–3036. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.053>.
78. Patel BK. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) [Internet]. Manual MSD, versión para público general. Última revisión completa: abril del 2020. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-pulmón-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/insuficiencia-respiratoria-y-s%C3%ADndrome-de-dificultad-respiratoria-aguda/s%C3%ADndrome-de-dificultad-respiratoria-aguda-sdra>.
79. Brighton Collaboration. Sensorineural Hearing Loss (SNHL) as an Adverse Event Following Immunization (AEFI): Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data [Internet]. BC; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/snhl/>.
80. Liu YC, Ibekwe T, Kelso JM, Klein NP, Shehu N, Steuerwald W, Aneja S, Dudley MZ, Garry R, Munoz FM. Sensorineural hearing loss (SNHL) as an adverse event following immunization (AEFI): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2020;38(30):4717–4731. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.019>.
81. Zanoni G, Girolomoni G, Bonetto C, Trotta F, Häusermann P, Opri R, Bonhoeffer J. Single organ cutaneous vasculitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2016;34(51):6561–6571. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.032>.
82. Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, Criado PR, Sotto MN. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos – Parte I. *An Bras Dermatol*. 2007;82(5):387–406. <https://www.scielo.br/j/abd/a/hQ7PW3t5kqs8TSzQ8WkgVmR/?format=pdf&lang=pt>.
83. Woerner A, Pourmalek F, Panozzo C, Pileggi G, Hudson M, Caric A, Abraham S, Varricchio F, Velasco C, Oleske J, Bauwens J, Bonhoeffer J. Acute aseptic arthritis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2019;37(2): 384–391. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.087>.
84. Sturkenboom M, Egbers T, Belbachir L, Willame C. Event definition form: Acute aseptic arthritis [Internet]. Access Vaccine Covid-19. [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://drive.google.com/drive/folders/1Y_3cuGRN1g-jBv2ec1fC0aYcpxEjtrY9.
85. Panozzo CA, Pourmalek F, Brauchli Pernus Y, Pileggi GS, Woerner A, Bonhoeffer J. Arthritis, and arthralgia as an adverse event following immunization: A systematic literature review. *Vacuna*. 2019;37(2):372–383. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.067>.

86. Jali I. Reactive Arthritis After COVID-19 Infection [Internet]. OMS; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1011755>.
87. Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, Dauvilliers Y, Keene D, Khatami R, Li Y, Mayer G, Nohynek H, Pahud B, Paiva T, Partinen M, Scammell TE, Shimabukuro T, Sturkenboom M, van Dinther K, Wiznitzer M, Bonhoeffer J. Narcolepsy as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vacuna*. 2013;31(6):994–1007. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.014>.
88. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, et al. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20:83–93. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0097-x>. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41583-018-0097-x>.
89. Bonvalet M, Ollila HM, Ambati A, Mignot E. Autoimmunity in narcolepsy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):522–529. doi:10.1097/MCP.0000000000000426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773260/>.
90. Mayo Clinic. Factores de riesgo [Internet]. Mayo Clinic; 2020 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/narcolepsy/symptoms-causes/syc-20375497>.
91. National Health Service. Narcolepsy: causes [Internet]. NHS; 2019 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/narcolepsy/causes/>.
92. Santos Coelho FM, Motta Elias R, Pradella-Haninan M, Azeredo Bittencourt LR, Tufik S. Narcolepsia, Revisão de Literatura. *Arco de arrastre. Clin. Psychiatry (São Paulo)*. 2007;34(3). <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000300005>.
93. Sturkenboom M, Egbers T, Durán C. Event Definition Form Coagulation Disorders [Internet]. Access vACCine COVID-19; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: https://docs.google.com/document/d/1a_omRtQjNcHOsT55ctE3KNBT2VgMA5eZ/edit#.
94. Brighton Collaboration. Case Definition of Thrombosis and Thromboembolism [Internet]. Draft. BC; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/draft-case-definition-of-thrombosis-and-thromboembolism/>.
95. Moake JL. Generalidades sobre los trastornos de coagulación [Internet]. Manual MSD, version para profesionales. Última modificación del contenido: enero del 2020. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 29 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-coagulación/generalidades-sobre-los-trastornos-de-coagulación>.
96. Gale Encyclopedia of Medicine. Coagulation Disorders [Internet]. Gale Group; 2008 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Coagulation+Disorders>.
97. Jönsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hägg S. Tromboembolismo venoso durante o tratamento com antipsicóticos: uma revisão das evidências atuais. *CNS Drugs*. 2018;32(1):47–64. doi:10.1007/s40263-018-0495-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843694/>.

98. [Drugs.com](#). Pulmonary Thromboembolism [Internet]. [Drugs.com](#); 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.drugs.com/mcd/pulmonary-embolism#causes>.
99. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. doi:10.1177/1076029620938149. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677459/>.
100. Ramot Y, Nyska A, Spectre G. Drug-induced thrombosis: an update. *Drug Saf*. 2013;36(8):585-603. doi:10.1007/s40264-013-0054-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23640658/>.
101. Associação Portuguesa de Hemofilia e outras Coagulopatias Congênicas. Boletim Hemofilia [Internet]. [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <http://aphemofilia.pt/medicamentos-indicacoes/>.
102. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ*. 2010 Sep 21;341:c4245. doi: 10.1136/bmj.c4245. PMID: 20858909. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858909/>.
103. Brighton Collaboration. Myocarditis/Pericarditis Case Definition [Internet]. BC; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>.
104. Hoit MD. Pericarditis aguda [Internet]. Manual MSD, version para público general. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-corazón-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/enfermedad-pericárdica-del-pericardio-y-miocarditis/pericarditis-aguda>
105. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reis BY, Balicer RD. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432976; PMCID: PMC8427535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432976/>.
106. Okroglic, S., Widmann, C. N., Urbach, H., Scheltens, P., & Heneka, M. T. (2013). Clinical symptoms and risk factors in cerebral microangiopathy patients. *PloS one*, 8(2), e53455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053455> (nih.gov).
107. Mayo Clinic. Microangiopatía [Internet]. Mayo Clinic; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/small-vessel-disease/symptoms-causes/syc-20352117>.
108. Nalugo M, Schulte LJ, Masood MF, Zayed MA. Microvascular Angiopathic Consequences of COVID-19. Estudio crítico, estudio analítico, análisis, etc. *Front. Cardiovasc. Med*. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.636843>.
109. National Health Service. Overview - Heart failure. [Internet]. NHS; 2018. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/heart-failure/>.
110. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Heart Disease. Heart Failure [Internet]. CDC; 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/heartdisease/heart_failure.htm.

111. Fine NM. Insuficiencia cardíaca [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-cardiovasculares/insuficiencia-card%C3%ADaca/insuficiencia-card%C3%ADaca>.
112. Hospital Israelita Albert Einstein. Cardiología, Insuficiencia Cardíaca [Internet] [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.einstein.br/especialidades/cardiologia/doencas-sintomas/insuficiencia-cardiaca>.
113. Ramaraj R. Stress cardiomyopathy: aetiology and management. Postgrad Med J. 2007 Aug;83(982):543-6. doi: 10.1136/pgmj.2007.058776. PMID: 17675548; PMCID: PMC2600114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600114/>.
114. Mayo Clinic. Arritmia cardíaca. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-arrhythmia/diagnosis-treatment/drc-20350674>.
115. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Heart Disease. Coronary Artery Disease. CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
116. Sweis RN, Jivan A. Generalidades sobre la enfermedad coronaria [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-cardiovasculares/enfermedad-coronaria/generalidades-sobre-la-enfermedad-coronaria>.
117. Mayo Clinic. Heart Arrhythmia Program. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-arrhythmia/diagnosis-treatment/drc-20350674>
118. Mitchell LB. Revisión de las arritmias [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-cardiovasculares/arritmias-y-trastornos-de-la-conduccion-card%C3%ADaca/revisi%C3%B3n-de-las-arritmias>.
119. Sturkenboom M, Kelters I, Belbachir L, Willame C, Durán C. Event Definition Form: Acute Kidney Injury [Internet]. Access vACCine Covid-19; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/1itxyRzPFrLaXtsyJ1yZk55MOGHR-iShi/edit>.
120. Law B. SPEAC - Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – January 11th, 2021 [Internet]. BC; 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update_V1.3.pdf.
121. Malkina A. Lesión renal aguda (LRA) [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-urogenitales/lesion-renal-aguda/lesion-renal-aguda-lra>.
122. National Health Service. Acute Kidney Injury [Internet]. NHS; 2019 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/acute-kidney-injury/>.
123. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med. 2020;46(7):1339–1348. doi:10.1007/s00134-020-06153-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533197/>.

- 124.** ACCESS vACCines. COVID-19 – Monitoring Readiness: Anosmia, ageusia event definition Form CD [Internet]. ACCESS vACCines; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/1ktG7HrP1Kie-SpmVgyQpij5KiVUi9qx5/edit>.
- 125.** Rathee M, Jain P. Ageusia [Internet]. StatPearls; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549775/>.
- 126.** Tarakad A, Jankovic J. Anosmia and Ageusia in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:541-556. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.028. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28802932. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802932/>.
- 127.** Fried MP. Anosmia [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-otorrinolaringológicos/abordaje-del-paciente-con-s%C3%ADntomas-nasales-y-far%C3%ADngeos/anosmia>.
- 128.** Mayo Clinic. Sabañones: síntomas y causas [Internet]. Mayo Clinic; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/chilblains/symptoms-causes/syc-20351097>.
- 129.** Sturkenboom M, van Wijngaarden P, Belbachir L, Dodd C, Durán C. Event Definition Form: Chilblain-like lesions [Internet]. Access vACCine Covid-19; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/1zA4IWXsMX3NwwWMWmN6H2CrFMdmWMNjg/edit#>.
- 130.** National Health Service. Chilblains [Internet]. NHS; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/skin-hair-and-nails/chilblains>.
- 131.** Ladha MA, Luca N, Constantinescu C, Naert K, Ramien ML. Approach to Chilblains During the COVID-19 Pandemic [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.* 2020 Sep/Oct;24(5):504-517. doi: 10.1177/1203475420937978. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32741218. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741218/>.
- 132.** Hadjieconomou S. Covid-19 associated chilblain-like lesions in an asymptomatic doctor. *BMJ.* 2020;370:m2245. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m2245020;370:m2245>. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2245>.
- 133.** Laguipo ABB. Chilblain-like skin lesions reported in adolescents and young adults during the pandemic [Internet]. News Medical Life Science; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/news/20201117/Chilblain-like-skin-lesions-reported-in-adolescents-and-young-adults-during-the-pandemic.aspx>.
- 134.** Benedetti J. Eritema multiforme [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatológicos/hipersensibilidad-y-trastornos-inflamatorios-cutáneos/eritema-multiforme>.
- 135.** Sturkenboom M, Villaescusa MR, Belbachir L, Dodd C, Durán C. Event Definition Form: Erythema multiforme [Internet]. Access vACCine COVID-19; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/1gVleaoz7ZMWcNcNnELw1SVvJIF9wJolv/edit#>.

- 136.** Pitsios C. Erythema multiforme caused by sildenafil in an HIV(+) subject. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;48(2):58-60. PMID: 26934741. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934741/>.
- 137.** Citroner G. Erythema Multiforme Information and Treatment [Internet]. Healthline; 2018 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/erythema-multiforme>.
- 138.** Access vACCines COVID-19. Event Definition Form: Acute Liver Injury [Internet]. Access vACCines COVID-19; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://docs.google.com/document/d/1P6tRv7hEaff_qdGxFVOjF4qaMZCQtIJo/edit.
- 139.** Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Liu L, Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology.* 2020;73(3):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
- 140.** Mayo Clinic. Insuficiencia hepática aguda [Internet]. Mayo Clinic; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-liver-failure/symptoms-causes/syc-20352863>.
- 141.** v. Hennessey J. Subacute Thyroiditis [Internet]. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279084/>.
- 142.** Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Chergn BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e237336. doi:10.1136/bcr-2020-237336. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843467/>.
- 143.** British Thyroid Foundation. Subacute thyroiditis in Covid-19 patients [Internet]. BTF; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.btf-thyroid.org/subacute-thyroiditis>.
- 144.** Wisse B, Zieve D, Conaway B. (revs). Subacute Thyroiditis [Internet]. Penn Medicine; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/patient-information/conditions-treated-a-to-z/subacute-thyroiditis>.
- 145.** Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016;12(4):1033–1034. doi:10.1080/21645515.2015.1117716. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809709/>.
- 146.** Holm G. Subacute Thyroiditis [Internet]. Healthline; 2018 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/subacute-thyroiditis>.
- 147.** Raman KS, Chandrasekar T, Reeve RS, Roberts ME, Kalra PA. Influenza vaccine-induced rhabdomyolysis leading to acute renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:530–531. doi:10.1093/ndt/gfi195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16221698/>.
- 148.** Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2015;15(1):58–69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365849/>.
- 149.** Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care.* 2016;20(1):135. doi:10.1186/s13054-016-1314-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301374/>.

- 150.** Callado RB, Carneiro TGP, da Cunha Parahyba CC, de Alcantara Lima N, da Silva Junior GB, de Francesco Daher E. Rhabdomyolysis secondary to influenza A H1N1 vaccine resulting in acute kidney injury. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2013;11(2): 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2012.11.004>.
- 151.** Case-Lo C. Rhabdomyolysis: Causes, Symptoms, and Diagnosis [Internet]. Healthline; 2019 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/rhabdomyolysis#prevention>.
- 152.** Chan K, Slim J. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Enfermedades infecciosas emergentes*. 2020;26(10):2535. doi:10.3201/eid2610.202225. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614765/>.
- 153.** Iannelli V. Can Vaccines Cause Rhabdomyolysis? [Internet]. Vaxopedia; 2019 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://vaxopedia.org/2019/04/28/can-vaccines-cause-rhabdomyolysis/>.
- 154.** Thompson HR. Acute pancreatitis. *Berman's Pediatric Decision Making (Fifth Edition)*, Mosby. 2011:592–594. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05405-8.00142-X>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032305405800142X?via%3Dihub>.
- 155.** Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155–165. doi:10.1016/j.pan.2017.01.005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159463/>.
- 156.** National Health Service. Causes: Acute Pancreatitis [Internet]. NHS; 2018 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/acute-pancreatitis/causes/>.
- 157.** Mayo Clinic. Pancreatitis [Internet]. Mayo Clinic; 2021 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/pancreatitis/symptoms-causes/syc-20360227>.
- 158.** Bartel M. Pancreatitis aguda [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-gastrointestinales/pancreatitis/pancreatitis-aguda>.
- 159.** Bizjak M, Bruck O, Praprotnik S, Dahan S, Shoenfeld Y. Pancreatitis after human papillomavirus vaccination: a matter of molecular mimicry. *Immunol Res*. 2017;65(1):164–167. doi:10.1007/s12026-016-8823-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421720/>.
- 160.** [ICD10date.com](https://www.icd10data.com). ICD-10-CM Code R59.1 - Generalized enlarged lymph nodes [Internet]. [ICD10date.com](https://www.icd10date.com); 2021 [consultado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/R00-R99/R50-R69/R59-/R59.1>.
- 161.** Douketis JD. Linfadenopatías [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 1 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-cardiovasculares/trastornos-linfáticos/linfadenopat%C3%ADas>.
- 162.** Loxton AG, Knaul JK, Grode L, Gutschmidt A, Meller C, Eisele B, et al. Safety and immunogenicity of the recombinant Mycobacterium bovis BCG vaccine VPM1002 in HIV-unexposed newborn infants in South Africa. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(2):1–16. <https://doi.org/10.1128/CVI.00439-16>. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CVI.00439-16>.

- 163.** Mitchell J, Yue Q-Y, Appendicitis as a possible safety signal for the COVID-19 vaccines, *Vaccine: X*, 2021, 100122, ISSN 2590-1362, <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2021.100122>.
- 164.** Ansari P. Appendicitis [Internet]. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/acute-abdomen-and-surgical-gastroenterology/appendicitis>
- 165.** Mayo Clinic. Apendicitis [Internet]. Mayo Clinic; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/acute-abdomen-and-surgical-gastroenterology/appendicitis>.
- 166.** American Family Physician. Clinical Evidence Handbook [Internet]. PFA; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/bmj>.
- 167.** Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, Labetoulle M, Michel JP, Naldi L, Sanmarti LS, Weinke T. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jul;3(4):109-20. doi: 10.1177/2051013615599151. Erratum En: *Ther Adv Vaccines*. 2016 Jan;4(1-2):32. PMID: 26478818; PMCID: PMC4591524. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26478818/>.
- 168.** Kaye KM. Herpes zóster (Culebrilla, ganglionitis posterior aguda) [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-herpes/herpes-zóster>.
- 169.** Organización Mundial de la Salud. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. 1.Adverse drug reaction reporting systems. 2.Immunization programs. 3.Vaccines – adverse effects [Internet]. Ginebra: OMS; 2013 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf.
- 170.** Marcy SMI, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M, Connell Jones M, Hansen J, Labadie J, Lee L, Martin BL, O'Brien K, Rothstein E, Vermeer P. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vacuna*. 2004;22(5–6):551–556. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.09.007>.
- 171.** Kohl K, Marcy M, Blum M, Connell Jones M, Dagan R, Hansen J, et al. Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever following Immunization: Current Concepts and Improved Future Scientific Understanding. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(3): 389–394. <https://doi.org/10.1086/422454>.
- 172.** US Food and Drug Administration. Guidance for industry: toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials [Internet]. Rockville: Center for Biologics Evaluation and Research; 2007 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/73679/download>.
- 173.** Bush LM. Fiebre en adultos [Internet]. Manual MSD, versión para público general. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/biolog%C3%ADa-de-las-enfermedades-infecciosas/fiebre-en-adultos>.

174. Philp JR. Allergic Drug Reactions [Internet]. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Chapter 214. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327/>.
175. Jones JF, Kohl KS, Ahmadipour N, Bleijenberg G, Buchwald D, Evengard B, Jason LA, Klimas NG, Lloyd A, McCleary K, Oleske JM, White PD. Fatigue: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2007;25(31):5685–5696. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.065>.
176. Wasserman MR. Cansancio [Internet]. Manual MSD, versión para público general. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/temas-especiales/s%C3%ADntomas-no-espec%C3%ADficos/cansancio>.
177. Gherardi RK, Crépeaux G, Authier FJ. Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. *Autoimmune Rev*. 2019;18(7):691–705. doi:10.1016/j.autrev.2019.05.006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059838/>.
178. Hardin JG. Arthralgia [Internet]. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, ed. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Chapter 160. Boston: Butterworths; 1990 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK303/>.
179. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Arthritis Case Definitions [Internet]. CDC; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/case_definition.htm.
180. Villa-Forte A. Dolor en y alrededor de una articulación individual [Internet]. Manual MSD, versión para público general. Merck Sharp & Dohme Corp; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquelético-y-conectivo/dolor-en-y-alrededor-de-las-articulaciones/dolor-en-y-alrededor-de-una-articulación-individual>.
181. O’Connell K. What to Know About Joint Pain [Internet]. Healthline; 2019. [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/joint-pain#outlook>.
182. Weiss SA, Kavecansky J, Pavlick AC. Management of Toxicities Associated with Melanoma Therapy [Internet]. In Brain Metastases from Primary Tumors. Volume 3. ScienceDirect; 2016 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/arthralgia>.
183. Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Moderna COVID-19 Vaccine [Internet]. FDA 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>.
184. Serum Institute of India. Covishield FAQs [Internet]. Serum Institute of India; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://www.seruminstitute.com/health_faq_covishield.php.
185. Gidudu J, Sack DA, Pina M, Hudson MJ, Kohl KS, Bishop P, et al. Diarrhea: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna*. 2011;29(5):1053–1071. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.065>.

186. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades diarreicas [Internet]. OMS; 2017 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
187. Gotfried J. Diarrea [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-gastrointestinales/s%C3%ADntomas-de-los-trastornos-gastrointestinales/diarrea>.
188. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Vacuna contra el rotavirus: lo que necesita saber [Internet]. CDC; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://www.immunize.org/vis/spanish_rotavirus.pdf.
189. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Possible Side effects from Vaccines [Internet]. CDC; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>.
190. Universidad de Yale. COVID-19 Vaccine Side Effects [Internet]. Universidad de Yale; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://yalehealth.yale.edu/yale-covid-19-vaccine-program/covid-19-vaccine-side-effects>.
191. Donohue M. What You Should Know About the Chills [Internet]. Healthline; 2019. [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://www.healthline.com/symptom/chills#_noHeaderPrefixedContent.
192. Novus Biologicals. Rigors and Chills Adverse Event: Disease Bioinformatics [Internet]. Novus Biologicals; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.novusbio.com/diseases/rigors-and-chills-adverse-event>.
193. Dall L, Stanford JF. Fevers, chills, and night sweats [Internet]. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, ed. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Chapter 211. Boston: Butterworths; 1990 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK324/>.
194. Cleveland Clinic. Chills [Internet]. Cleveland Clinic; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/21476-chills>.
195. MedlinePlus. Escalofríos. [Internet]. MedlinePlus; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003091.htm>.
196. TelessaúdeRS. Quais são os eventos adversos mais comuns após aplicação da vacina contra COVID-19? [Internet]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/eventos-adversos-vacina-covid-19/>.
197. Organización Mundial de la Salud. Cefaleas [Internet]. OMS; 2016 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
198. Mayo Clinic. Dolor de cabeza [Internet]. Mayo Clinic; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/symptoms/headache/basics/definition/sym-20050800>.
199. McIntosh J. What is causing this headache? [Internet]. Medical News Today; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/73936>.

- 200.** Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, De Almeida SM, Barsottini OGP, Cardoso FEC, Teive HAG. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2020;78(05). <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200051>.
- 201.** Ferrari A, Spaccapelo L, Gallesi D, Sternieri E. Focus on headache as an adverse reaction to drugs. *J Head Pain.* 2009;10(4):235–239. doi:10.1007/s10194-009-0127-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19495934/>.
- 202.** Gidudu J, Kohl KS, Halperin S, Hammer SJ, Heath PT, Hennig R, Hoet B, Rothstein E, Schuind A, Varricchio F, Walop W. A local reaction at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna.* 2008;26(52):6800–6813. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.10.006>.
- 203.** Hartley M. Adverse cutaneous reactions to vaccines DermNet NZ; 2010 [Internet]. [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://dermnetnz.org/topics/adverse-cutaneous-reactions-to-vaccines/>.
- 204.** Rothstein E, Kohl KS, Ball L, Halperin SA, Halsey N, Hammer SJ, Heath PT, Hennig R, Kleppinger C, Labadie J, Varricchio F, Vermeer P, Walop W. Nodule at injection site as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vacuna.* 2004;22(5–6):575–585. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.09.005>.
- 205.** Halperin S, Kohl K, Gidudu J, Ball L, Hammer SJ, Heath P, et al. Cellulitis at injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna.* 2007;25(31):5803–5820. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.059>.
- 206.** Kohl KS, Ball L, Gidudu J, Hammer SJ, Halperin S, Heath P, Hennig R, Labadie J, Rothstein E, Schuind A, Varricchio F, Walop W. Abscess at injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna.* 2007;25(31):5821–5838. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.057>.
- 207.** Kohl KS, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer SJ, Heath P, Hennig R, Rothstein E, Schuind A, Varricchio F. Induration at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna.* 2007;25(31):5839–5857. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.062>.
- 208.** Kohl KS, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer SJ, Heath P, Varricchio F, Rothstein E, Schuind A, Hennig R. Swelling at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vacuna.* 2007;25(31):5858–5874. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.056>.
- 209.** Gidudu JF, Walco GF, Taddio A, Zempsy WT, Halperin SA, Calugar A, Gibbs NA, Hennig R, Jovancevic M, Netterlid E, O'Connor T, Oleske JM, Varricchio F, Tsai TF, Seifert H, Schuind AE. Immunization site pain: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vacuna.* 2012;30(30):4558–4577. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.085>.
- 210.** Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines.* 2019;24(4):39. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41541-019-0132-6>.

211. Philp JR. Allergic Drug Reactions [Internet]. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, ed. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Chapter 214. Boston: Butterworths; 1990 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327/>.
212. Vorvick LJ. Malestar general [Internet]. MedlinePlus Medical Encyclopedia; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003089.htm>.
213. Merriam-Webster. Malaise [Internet]. Merriam-Webster; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/malaise>.
214. O'Connell K. What Causes Malaise? [Internet]. Healthline; 2019 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/malaise>.
215. Vorvick LJ. Dolores musculares [Internet]. MedlinePlus Medical Encyclopedia; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003178.htm>.
216. O'Connell K. What You Need to Know About Muscle Aches and Pains [Internet]. Healthline; 2019 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/muscle-aches#common-causes>.
217. Cleveland Clinic. Nausea & Vomiting [Internet]. Cleveland Clinic; 2019 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/8106-nausea--vomiting>.
218. Territo M. Neutropenia (Agranulocytosis; Granulocytopenia) [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucopenias/neutropenia>.
219. Mayo Clinic. Neutropenia [Internet]. Mayo Clinic; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/symptoms/neutropenia/basics/definition/sym-20050854>.
220. Muturi-Kioi V, et al. Neutropenia as an Adverse Event following Vaccination: Results from Randomized Clinical Trials in Healthy Adults and Systematic Review. PloS ONE. 2016;11(8):e0157385. doi:10.1371/journal.pone.0157385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27490698/>.
221. ICD10Data.com. 2021 ICD-10-CM Diagnosis Code T78.40 – Allergy, unspecified [Internet]. ICD10Data.com; 2021 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/S00-T88/T66-T78/T78-T78.40>.
222. Delves PJ. Generalidades sobre los trastornos alérgicos y atópicos [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/enfermedades-al%C3%A9rgicas,-autoinmunitarias-y-otros-trastornos-por-hipersensibilidad/generalidades-sobre-los-trastornos-al%C3%A9rgicos-y-at%C3%B3picos>.
223. Delves PJ. Hipersensibilidad a los fármacos [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020 [consultado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/enfermedades-al%C3%A9rgicas,-autoinmunitarias-y-otros-trastornos-por-hipersensibilidad/hipersensibilidad-a-los-f%C3%A1rmacos>.
224. Chung EH. Vaccine allergies. Clin Exp Vaccine Res. 2014;3(1):50–57. doi:10.7774/cevr.2014.3.1.50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427763/>.



La segunda edición de este documento de referencia enumera y proporciona definiciones de casos estandarizadas a nivel internacional de los eventos adversos de interés especial y los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización con las vacunas contra la COVID-19. El documento está basado en publicaciones, documentos e información sobre el tema, y en él se enumeran otros riesgos relacionados con enfermedades, medicamentos y vacunas que forman parte de los calendarios de vacunación sistemática de los países. En este documento se ofrece a los profesionales de la salud y responsables de la toma de decisiones en salud pública un instrumento destinado principalmente a fortalecer la farmacovigilancia de las vacunas contra la COVID-19: se pone de relieve la importancia de estandarizar las definiciones de los eventos adversos y las directrices, lo que permite comparar los datos y comprender mejor los eventos adversos, dada la importancia extrema de la vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Su objetivo es facilitar el reconocimiento de los eventos adversos supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización, especialmente los graves o poco frecuentes, para así mejorar el análisis de los casos y la difusión de información de calidad sobre la seguridad de las vacunas. Los sistemas convencionales de vigilancia y farmacovigilancia de la seguridad de las vacunas deben adaptarse a las nuevas técnicas de vigilancia, y lograr que la información sobre la seguridad y la exposición a la enfermedad después de la vacunación se recopile y procese con rapidez y de manera estandarizada. Tanto en el caso de las vacunas autorizadas como en el de aquellas que están en etapa de ensayo clínico y que han recibido autorización para uso de emergencia, será necesario que múltiples partes interesadas realicen un seguimiento cuidadoso para garantizar que su uso siga siendo seguro y efectivo sobre el terreno como se demostró durante los ensayos clínicos.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas