

# Protocolo para la vigilancia centinela de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas





# Protocolo para la vigilancia centinela de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



## Protocolo para la vigilancia centinela de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19

OPS/FPL/IM/COVID-19/0028

© 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, como se indica más abajo. 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.

**Adaptaciones:** si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descarga: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

**Traducciones:** si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descarga: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

**Cita propuesta:** Organización Panamericana de la Salud. Protocolo para la vigilancia centinela de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Washington, DC: OPS; 2022.

**Datos de catalogación:** pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

**Ventas, derechos y licencias:** para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias](http://www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias).

**Materiales de terceros:** si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

**Notas de descarga generales:** las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

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.

# Índice

Siglas . . . . .	vii
Agradecimientos . . . . .	viii
Introducción . . . . .	1
Propósito de la vigilancia centinela . . . . .	2
Objetivos de la vigilancia . . . . .	2
Vigilancia de los eventos adversos de interés especial . . . . .	2
Vigilancia de ESAVI . . . . .	3
Definiciones de casos . . . . .	4
Estrategias de vigilancia . . . . .	4
Población objetivo de la vigilancia . . . . .	4
Tipo de vigilancia . . . . .	5
Criterios de inclusión para los hospitales centinela . . . . .	5
Composición y funciones del equipo de vigilancia centinela . . . . .	5
Pasos de la vigilancia centinela hospitalaria . . . . .	6
Datos necesarios para la vigilancia centinela hospitalaria . . . . .	8
Búsqueda retrospectiva de eventos adversos de interés especial . . . . .	8
Búsqueda prospectiva . . . . .	12
Recopilación y transferencia de datos . . . . .	14
Consideraciones especiales para la vigilancia del binomio madre-hijo . . . . .	15
Plan de análisis de datos . . . . .	18
Análisis de datos retrospectivos . . . . .	18
Análisis de datos prospectivos . . . . .	20
P-Chart . . . . .	22
C-Chart . . . . .	23
Análisis de desproporcionalidad para detección de señales en vigilancia centinela . . . . .	24
Gestión de datos . . . . .	25

Gestión del conocimiento . . . . .	26
El comité nacional de vacunación segura . . . . .	27
Indicadores para el seguimiento del proceso de vigilancia . . . . .	28
Referencias . . . . .	29
ANEXO 1. Descripción de los eventos adversos de interés especial . . . . .	30
ANEXO 2. Descripción de los eventos adversos de interés especial en el binomio madre-hijo . . . . .	63
ANEXO 3. Funciones y responsabilidades de los integrantes de la vigilancia centinela . . . . .	95
ANEXO 4. Ficha de notificación de eventos de interés especial . . . . .	101
ANEXO 5. Ficha de notificación de eventos de interés especial en el binomio madre-hijo . . . . .	102
ANEXO 6. Códigos posibles de la CIE-10 para los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y los eventos adversos de interés especial . . . . .	103
ANEXO 7. Códigos posibles de la CIE-10 para los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y los eventos adversos de interés especial en el binomio madre-hijo . . . . .	106
ANEXO 8. Clasificación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización a partir de la evaluación de causalidad . . . . .	110

# Siglas

<b>AAA</b>	artritis aséptica aguda
<b>CLAP</b>	Centro Latinoamericano de Perinatología
<b>EPAV</b>	enfermedad potenciada asociada a la vacuna
<b>ERPAV</b>	enfermedad respiratoria potenciada asociada a la vacuna
<b>ESAVI</b>	evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización
<b>EVADIE</b>	evento adverso de interés especial
<b>GAVCS</b>	Comité Consultivo Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas
<b>IRAG</b>	infección respiratoria aguda grave
<b>MeDRA</b>	Diccionario médico para fines regulatorios
<b>MIS-A</b>	síndrome inflamatorio multisistémico en adultos
<b>MIS-C</b>	síndrome inflamatorio multisistémico en niños
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>SDRA</b>	síndrome de dificultad respiratoria aguda
<b>TEV</b>	tromboembolismo venoso
<b>TTS</b>	síndrome de trombosis con trombocitopenia
<b>TVP</b>	trombosis venosa profunda



# Agradecimientos

La coordinación general de esta publicación estuvo a cargo de Desirée Pastor, con el apoyo técnico de Maria Tereza da Costa Oliveira para la elaboración, ambas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Agradecemos el apoyo del personal de la OPS por su colaboración y participación en la revisión del protocolo, en particular: Desirée Pastor, Maria Tereza Da Costa Oliveira, Ivonne Solarte Agredo, Sergio Muñoz, Helvert Felipe Molina León, Pamela Bravo, Analia Cáceres, Nadia Romualdo, Álvaro Whittembury, Carlos Enrique Mendoza, Carlos Andrés Pinto Díaz, María Paz Bertoglia, Jadhher Percio, Viviana Romanin y Lely Guzmán. También deseamos expresar nuestra gratitud a Madhava Balakrishnan —de la Organización Mundial de la Salud— y Jane Gidudu y Laura Conklin de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América.





# Introducción

El 30 de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote provocado por un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, se había convertido en una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 12 de marzo de ese mismo año, debido a su rápida propagación mundial, se declaró que dicho brote era una pandemia.

Una estrategia esencial para contribuir al control de esta pandemia ha sido el rápido desarrollo de vacunas seguras y eficaces. En este contexto, los sistemas de vigilancia de los países de las Américas deben estar preparados para detectar y notificar oportunamente todos los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Además, hay una lista de eventos, llamados eventos adversos de interés especial (EVADIE), que el Comité Consultivo Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS actualiza continuamente. Estos eventos se deben monitorear mediante una vigilancia activa de acuerdo con las orientaciones del *Manual de vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 de la OPS* (1). Así mismo, el GACVS armoniza la lista de EVADIE con los criterios de Brighton Collaboration, que cambian de acuerdo con la aparición de nuevos ESAVI y EVADIE, para los cuales se crean definiciones de casos (2). El listado de todos estos eventos se encuentra en los ítems Datos necesarios para la vigilancia centinela hospitalaria y Consideraciones especiales para la vigilancia del binomio madre-hijo de este protocolo.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió las *Orientaciones para la implementación del Sistema Regional de Vigilancia de ESAVI y EVADIE* en el contexto de la COVID-19 en las Américas, un conjunto de 10 recomendaciones para fortalecer las capacidades nacionales en vigilancia de ESAVI. Uno de los objetivos específicos de este sistema es “diseñar e implementar la vigilancia sobre la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 a través de la vigilancia pasiva intensificada, la vigilancia activa centinela y los estudios epidemiológicos” (3).

Una recomendación se refiere al establecimiento de la vigilancia activa en los países y los hospitales que cumplan con los criterios de inclusión de la OPS para monitorear los ESAVI en grupos vacunados y los EVADIE. De esta manera, la OPS conformará la red de hospitales para la vigilancia centinela de ESAVI y EVADIE de la OPS, en adelante “la red de vigilancia centinela”, con aquellos hospitales que cumplan con ciertos criterios de inclusión (3).

La OPS seleccionó dichos criterios con base en las lecciones aprendidas y las mejores prácticas en materia de vigilancia centinela de la Región de las Américas. Estas experiencias exitosas fueron analizadas por un grupo de expertos de la OPS, para lo cual se tomó en consideración la historia de más de 10 años de implementación de las vigilancias centinela de rotavirus, neumonías y meningitis bacterianas (4), la vigilancia centinela de la salud perinatal del Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) y, más recientemente, la vigilancia integrada de COVID-19 con la infección respiratoria aguda grave (IRAG).

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

La red de vigilancia centinela tiene por objeto generar datos de buena calidad (oportunos, completos y congruentes), que serán detectados, notificados y analizados por personal capacitado, y para ello se utilizará la lista de eventos que se deben vigilar provista por la OMS, los cuales no se pueden obtener a través de un sistema de vigilancia pasivo. Los hospitales centinela seleccionados notificarán al nivel subnacional y nacional, siguiendo el flujo de información establecido en el país. La transferencia de datos a nivel regional se realizará de acuerdo con los estándares acordados entre la OPS y el país.

# Propósito de la vigilancia centinela

El propósito principal de la vigilancia pasiva de los ESAVI es identificar y responder a los eventos que tienen una asociación temporal con la inmunización. Por el contrario, la vigilancia de EVADIE se centra en la pesquisa de eventos específicos, independientemente de la vacunación. Luego se realizan evaluaciones para determinar si el evento ocurre con más frecuencia en individuos vacunados que en individuos no vacunados o bien se efectúa para ello el seguimiento de cohortes vacunadas y la evaluación del estado de salud (5).

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

- Proveer información relevante en tiempo real y en forma descriptiva de las tendencias, en términos de tiempo, lugar y persona, de los eventos observados comparados con los eventos esperados, que pueden ser útiles para llevar a cabo una evaluación de riesgo-beneficio de la seguridad en el uso de estas vacunas.
- Detectar, investigar y examinar las evidencias (clínicas y epidemiológicas) de los ESAVI para facilitar el trabajo del comité nacional o subnacional de vacunación segura, para realizar el análisis de causalidad y clasificación final de los ESAVI posterior a la vacunación contra la COVID-19.
- Servir como referencia para otros establecimientos de salud de menor complejidad tecnológica (contar con tomografía computarizada, electromiografía, etcétera).
- Facilitar al Ministerio de Salud la implementación de estudios controlados que permitan inferir la causalidad de los ESAVI en relación con la vacuna o la vacunación, o, por el contrario, señalar la ausencia de evidencia para hacer dicha inferencia.

Este protocolo describe las directrices generales para el proceso de vigilancia centinela basada en hospitales, con énfasis en los EVADIE propuestos por la OMS como parte de la vigilancia de ESAVI por la vacuna contra la COVID-19. Cada país podrá adaptar este protocolo de acuerdo con los niveles de su sistema de salud y solo deberá mencionar la cita del documento de la OPS como referencia. En adelante, la red de vigilancia centinela será un actor regional fundamental para generar evidencias científicas que tanto en el ámbito nacional como en el internacional sirvan para la toma de decisiones en torno a la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 que se administran en la Región.

## Objetivos de la vigilancia

### Vigilancia de los eventos adversos de interés especial

De acuerdo con el *Manual de vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19*, uno de los principales objetivos de los sistemas de vigilancia activa es estimar el riesgo de un EVADIE en una población expuesta a una vacuna (1). Como esta vigilancia se centra en una población bien definida, se puede utilizar para estimar las frecuencias de eventos con precisión.

Se espera que en los establecimientos de la red de vigilancia centinela se realicen las siguientes actividades:

#### **a. Antes de la fecha de la introducción de las vacunas contra la COVID-19:**

- Calcular las frecuencias (relativas y absolutas) y las tasas basales de EVADIE (que podrían notificarse como ESAVI después de la introducción de las vacunas contra la COVID-19) de cada hospital seleccionado en forma retrospectiva, en los cinco años previos (2016-2020). Considerar el primer caso de atención para el evento y no el resto.
- Caracterizar los EVADIE por tiempo, lugar y persona.

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

- Continuar detectando activamente los eventos de la lista de EVADIE, independientemente de su estado de vacunación contra la COVID-19, a partir de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID-19 en el país.
- Caracterizar los EVADIE por tiempo, lugar y persona.
- Comparar las tendencias de la ocurrencia de los EVADIE en los períodos previo y posterior a la introducción de las vacunas contra la COVID-19.
- Generar recomendaciones basadas en la evidencia, para los niveles subnacional, nacional y regional.

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

## Vigilancia de ESAVI

La vigilancia de ESAVI por vacunas contra la COVID-19 tiene las siguientes finalidades:

- Detectar, notificar e investigar oportunamente los ESAVI graves y no graves en personas vacunadas contra la COVID-19, a partir de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID-19 en el país.
- Realizar la evaluación clínica y pruebas de diagnóstico que apoyen la investigación clínico-epidemiológica por el equipo de vigilancia de ESAVI, para que el comité nacional o subnacional de vacunación segura pueda emprender el análisis de causalidad y una adecuada clasificación final de los ESAVI.
- Conocer la distribución de un ESAVI por tiempo, lugar y persona y eventual relación con poblaciones con características específicas.
- Identificar cambios en el perfil clínico y epidemiológico de los ESAVI notificados.
- Desarrollar estudios epidemiológicos para calcular, por ejemplo (las siguientes son sugerencias):
  - a. Tasas de eventos no graves susceptibles de investigación.
  - b. Exceso de riesgo de un ESAVI grave relacionado con la vacuna contra la COVID-19.
  - c. Exceso de riesgo de un ESAVI grave relacionado con el proceso de vacunación contra la COVID-19.
  - d. La proporción de ESAVI y EVADIE graves.

## Definiciones de casos

EVADIE: Un evento adverso de interés especial se define como un evento previamente identificado y predefinido, que es significativo desde el punto de vista médico y tiene el potencial de estar asociado desde el punto de vista causal con una vacuna; estos eventos se deben monitorear cuidadosamente y deben ser confirmados por estudios especiales adicionales (6).

ESAVI: Un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tenga una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna (7).

## Criterios de gravedad del caso

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

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



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

Un ESAVI no grave es cualquier ESAVI que no pone en riesgo la vida de la persona vacunada (o del embrión, el feto o el recién nacido en el caso de que la persona vacunada esté embarazada), que desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático, que no obliga a hospitalizar a la persona afectada y que no ocasiona discapacidad ni trastornos en el largo plazo (6).

## Estrategias de vigilancia

### Población objetivo de la vigilancia

La población objetivo de la vigilancia abarca a las personas que presenten un EVADIE y que utilicen un hospital de la red de vigilancia centinela o que, habiendo recibido una vacuna contra la COVID-19, presenten un ESAVI<sup>1</sup>.

Asimismo, es población objetivo de esta vigilancia:

- Toda persona que presente un ESAVI grave.

<sup>1</sup> Si un paciente sufre un ESAVI o muere fuera del hospital centinela, ya no se considera un evento que deba ser notificado por la vigilancia activa.

- Toda persona que presente un ESAVI no grave ocurrido en los siguientes casos especiales:
  1. Frente a la identificación de conglomerados de casos (grupos de dos o más casos), ya sea en tiempo o espacio, tipo de vacuna o lote.
  2. Cuando la frecuencia del evento se considera más alta de lo esperado.
  3. Cuando tiene lugar un evento nuevo o no descrito previamente o un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas (en términos de grupos poblacionales, zonas geográficas, etcétera).
  4. Si hay hallazgos que indican que el evento fue ocasionado por un error programático o una desviación de calidad de la vacuna, su diluyente (si corresponde) o el dispositivo empleado para su administración.

## Tipo de vigilancia

Este protocolo está diseñado para implementar el tipo de vigilancia centinela con búsqueda activa de casos de ESAVI y EVADIE en servicios de urgencias, consultas externas o en salas de hospitalización de los hospitales pertenecientes a la red de vigilancia centinela.

## Criterios de inclusión para los hospitales centinela

Referentes al país:

1. Manifestar una decisión política y recursos humanos disponibles para formar parte de la red de vigilancia centinela de la OPS.
2. Disponer de un registro nominal de vacunación electrónico.

Referentes al hospital:

1. Participar de la vigilancia integrada de IRAG y COVID-19.
2. Disponer de un número único de identificación en la ficha de atención al paciente.
3. Disponer de laboratorio, diagnóstico por imágenes y al menos las siguientes especialidades: pediatría, medicina general, ginecología y obstetricia, cardiología y neurología.

## Composición y funciones del equipo de vigilancia centinela

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

Es necesario constituir equipos de vigilancia centinela en los diversos niveles: hospital centinela, subnacional y

nacional, según corresponda en cada país.

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

En el anexo 3 se detallan las funciones específicas de cada integrante del equipo centinela.

## Pasos de la vigilancia centinela hospitalaria

**Se recomienda encarecidamente elaborar un manual de procedimientos y difundirlo ampliamente entre los participantes de la vigilancia del hospital.**

Para realizar la vigilancia centinela hospitalaria, deben considerarse los siguientes puntos (para un esquema, véase la figura 1):

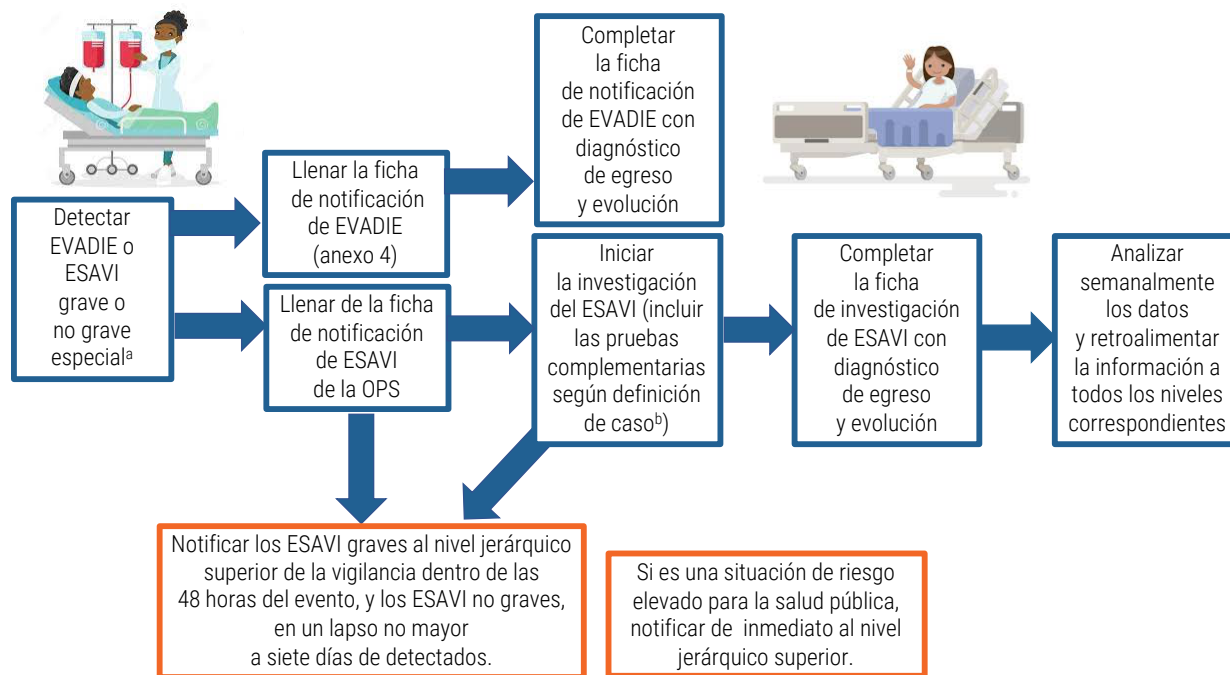
1. Detectar el caso estará a cargo del profesional de salud que brinda atención médica al paciente que presente un ESAVI o un EVADIE en el servicio de emergencias, consulta externa u hospitalización. El profesional registrará los datos de ingreso e informará al responsable de la vigilancia epidemiológica del hospital para su evaluación.
2. Indicar el manejo clínico del paciente con ESAVI al ingreso al hospital (propedéutica y tratamiento).
3. Llenar la ficha de notificación del caso y notificar dentro de 48 horas si es un ESAVI grave y dentro de siete días si es un ESAVI no grave. Si se trata de una situación de riesgo elevado para la salud pública, la notificación debe ser inmediata.
4. Realizar la investigación clínica de los ESAVI graves y no graves que cumplan con los criterios antes mencionados y completar la ficha correspondiente. Para verificar cuáles son las pruebas complementarias, en función de las definiciones de caso, consultar <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions>.
5. Verificar el carné de vacunación y registrar los antecedentes en la ficha de notificación. De no estar disponible el carné, verificar el antecedente de vacunación en el registro nominal de vacunación electrónico para las vacunas contra la COVID 19 o en la historia clínica. Esta información es de suma importancia para el análisis de los datos y su interpretación. No se debe aceptar la declaración verbal del antecedente de vacunación.
6. Asegurar la completitud de las fichas de notificación, incluida la evolución del caso. El responsable

de la vigilancia estará a cargo de esta verificación. Las fichas están disponibles en los cuatro idiomas oficiales de la OPS en los anexos I y II de las *Orientaciones para la implementación del Sistema Regional de Vigilancia de ESAVI y AESI en el contexto de la COVID-19 (3)*.

7. Enviar la ficha completa al nivel superior correspondiente o al comité de vacunación segura del nivel correspondiente de acuerdo con lo establecido en el país.
8. Realizar un seguimiento del desenlace de los ESAVI.
9. Adjuntar el informe de la necropsia o autopsia verbal y pruebas complementarias a la ficha de investigación del caso si se produjere la defunción.
10. Verificar diariamente en la base de datos de ingresos y egresos hospitalarios si todos los ESAVI o EVADIE asistidos en el servicio de urgencias, consulta externa u hospitalizaciones, fueron captados a través de los códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10) (cuadro 9 del anexo 1). Esta labor estará a cargo del responsable de la vigilancia.
11. Asimismo, el responsable de la vigilancia deberá verificar la calidad de los datos con frecuencia semanal. Esto implica identificar probables duplicidades, así como la completitud, la oportunidad y la congruencia.
12. Analizar la información agregada de ESAVI y EVADIE con frecuencia semanal. Esta actividad deberá ser hecha por todo el equipo de la vigilancia centinela, bajo la coordinación del responsable de la vigilancia.
13. Enviar, con frecuencia semanal o cuando se los solicite, los datos de vigilancia individuales y consolidados al nivel jerárquico superior.
14. Realizar la difusión y retroalimentación periódicas de la información analizada a todos los niveles correspondientes. Se recomienda realizar la difusión luego del análisis mensual.
15. De la misma manera, los niveles subnacional y nacional deberán retroalimentar periódicamente los hospitales centinela con la información de la vigilancia recopilada tanto en el ámbito del hospital centinela como nacional.

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

**Figura 1. Ciclo de la vigilancia activa de ESAVI y EVADIE en el hospital centinela**



**Notas:**

<sup>a</sup> 1) Se identifican conglomerados de casos (grupos de dos o más casos), ya sea en tiempo o espacio. 2) La frecuencia del evento se considera más alta de lo esperado. 3) Se trata de un evento nuevo o no descrito previamente o es un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas. 4) Hay hallazgos que indican que el evento fue ocasionado por un error programático o una desviación de la calidad de la vacuna, su diluyente (si corresponde) o el dispositivo empleado para su administración.

<sup>b</sup> Para verificar cuáles son las pruebas complementarias necesarias, según las definiciones de casos de ESAVI, consúltese <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions>.

ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización; EVADIE: evento adverso de interés especial.

## Datos necesarios para la vigilancia centinela hospitalaria

### Búsqueda retrospectiva de eventos adversos de interés especial

Si el país cuenta con un sistema nacional de información que permita efectuar una búsqueda retrospectiva para estimar las tasas basales de incidencia de los EVADIE que se desea investigar, se sugiere obtener estos datos para establecer la línea o tasa basal de incidencia en la población total. Es posible que esta información adolezca de limitaciones que ocasionen sesgos, debido a su parcialidad (que solamente se codifique en ciertos hospitales) o a su falta de representatividad geográfica (que únicamente se consideren aquellas zonas en donde están ubicados los hospitales), o que haya una baja sensibilidad en cuanto a la notificación espontánea por ser esta obligatoria.



Como aproximación de una tasa basal, es posible obtener la ocurrencia de esos casos en pacientes hospitalizados en el hospital centinela. Esto servirá para conocer lo que usualmente ocurre en el hospital y permitirá identificar posibles cambios en un evento o una enfermedad. Sin embargo, estos datos no pueden ser generalizados para un municipio o distrito, estado o provincia, o país.

**Los hospitales centinela realizarán una búsqueda retrospectiva con fines de investigación de una lista de casos de EVADIE que hayan sido notificados en el hospital en los últimos cinco años, para lo cual utilizará la CIE-10 juntamente con el nombre del evento, para estandarizar su registro en todos los hospitales de la red de vigilancia centinela.**

La OPS utilizará la lista de EVADIE definida por Brighton Collaboration, tanto para la búsqueda retrospectiva como para la prospectiva; sin embargo, en la primera, los datos se consolidarán en forma agregada en una tabla de Excel con las variables claves (véase el cuadro 1), tal como se explica más adelante. En dicha búsqueda retrospectiva no se llenará una ficha individual por EVADIE.

**Brighton Collaboration establece criterios para clasificar cada caso en diferentes niveles de certeza diagnóstica. Se recomienda hacer un muestreo de los casos encontrados en la búsqueda retrospectiva y verificar los niveles de certeza, es decir, comprobar la especificidad de los casos registrados como EVADIE.**

De acuerdo con la lista de Brighton Collaboration, los EVADIE se clasifican en los siguientes niveles:

- Nivel 1, porque (1) son graves y (2) se han observado o asociado con la COVID-19 o una vacuna contra el coronavirus en modelos animales, ensayos clínicos o farmacovigilancia posterior a la introducción, o porque están específicamente ligados a errores de inmunización. La mayoría de las personas que presentan un EVADIE de nivel 1 serían hospitalizadas y se pueden incluir en la vigilancia del sitio centinela.
- Nivel 2: en este nivel se encuentran los demás EVADIE que también pueden ocurrir teóricamente relacionados con la COVID-19 o una vacuna, pero muchos no ameritan hospitalización o son relativamente comunes y se pueden evaluar en el monitoreo de eventos de cohortes o en entornos ambulatorios.

Tanto para la búsqueda retrospectiva como para la prospectiva, la red de vigilancia centinela utilizará los eventos categorizados en el nivel 1, que se describe en el cuadro 1 (8).

## Cuadro 1. Eventos adversos de interés especial de nivel 1

Eventos adversos de interés especial (EVADIE)	CIE-10
Anafilaxia <sup>a</sup>	T88.6
Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)	G04.0
Encefalitis/meningoencefalitis/mielitis	A86; A89; G04; G04.0; G04.8; G04.9; G36.9; G37.3
Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV) <sup>b</sup>	No disponible
Miocarditis y pericarditis	B33.2; I30; I30.1; I30.8; I30.9; I32.1 I40.0; I40.1; I40.8; I40.9; I42.7; I42.9
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en adultos y niños	J80; U04
Síndrome inflamatorio multisistémico en adultos y niños (MIS-A/MIS-C) <sup>d</sup>	M30; R65.0; R65.1; R65.2; R65.3; R65.9; U10.9
Síndrome de Guillain-Barré	G61.0
Síndrome de trombosis con trombocitopenia (TTS)	D69.0; D69.2; D69.3; D69.5; D69.6; D69.9; G08; I26; I51.3; I60; I61; I62; I63; I64; I65; I66; I74; I80; I81; I82; M31.1; N28.0
Trombocitopenia	D69.3; D69.5; D69.6
Trombosis	D69.0; D69.2; D69.9; G08; I26; I51.3; I60; I61; I62; I63; I64; I65; I66; I74; I80; I81; I82; M31.1; N28.0

### Notas:

- <sup>a</sup> Los casos de anafilaxia pueden no ser hospitalizados.
- <sup>b</sup> Para la enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV), por definición de caso, la búsqueda solo es posible tras la administración de la vacuna.
- <sup>c</sup> Algunos códigos de CIE-10 que estaban en la lista 2 para miocarditis se movieron aquí.
- <sup>d</sup> La enfermedad de Kawasaki fue incluida porque la MIS-C y la MIS-A se consideran similares a ella, aunque hay diferencias clínicas y de laboratorio, y la MIS-C y la MIS-A pueden codificarse como tal.



En caso de que el hospital decida investigar más eventos, puede seleccionar entre los descritos como de nivel 2, que se registran en el cuadro 2.

**Cuadro 2. Eventos adversos de interés especial de nivel 2**

Eventos adversos de interés especial (EVADIE)	CIE-10
Anosmia/ageusia	R43.0; R43.8
Apendicitis	K35; K37
Artritis aséptica aguda	M13; M13.0; M13.1; M13.8; M13.9
Enfermedad cardiovascular aguda (incluye: microangiopatía, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía por estrés, arritmia, enfermedad de las arterias coronarias; excluye miocarditis y pericarditis)	I20; I21; I22; I23; I24; I25.6; I33; I34; I35; I36; I37; I38; I39; I47; I48; I49; I50.0; I50.1; I50.9; I51
Eritema multiforme	L51
Convulsiones generalizadas	R56.0; R56.8
Herpes zóster	B02.0; B02.1; B02.3; B02.7; B02.8; B02.9
Lesión hepática aguda	K72.0; K72.9
Lesión renal aguda	N17; N19
Lesiones de tipo perniosis	T69.1 <sup>a</sup>
Linfadenopatía	R59; R59.0; R59.1; R59.9
Meningoencefalitis aséptica	A86; A89; G04; G04.0; G04.9; G37.3
Narcolepsia	G47.1; G47.4
Pancreatitis aguda	K85.0; K85.8; K85.9
Parálisis de Bell	G51.0
Pérdida auditiva neurosensorial	H90.3; H90.4; H90.5; H90.6; H90.7; H90.8
Rabdomiólisis	M62.9
Tiroiditis subaguda	E06.1; E06.3; E06.9
Vasculitis de un único órgano	L95

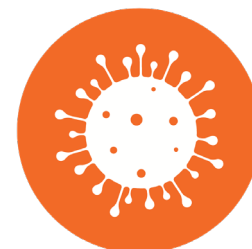
**Notas:**

<sup>a</sup> Las lesiones de tipo perniosis tienen el mismo código CIE-10 que la perniosis (sabañones).

Cada hospital estimará sus propias frecuencias (relativas y absolutas), así como sus propias tasas, para lo cual utilizará como denominador el número de hospitalizaciones o consultas externas del período estudiado. Los EVADIE se buscarán en todas las salas de hospitalización y consultas externas del hospital.

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

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



Para facilitar el registro de los EVADIE, se elaborará una tabla específica que contenga registros individuales para los eventos listados para la búsqueda retrospectiva por unidad centinela. Cada caso debe contar con un número de identificación que debe ser único para el paciente, con el fin de facilitar su ubicación en caso de que se requieran más detalles en la historia clínica. Las variables para considerar en la búsqueda retrospectiva se describen en el cuadro 3.

**Cuadro 3. Variables para la búsqueda activa retrospectiva de eventos adversos de interés especial, 2016-2020**

Número de identificación del paciente en la historia clínica	CIE-10 (incluir todos si hay más de uno)	Fecha de ingreso (dd/mm/aa)	Número de la historia clínica	Lugar de residencia (municipio, estado, departamento)	Fecha de nacimiento (dd/mm/aa)	Sexo	¿Recibió alguna vacuna en los últimos 60 días antes del inicio de los síntomas?		Evolución: 1) En recuperación 2) Recuperado 3) Recuperado con secuelas 4) No recuperado 5) Fallecido
							Sí, no o desconocido	¿Cuál vacuna?	
Caso 1									
Caso 2									
Caso 3									
Caso 4									

El dato de la vacuna recibida en los últimos 60 días antes del inicio de los síntomas debe ser confirmado mediante un registro electrónico o el carné de vacunación. En cuanto a la evolución del paciente, importa saber si se recuperó, si recibió el alta y presenta o no secuelas, o si su desenlace fue la muerte.

## Búsqueda prospectiva

Al igual que con la búsqueda retrospectiva, la OPS promoverá la búsqueda de los EVADIE definidos por Brighton Collaboration para la búsqueda prospectiva de EVADIE.

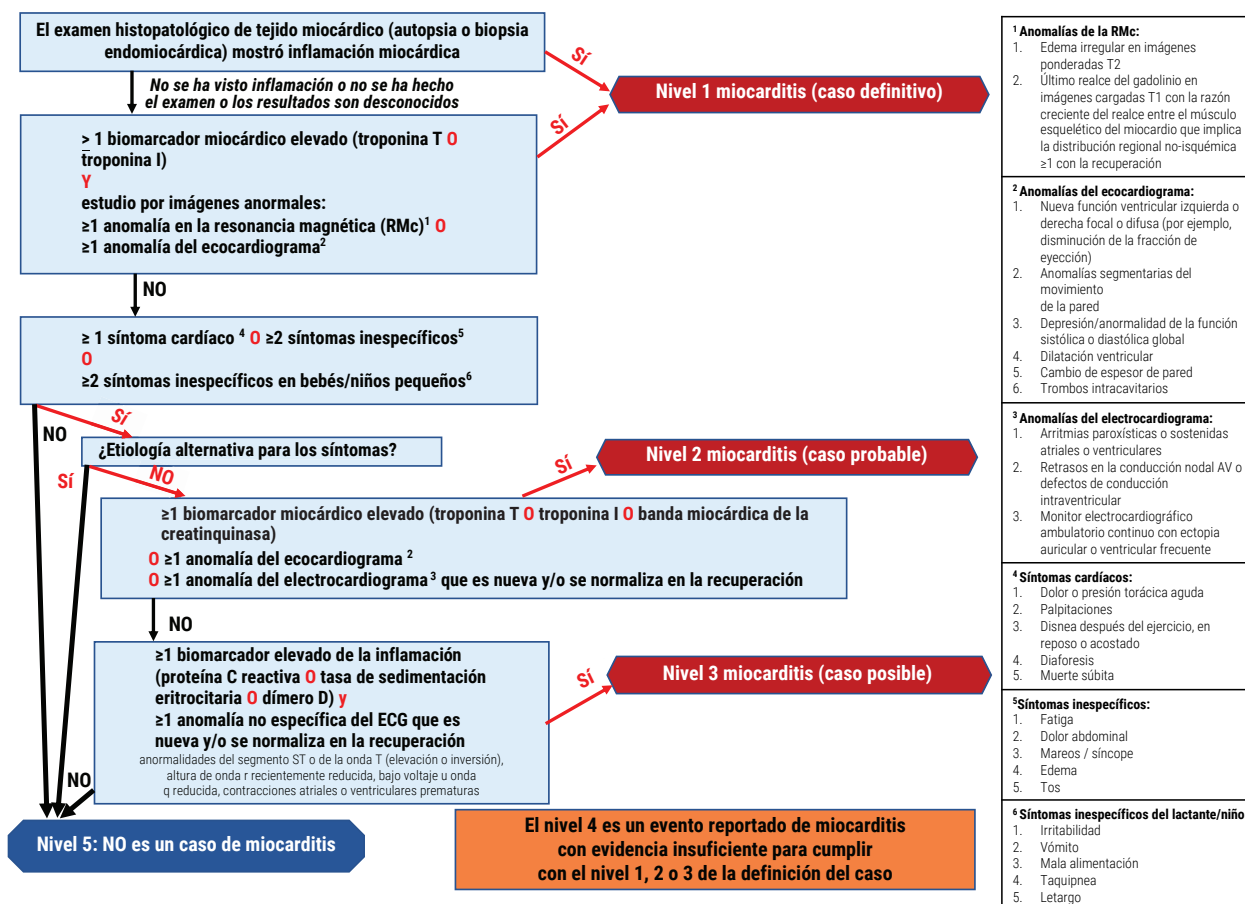
Todo ESAVI grave<sup>2</sup> identificado debe ser notificado e investigado en línea con las fichas de la OPS, independientemente de que esté incluido o no en la lista de Brighton Collaboration.

Para los ESAVI se utilizan diferentes tipos de codificación. Por ejemplo, la farmacovigilancia suele recurrir a la codificación del *Diccionario médico para fines regulatorios (MeDRA)*, por sus siglas en inglés, que es una terminología médica estandarizada muy nutrida y altamente específica para facilitar el intercambio de información regulatoria a nivel internacional para productos médicos empleados por humanos. GAIA es un subgrupo de Brighton Collaboration para ESAVI en lo concerniente al binomio madre-hijo. **En este protocolo se utilizará la CIE-10, juntamente con el nombre del evento, para estandarizar su registro en todos los hospitales de la red de vigilancia centinela.**

<sup>2</sup> Lo mismo aplica para un ESAVI no grave seleccionado para investigación en un conglomerado de casos, es decir, en un grupo de dos o más casos en tiempo o espacio; si la frecuencia del evento es considerada más alta de lo esperado; si se trata de un evento nuevo o no descrito previamente o es un evento conocido, pero con características clínicas o epidemiológicas nuevas o no esperadas; si hay hallazgos que indican que el evento fue ocasionado por un error programático o una desviación de la calidad de la vacuna, su diluyente, si correspondiere, o el dispositivo empleado para su administración.

Brighton Collaboration utiliza diferentes niveles de certeza diagnóstica, de acuerdo con pruebas complementarias disponibles y síntomas clínicos: caso definitivo, caso probable, caso posible, evidencia insuficiente y caso descartado. Los niveles de certeza para los EVADIE de la lista 1 se describen en este protocolo. A título de ejemplo, en la figura 2 se dispone el algoritmo para miocarditis.

**Figura 2. Algoritmo de la definición de caso de miocarditis de acuerdo con Brighton Collaboration**



**Notas:**

AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; RMc: resonancia magnética cardíaca.

**Fuente:**

Law B. SO2- D2.5.2.2. AESI Case Definition Companion Guide for 2nd Tier AESI. Myocarditis and Pericarditis. Decatur, GA: The Task Force for Global Health; 2022. Disponible en: [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2022/05/SPEAC\\_D2.5.2.2\\_Myocarditis-companion-guide\\_codes-updated\\_BL\\_2022\\_May12.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2022/05/SPEAC_D2.5.2.2_Myocarditis-companion-guide_codes-updated_BL_2022_May12.pdf).

Los EVADIE detectados de manera prospectiva a partir de la fecha de introducción de la vacuna contra la COVID-19 deben ser registrados usando las fichas de notificación de EVADIE que se encuentran en los **anexos 4 y 5** (en este último caso se trata de la ficha correspondiente al binomio madre-hijo). Para los casos identificados en la búsqueda retrospectiva, se debe registrar la clasificación de casos según los criterios de Brighton Collaboration.

Todos los casos de EVADIE de personas que hayan recibido una vacuna contra la COVID-19 se deben notificar como ESAVI y, por lo tanto, deben notificarse e investigarse usando las mismas fichas de notificación e investigación de la OPS que se utilizan para la vigilancia pasiva. En este caso, se llenará tanto la ficha de notificación de EVADIE

como las correspondientes a la notificación e investigación de ESAVI. La finalidad de este procedimiento es estandarizar conceptos y variables por investigar en los hospitales de toda la red de vigilancia centinela (las fichas están disponibles en los cuatro idiomas oficiales de la OPS y se hallan en los **anexos I y II** de las *Orientaciones para la implementación del Sistema Regional de Vigilancia de ESAVI y AESI en el contexto de la COVID-19* de la OPS (3).

Para implementar la búsqueda prospectiva, hay que referirse a la lista de los EVADIE citados en la búsqueda retrospectiva.

Además de esos EVADIE, hay dos eventos graves que pueden ser atribuibles a error programático y deben ser investigados de forma prospectiva:

1. Celulitis o absceso en el lugar de la inyección (CIE-10 L02.4; L03.1; L03.9).
2. Síndrome de choque tóxico (TSS) (CIE-10 A48.3).

## Recopilación y transferencia de datos

La vigilancia activa requiere la detección y notificación de los EVADIE por parte de los hospitales centinela. Para dar soporte a este proceso, la OPS propone la utilización de sistemas de información que permitan registrar los casos de forma sistemática y rastreada, así como realizar su investigación y análisis, y que faciliten el envío automático de dichos datos a las respectivas autoridades nacionales y a la base de datos de la red de vigilancia centinela.

De acuerdo con los ocho principios para la transformación digital del sector salud, la OPS apoya la adopción de sistemas de libre acceso, como la plataforma web de código abierto para gestión de la información de salud DHIS2, cuyo módulo sobre ESAVI Y EVADIE permite esta vigilancia y su notificación en línea sobre la base de estándares internacionales. Por lo tanto, los datos de ESAVI y EVADIE de la búsqueda activa se registrarán de forma primaria en el hospital, a través de DHIS2, y podrán ser transferidos automáticamente, mediante puentes informáticos estandarizados, hacia dos destinos, a saber: 1) al nivel nacional, en conexión con la plataforma de vigilancia de ESAVI utilizada por el Ministerio de Salud, y 2) al nivel regional de la OPS, en conexión con la base de datos de la red de vigilancia centinela.

Los datos de la vigilancia de ESAVI se recopilarán mediante el llenado de las fichas de notificación y de investigación de ESAVI, que están disponibles en la página web de la OPS<sup>3</sup>. Los datos de la vigilancia de EVADIE retrospectiva se recopilarán en una matriz que contiene las variables del cuadro 3 y los datos de la vigilancia prospectiva de EVADIE se recopilarán en las fichas de los anexos 4 y 5.

**El país debe documentar todo el proceso definido y utilizado para realizar la búsqueda retrospectiva y prospectiva.**

<sup>3</sup> Ficha de notificación disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53298/OPSFPLIMCOVID-19210013\\_Annex1\\_spa.pdf?sequence=13&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53298/OPSFPLIMCOVID-19210013_Annex1_spa.pdf?sequence=13&isAllowed=y).  
Ficha de investigación disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53298/OPSFPLIMCOVID-19210013\\_Annex2\\_spa.pdf?sequence=12&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53298/OPSFPLIMCOVID-19210013_Annex2_spa.pdf?sequence=12&isAllowed=y).

# Consideraciones especiales para la vigilancia del binomio madre-hijo

**La recomendación general del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) sobre el uso de vacunas contra la COVID-19 durante el embarazo y la lactancia indica realizar la vacunación cuando el beneficio de inmunizar a la embarazada supere los riesgos potenciales de la vacuna (vacuna con autorización para uso de emergencia, que no sea de virus vivo atenuado).** La OMS no recomienda realizar la prueba de embarazo antes de la vacunación contra la COVID-19 ni suspender la lactancia materna.

La OPS recomienda la vigilancia centinela de **ESAVI** que se presenten en mujeres gestantes vacunadas contra la COVID-19, **debido a la escasa información disponible sobre la seguridad de la inmunización en el binomio madre-hijo.**

Los registros de datos del embarazo son importantes para determinar los resultados o efectos en la gestación derivados de la vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo. Por lo tanto, en la historia clínica de cada mujer embarazada y vacunada se deben registrar los datos de la vacuna administrada y dar seguimiento tanto a la madre como al recién nacido.

**La exposición a una vacuna puede afectarla salud tanto materna como fetal.**

**El feto puede verse afectado de las siguientes formas:**

- Indirectamente: si un evento experimentado por la madre, por ejemplo, anafilaxia o convulsiones, tiene un impacto en su salud y seguridad durante el embarazo.
- Directamente: lo cual atañe, por ejemplo, a los riesgos identificados y conocidos en la bibliografía científica de las vacunas de virus vivos atenuados para el feto.

La notificación sistemática de eventos adversos maternos y neonatales o infantiles después de la vacunación (véase el cuadro 4) debe incorporarse a los sistemas de vigilancia.

La vigilancia debe tener en cuenta tres escenarios posibles:

- Los ESAVI maternos no relacionados directamente con el embarazo.
- Eventos adversos obstétricos que podrían estar relacionados con la vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo, el parto o el puerperio.
- Eventos adversos en el feto (en el caso de pérdida del embarazo), el neonato o el lactante que se sospeche que estarían asociados con la vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo.

A continuación, se detallan algunos puntos fundamentales para considerar en la investigación de un ESAVI en la gestante, el lactante y el recién nacido:

- Documentar la información sobre exposiciones múltiples durante el embarazo (medicamentos de venta libre, remedios tradicionales, vitaminas y suplementos alimenticios, y otras vacunas administradas), así como la ingesta de alcohol, la exposición al tabaco y el uso de drogas ilícitas, es fundamental para la evaluación de la plausibilidad biológica de un ESAVI.

- Investigar posibles comorbilidades infecciosas y no infecciosas, como VIH, malaria, sífilis, diabetes, hipertensión, anemia o deficiencias nutricionales.
- Investigar la exposición a teratógenos que pueden causar daño en cualquier momento durante el embarazo. Sin embargo, es crítico el período de desarrollo de órganos y tejidos en el feto, que generalmente ocurre en las primeras ocho semanas de gestación.
- Registrar la edad gestacional (semanas de gestación o trimestre) en el momento de la vacunación contra la COVID-19, lo cual también es clave para caracterizar los resultados en el nacimiento: parto prematuro, pequeño para la edad gestacional y ciertas anomalías congénitas.
- Cuando se identifica un evento en una gestante, es necesario tener en claro si la vacuna fue administrada antes del inicio de la gestación o después. El sistema de información debe permitir diferenciar claramente el tiempo de la vacunación en relación con el inicio de la gestación.

### **Es posible que los efectos adversos solo sean aparentes mucho tiempo después de la exposición.**

Los efectos adversos de una exposición potencialmente teratogénica durante el embarazo solo pueden ser evidentes:

- Durante los controles prenatales, a través de estrategias de tamizaje en las etapas más tempranas del embarazo o por ultrasonido con diferentes capacidades de resolución después del primer trimestre.
- En el momento del parto, mediante el examen de la superficie del recién nacido, particularmente, en entornos donde el acceso a los servicios de ultrasonido es limitado.
- Después del nacimiento, en el caso de algunas anomalías congénitas o de retraso en el desarrollo neurológico.

De este modo, puede haber un margen de tiempo significativo entre la exposición a la vacuna contra la COVID-19 y la identificación y evaluación del resultado. Por ello, se debe realizar un seguimiento de las mujeres vacunadas contra la COVID-19 durante todo el embarazo, así como del recién nacido, de acuerdo con los protocolos de cada país para el seguimiento de las embarazadas y del crecimiento y el desarrollo del lactante.

**Además de los EVADIE que se observan para la población en general, la vigilancia centinela de las embarazadas debe incluir la recopilación de datos seleccionados de desenlaces durante el embarazo y neonatales o infantiles, tanto en el caso de embarazadas no vacunadas como vacunadas, a fin de poder comparar y calcular las diferentes tasas en los grupos expuestos a la vacuna y los no expuestos.**

Si los países cuentan con registros nacionales o sistemas de vigilancia de defectos congénitos, se pueden conocer los datos de ocurrencia de cada defecto para realizar los análisis de riesgo e incluir la variable del estado de la vacunación contra la COVID-19 en dichos registros.





**Cuadro 4. Eventos adversos de interés especial en el embarazo y su relación con la CIE-10**

Eventos adversos de interés especial (EVADIE)	CIE-10
1. Aborto espontáneo	O02.1; O03; O04; O05; O06; O07; O08; P95
2. Anomalías congénitas (excluye microcefalia)	Q01- Q07; Q10-Q18; Q20-Q28; Q30-Q34; Q35-Q37; Q38-Q45; Q50-Q56; Q60-Q64; Q65-Q79; Q80-Q89; Q90-Q99
3. Bajo peso al nacer	P05.0
4. Eventos trombóticos maternos	O22.5; O22.9; O88.2; O22.3 y los códigos definidos para trombosis cuando ocurren en embarazadas
5. Infección neonatal	A86; A87.8; A87.9; A88.8; A89; J12.8; J12.9; P35.9; P39.8; P39.9; T88.0
6. Microcefalia	Q02
7. Mortinato	Z37.1; Z37.3; Z37.4; Z37.6; Z37.7
8. Muerte materna	Identificar por el embarazo o puerperio o defunción
9. Muerte neonatal	Identificar por fecha de nacimiento o defunción
10. Muerte infantil	Identificar por fecha de nacimiento o defunción
11. Parto prematuro	O60.0; O60.1; O60.2
12. Pequeño para la edad gestacional	P05.1
13. Trastornos hipertensivos del embarazo	O13; O14.0; O14.1; O14.9; O15.0; O15.1; O15.2; O15.9; O16



# Plan de análisis de datos

Para cada hospital perteneciente a la red de vigilancia centinela, el análisis estadístico de los datos se realizará en dos niveles: a nivel de persona y a nivel de eventos.

## 4. A nivel de persona:

Se calcularán frecuencias (absolutas y relativas) según sexo, edad y otras características sociodemográficas, en función de la disponibilidad, para cada uno de los ESAVI que se observen. Para el cálculo de las frecuencias relativas, el numerador será el número de ESAVI y el denominador será el número de hospitalizaciones, consultas externas o atenciones en el servicio de urgencias, según corresponda. Este análisis se hará con periodicidad semanal o mensual, según la frecuencia observada de eventos.

Se analizarán las frecuencias acumuladas en el tiempo por semana epidemiológica o por mes calendario, lo cual dependerá de la periodicidad de los eventos observados en el tiempo. Para cada lugar, se analizarán las frecuencias absolutas y relativas, según disponibilidad del dato en el área de cobertura geográfica del hospital centinela.

## 5. A nivel de eventos:

Se analizará la frecuencia de eventos por semana epidemiológica o mes calendario, en función de la periodicidad de los eventos observados.

Se presentarán los eventos observados en cada semana epidemiológica o mes calendario, según su frecuencia, de mayor a menor. Se presentarán los eventos observados de acuerdo con su severidad.

Cabe considerar que el análisis estadístico debe hacerse como mínimo para cada hospital centinela. En países que cuenten con más de un hospital centinela, ya sea en una misma subdivisión territorial o en diferentes subdivisiones, el análisis estadístico se puede hacer a nivel subnacional y nacional, cuando corresponda.

En cada hospital centinela se recopilarán datos de forma retrospectiva (hasta antes del inicio de la vacunación) y también de forma prospectiva, a partir de la fecha de inicio de la vacunación; por lo tanto, la metodología de análisis debe presentarse de forma diferenciada para cada una de estas etapas.

## Análisis de datos retrospectivos

Con los datos recopilados a partir del 2016, se elaborarán **para cada EVADIE** tablas y gráficos lineales de series de tiempo cuya unidad de análisis será la semana epidemiológica o el mes calendario, según la cantidad de datos observados.

El cuadro 5 presenta un ejemplo de una plantilla para consolidar los datos de forma retrospectiva. Las categorías de edad corresponderán a la clasificación en grupos etarios que aplique según el plan de vacunación contra la COVID-19 que haya puesto en marcha.

**Cuadro 5. Registro del número de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización según sexo y edad por semana epidemiológica y año**

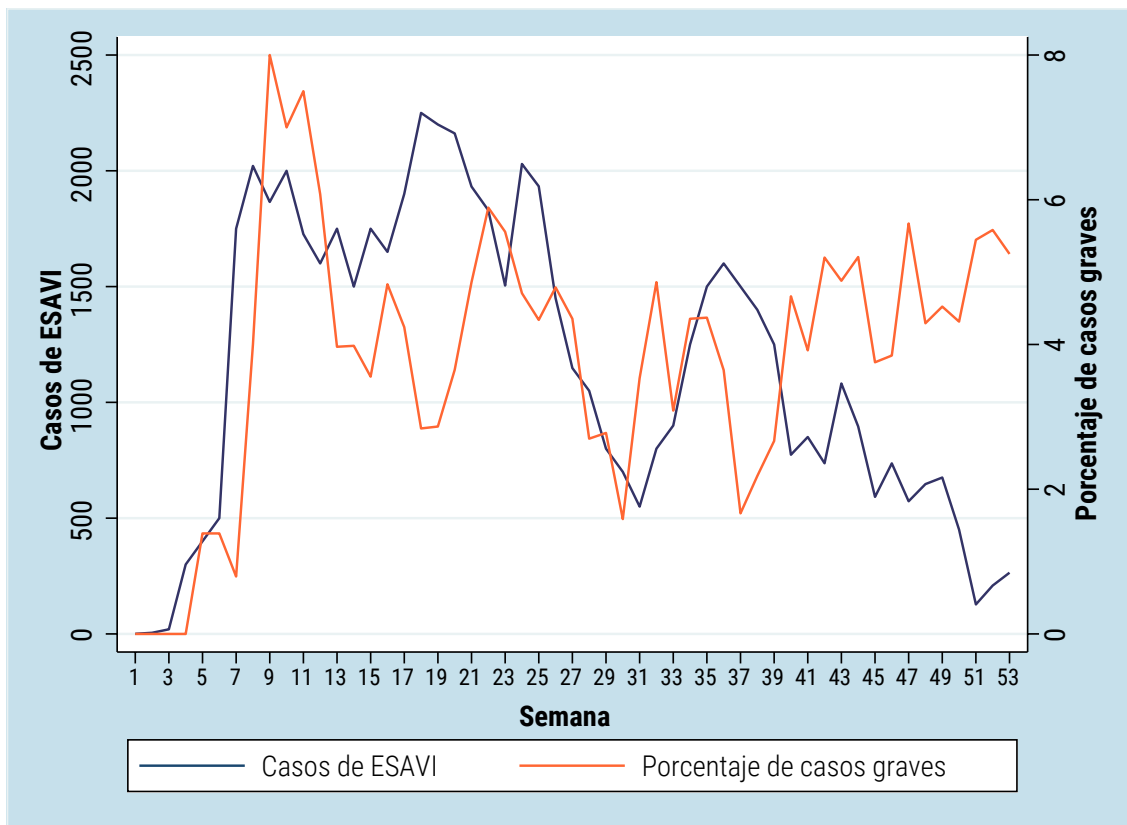
Año	Semana	Sexo	Edad	Número de casos
2016	1	Hombres	35	N <sub>11</sub>
2016	1	Hombres	29	N <sub>12</sub>
2016	1	Hombres	32	N <sub>13</sub>
2016	1	Hombres	32	N <sub>14</sub>
2016	1	Hombres	56	N <sub>15</sub>
2016	1	Hombres	67	N <sub>16</sub>
2016	1	Hombres	37	N <sub>17</sub>
2016	1	Hombres	80	N <sub>18</sub>
2016	1	Hombres	77	N <sub>19</sub>
2016	1	Hombres	73	N <sub>20</sub>
2016	1	Mujeres	20	N <sub>21</sub>
2016	1	Mujeres	22	N <sub>22</sub>
2016	1	Mujeres	45	N <sub>23</sub>
2016	1	Mujeres	71	N <sub>24</sub>
2016	1	Mujeres	68	N <sub>25</sub>
2016	1	Mujeres	37	N <sub>26</sub>
2016	1	Mujeres	29	N <sub>27</sub>
2016	1	Mujeres	83	N <sub>28</sub>
2016	1	Mujeres	78	N <sub>29</sub>
...	...			

Con estos datos recopilados para los años previos a la iniciación de la vacunación contra la COVID-19, se elaborarán gráficos lineales de series de tiempo.

La figura 3 es un gráfico con datos simulados de series de tiempo que representa el número de casos de ESAVI y la proporción de ESAVI graves por la vacuna contra la COVID-19 por semana epidemiológica en un país ficticio en el 2021.



**Figura 3. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y proporción de casos graves por semana epidemiológica, 2021**



**Nota:**

ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.

## Análisis de datos prospectivos

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

Nivel básico:

- i. Gráficos lineales de series de tiempo.
- ii. Comparación de datos actuales con datos retrospectivos, según semana epidemiológica.

En países en los que la capacidad técnica lo permita, el análisis también debe considerar los siguientes métodos:

- i. Gráficos de control de calidad para el monitoreo de cambios en el número de eventos en el tiempo y para el monitoreo para la proporción de eventos (C-Chart y P-Chart).
- ii. *Cumulative sum test* (test CUSUM) para la detección de pequeñas alteraciones en el número de eventos en

el tiempo. El método permitirá determinar la estabilidad o inestabilidad del número de eventos observados (o tasas) en el tiempo. Véase: <https://www.stata.com/features/overview/cumulative-sum-test/>.

- iii. Modelo autorregresivo integrado de medias móviles (ARIMA) de series de tiempo. Este modelo permitirá pronosticar el número esperado de eventos para su comparación con el número observado, a modo de determinar el alejamiento en la tendencia. Para su uso adecuado se deberá evaluar la estacionalidad de la serie.

Para una mejor comprensión del uso de los gráficos de control de calidad en el monitoreo semanal de casos de EVADIE, en el cuadro 6 se presenta un ejemplo ficticio con datos simulados; en él se puede apreciar que, para cada semana, se registra el número de casos y el número de hospitalizaciones.

**Cuadro 6. Plantilla para el control de calidad en el monitoreo semanal de casos de eventos adversos de interés especial**

semana	num_casos	num_hospitales
1	48	724
2	83	763
3	70	748
4	85	748
5	45	724
6	56	727
7	48	726
8	67	719
9	37	759
10	52	745
11	47	736
12	50	739
13	47	723
14	57	748
15	51	770
16	71	756
17	53	719
18	34	757
19	29	760

## P-Chart

El P-Chart es un gráfico de control para la proporción de casos semanales, la cual se espera varíe en el tiempo. Si esta proporción se mantiene estable en el tiempo, las frecuencias relativas de casos siguen una distribución binomial. En función de ello, se construyen los límites de control, dentro de los cuales se espera observar la proporción de casos en el tiempo (promedio más/menos tres errores estándar).

### Fórmulas de cálculo de los límites de control

El cuadro 7 muestra el promedio del número de hospitalizaciones, del número de casos y de la proporción de casos obtenidos de los datos simulados.

**Cuadro 7. Datos simulados para la conformación del P-Chart**

Variable	Obs	Mean	Std. dev.	Min	Max
num_casos	19	54.21053	15.13487	29	85
num_hospit~s	19	741.6316	16.61061	719	770
prop_casos	19	.0731049	.0200829	.0381579	.1136364

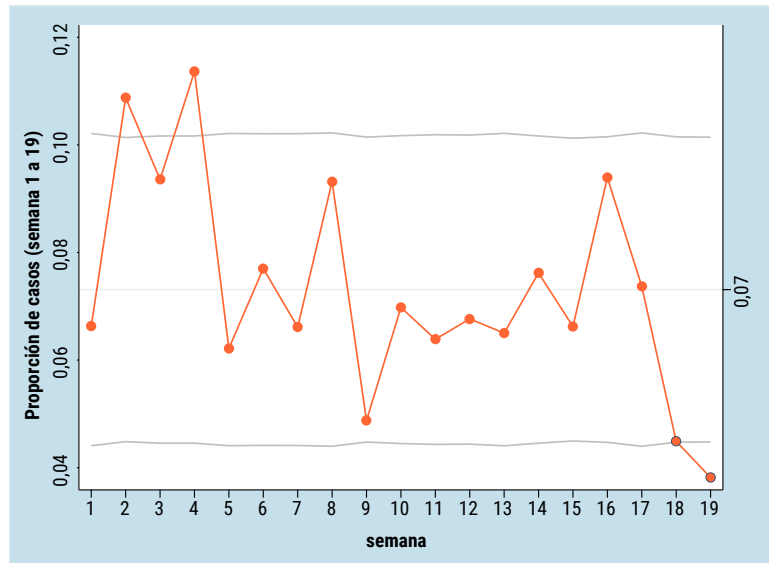
A partir de estos datos, se calculan los límites de control definidos como:

$$LimControl_{inferior} = \bar{p} - 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1 - \bar{p})}{n}}$$
$$LimControl_{superior} = \bar{p} + 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1 - \bar{p})}{n}}$$

Donde  $\bar{p}$  es el promedio de la proporción de casos (0,073) y n corresponde al número de semanas (19).

El P-Chart queda entonces como se consigna en la figura 4.

**Figura 4. Proporción de casos de una enfermedad por semana**



En esta situación se observa que hay dos semanas en las que la proporción de casos es mayor a la esperada (investigar) y una en la que es menor (¿subregistro de casos?).

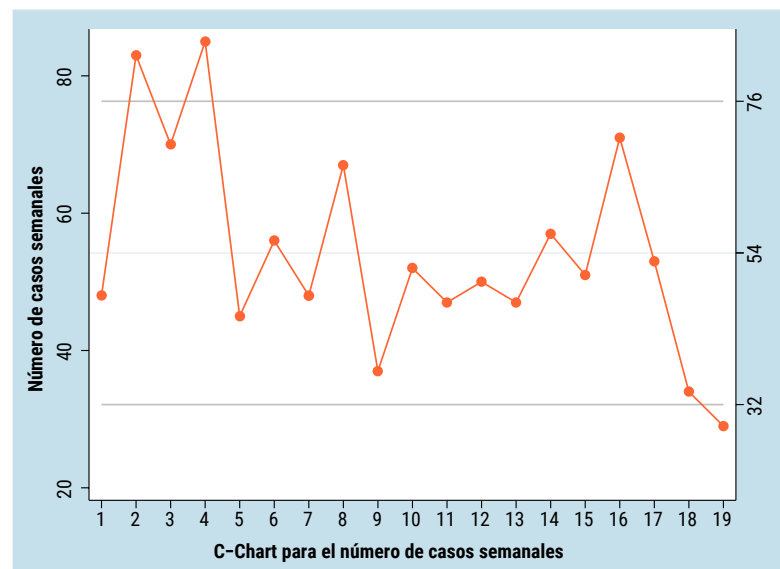
## C-Chart

El C-Chart es un gráfico de control para el número de casos semanales, que se espera que varíe en el tiempo.

Los límites de control se obtienen considerando que la distribución de probabilidad del número de casos de baja frecuencia tiene una distribución de Poisson.

Por lo tanto, se obtiene la figura 5.

**Figura 5. Número de casos de una enfermedad por semana**



El número mínimo de unidades de observación en el tiempo para la construcción de los gráficos P-Chart y C-Chart asciende a cinco. Si la unidad considerada es la semana epidemiológica, los gráficos se elaborarán a partir de la sexta semana.

## Análisis de desproporcionalidad para detección de señales en vigilancia centinela

El objetivo de este análisis es detectar la frecuencia de los eventos adversos no esperada en relación con notificaciones de otros eventos. El cuadro 8 refleja la estructura de los datos para este análisis y el cuadro 9 contiene un ejemplo de aplicación.

**Cuadro 8. Estructura de los datos para este análisis**

	Eventos adversos de interés especial (EVADIE)	Otros eventos adversos
Vacuna contra la COVID-19	$N_{11}$	$N_{12}$
Otra vacuna o medicamento	$N_{21}$	$N_{22}$

Indicadores de desproporcionalidad:

1. Razón proporcional de notificación: 
$$RPR = \frac{N_{11}/(N_{11} + N_{12})}{N_{21}/(N_{21} + N_{22})}$$

2. Razón de posibilidades de notificación: 
$$ROR = \frac{N_{11}/N_{12}}{N_{21}/N_{22}}$$

3. Razón de observados sobre esperados: 
$$ROE = \frac{N_{11}/(N_{11} + N_{12})}{(N_{11} + N_{12})/(N_{11} + N_{12} + N_{21} + N_{22})}$$



**Cuadro 9. Ejemplo de aplicación con datos simulados de elaboración propia**

	<b>Eventos adversos de interés especial (EVADIE)</b>	<b>Otros eventos adversos</b>
Vacuna contra la COVID-19	5	25
Otra vacuna o medicamento	30	970

$$RPR = \frac{5/(5+25)}{30/(30+970)} = 5,56$$

Este resultado indica que la probabilidad de notificar este EVADIE es cinco veces mayor que la de notificar la otra vacuna o medicamento.

$$ROR = \frac{5/25}{30/970} = 6,45$$

$$ROE = \frac{5/30}{30/1030} = 4,90$$

## Gestión de datos

Cada hospital centinela contará con una sala de situación para monitorear la vigilancia de ESAVI y EVADIE en un espacio físico designado por el director del hospital. La sala de situación debe ubicarse físicamente en un lugar accesible y seguro que disponga de una computadora, una pantalla LED, una tableta, un regulador de voltaje, mobiliario adecuado, materiales de escritorio, conexión a Internet y antivirus informático.

Los datos de la caracterización de ESAVI y EVADIE deben presentarse en paneles de la sala de situación, para lo cual se utilizarán los recursos textuales y gráficos necesarios (figuras, tablas, gráficas, mapas o fotos).

El propósito de esta sala y sus insumos puede resumirse en los siguientes puntos:

- Mantener reuniones periódicas de todos los actores involucrados para la gestión de los datos generados por la vigilancia centinela, de modo de poder sistematizar y utilizar toda la información obtenida mediante la vigilancia.
- Servir como un espacio de encuentro para la toma de decisiones en relación con el análisis de datos y la notificación de ESAVI graves, así como ESAVI que requieran investigación y notificación inmediata al nivel superior.
- Asegurar la calidad de los datos de la vigilancia, pues de esta manera es posible concentrar, organizar y transformar los datos en información confiable, segura, congruente, completa y veraz.
- Servir como una sala de situación virtual si se cuenta con los medios y sitios en línea compartidos entre los distintos niveles del sistema de salud.

Los datos recopilados mediante la aplicación de las fichas de notificación y de investigación de ESAVI serán almacenados en una base de datos creada por la OPS para tal fin, que contenga mecanismos de validación interna (*built-in*) e incluya la validación de rangos, de la congruencia de los datos y de la completitud en el ingreso de los mismos. Esta base de datos se instalará en la computadora que donará la OPS, junto con otros equipos y materiales útiles para facilitar la captura, la consolidación y el análisis de datos dentro del hospital.

El sistema de información contiene mecanismos de seguridad informática y de integridad de los datos que garantizan su confidencialidad. Los datos que permitan identificar a la persona serán de acceso restringido, según privilegios otorgados en el ámbito local. La transferencia de datos desde el hospital hasta los niveles nacional y regional debe ser monitoreada por el equipo de vigilancia de ESAVI en consonancia con el flujo de la vigilancia pasiva de ESAVI. En la base de datos del hospital centinela se debe asegurar que los ESAVI y EVADIE capturados en dicha institución tengan un código que permita identificar que los datos proceden de la vigilancia centinela de la OPS.

El equipo de cada hospital deberá reunirse periódicamente (de forma semanal o cuando corresponda, en una crisis o emergencia) para realizar el análisis de los datos generados por los ESAVI Y EVADIE captados por el sistema de vigilancia, así como llevar adelante el monitoreo de indicadores específicos. Estas reuniones servirán para los siguientes fines:

- Debater acerca de las debilidades, los avances y las acciones de mejora continua de la vigilancia.
- Esclarecer las dudas relacionadas con la gestión de los datos.
- Evaluar la calidad de los datos y proponer modificaciones que reduzcan las fuentes de errores o de incongruencias en su ingreso.
- Proponer los ajustes necesarios para el sistema de gestión de datos.
- Preparar el informe mensual, de entrega oportuna, y asegurar su difusión.
- Programar acciones correctivas y de mejoramiento necesarias para fortalecer la gestión integral de la vigilancia.

## Gestión del conocimiento

Se deberá brindar capacitación e implementar actividades de gestión del conocimiento para todo el personal de salud que participe de la vigilancia centinela en los hospitales seleccionados para esta función en el país.

Facilitar el contacto y la comunicación con el equipo centinela y brindarle apoyo constante son tareas fundamentales para promover el compromiso, la actitud participativa y el logro de los objetivos y metas.

**Es imprescindible conocer las definiciones de casos y los estándares para la vigilancia centinela regional descritos en el protocolo para minimizar los sesgos en la selección de los casos.**

La promoción de los resultados de la vigilancia en diferentes instancias, como en el consejo técnico del hospital, en reuniones clínicas y de enfermería, en reuniones de laboratorio, o en las inmunizaciones, le dará mayor relevancia y utilidad a la información generada por esta vigilancia y contribuirá a la toma de decisiones.

La OPS brindará todo su apoyo para la formación de personal vinculado a la vigilancia en los hospitales centinela, así como para el análisis estadístico de datos, actividades ambas que contribuyen a la gestión del conocimiento. Esta capacitación de recursos humanos permitirá diseñar, conducir, analizar y diseminar los resultados de estudios que puedan anidarse dentro de la vigilancia centinela, así como estudios de evaluación de factores de riesgo.

## El comité nacional de vacunación segura

Los países deben conformar o reactivar sus comités nacionales de vacunación segura (o comités subnacionales si es pertinente), con el fin de realizar el análisis de causalidad y establecer una clasificación final en cada ESAVI grave. Estos comités son independientes y multidisciplinarios, y están conformados por expertos clínicos y especialistas en las áreas de medicina interna, ginecología, infectología, virología, inmunología, patología, epidemiología, hematología, neurología y pediatría, entre otras, ya que las vacunas contra la COVID-19 se administrarán a personas de todas las edades y condiciones de salud especiales. Los comités tienen la responsabilidad de revisar todos los ESAVI graves y no graves posteriores a la vacunación contra la COVID-19 ocurridos en situaciones particulares, detectados e investigados en la vigilancia centinela.

Para realizar el análisis de causalidad, el comité nacional de vacunación segura requiere contar con la ficha de investigación de ESAVI de la OPS completamente diligenciada, lo cual incluye un diagnóstico válido, detalles de la vacuna administrada, información sobre la medicación ingerida en el momento de la vacunación o antes de la aparición del ESAVI y las pruebas complementarias realizadas (de laboratorio, gráficas o de imagen).

**El comité nacional de vacunación segura podrá realizar adecuadamente un análisis de causalidad y la clasificación final de un ESAVI solamente si ha recibido la información contenida en las fichas de notificación e investigación en forma completa, con todos los resultados de las pruebas realizadas y un sumario del tratamiento suministrado.**

Los comités de vacunación segura deben anticipar un aumento de la notificación de ESAVI graves tras la introducción de vacunas contra la COVID-19, debido a la novedad de las vacunas contra esta enfermedad y la amplia gama de poblaciones objetivo.



# Indicadores para el seguimiento del proceso de vigilancia

Para el monitoreo de la calidad del sistema de vigilancia centinela de ESAVI en el contexto de la vacuna contra la COVID-19, se recomienda considerar los indicadores que se presentan en el cuadro 10.

**Cuadro 10. Indicadores para el monitoreo de la vigilancia centinela de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización**

Indicador	Cálculo	Comentarios
Porcentaje de notificaciones oportunas de ESAVI	= (Número de fichas de notificación de ESAVI compartidas entre el hospital y el nivel jerárquico superior en $\leq 7$ días después de la detección del ESAVI/total de ESAVI detectados) X 100	Se espera $\geq 80\%$ de ellos
Porcentaje de casos de investigación oportuna de ESAVI graves	= (Número de ESAVI graves investigados en <48 horas después de la notificación/número de ESAVI graves detectados) X 100	Se espera $\geq 80\%$ de ellos
Porcentaje de los casos de ESAVI con diagnósticos oportunos	= (Número de fichas de notificación de ESAVI con diagnósticos concluidos en 7 días desde la detección del ESAVI/total de fichas de ESAVI de notificación) X 100	Se espera $\geq 80\%$ de ellos
Porcentaje de fichas de notificación completas con las variables claves	= (Número de fichas de notificación de ESAVI completas con las variables claves/total de fichas de notificación) X 100	Se espera $\geq 80\%$ de ellos
Porcentaje de fichas de investigación completas al inicio del análisis de causalidad	= (Número de fichas de investigación de ESAVI completas al inicio del análisis de causalidad/total de fichas de investigación iniciadas) X 100	Se espera $\geq 80\%$ de ellos

**Notas:**

ESAVI: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización. Las variables claves están marcadas en la ficha de notificación de ESAVI de la OPS.

Se espera que el comité de vacunación segura del país concluya el análisis de causalidad y clasificación final del evento con la vacuna contra la COVID-19 dentro de los 14 días posteriores a la identificación o captación.

# Referencias

4. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2022 [consultado el 01/02/2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55885>.
5. Brighton Collaboration. [consultado el 02/06/2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/covid-19/>.
6. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la implementación del Sistema Regional de Vigilancia de ESAVI y AESI en el contexto de la COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2021 [consultado el 01/06/2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53298>.
7. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años. Guía práctica. Segunda edición. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51883>.
8. Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Ginebra: OMS; 2016 [consultado el 01/02/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aefi\\_surveillance/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_surveillance/en/).
9. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55384>.
10. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual Module: Safety Data Management Systems in Countries Using COVID-19 Vaccines. Segunda edición. Ginebra: OMS; 2021 [consultado el 26/01/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-MHP-RPO-PVG-2021.7>.
11. Law B, Sturkenboom M. D2.3 Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19. Decatur, GA: The Task Force for Global Health; 2020 [consultado el 01/02/2021]. Disponible en: [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC\\_D2.3\\_V2.0\\_COVID-19\\_20200525\\_public.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf).



# ANEXO 1. Descripción de los eventos adversos de interés especial

Sobre la base de la lista elaborada por Brighton Collaboration, la OMS ha seleccionado algunos eventos adversos de interés especial (EVADIE) que deben ser vigilados de manera activa, luego de la aplicación de la vacuna contra la COVID-19<sup>1,2,3</sup>. La selección de esos EVADIE se fundamenta en los siguientes criterios:

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

Esos **EVADIE** pueden agruparse según los siguientes sistemas acometidos:

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

<sup>1</sup> Law B, Sturkenboom M. D2.3 Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19. Decatur, GA: The Task Force for Global Health; 2020 [consultado el 01/02/2021]. Disponible en: [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC\\_D2.3\\_V2.0\\_COVID-19\\_20200525\\_public.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf).

<sup>2</sup> Brighton Collaboration. Definiciones de caso de EVADIE. [consultado el 05/07/2021]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>.

<sup>3</sup> Organización Panamericana de la Salud. Consultation Document for Case Definitions Adverse Events of Special Interest and Adverse Events Following Immunization during COVID-19 Vaccine Introduction. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55721>.

Debido a los eventos subyacentes reales y potenciales de un gran número de vacunas, será difícil diferenciar los eventos coincidentes verdaderos de las reacciones o interacciones relacionadas con los productos de vacunación contra la COVID-19. Desafíos similares ocurrirán en individuos sanos sin comorbilidades, especialmente cuando se espera una mayor frecuencia sobre la base de la edad, el género, la ubicación geográfica o el origen étnico. Conocer la frecuencia de los EVADIE a partir de la población asistida en un hospital ayudará a anticipar y responder a tales eventos con el fin de identificar los que son coincidentes y los relacionados con los productos de la vacuna; además, esto permitirá determinar si el evento ocurre con más frecuencia en individuos vacunados que en individuos no vacunados.

**Para la captación de los casos de EVADIE, tanto en las búsquedas retrospectivas como en las búsquedas prospectivas, se utilizará el CIE-10.**

Para las búsquedas retrospectiva y prospectiva, la lista de los EVADIE se divide en dos grupos: nivel 1 o lista corta de EVADIE y nivel 2, que abarca los demás EVADIE.

**La lista 1 es la que debe ser priorizada.** Sin embargo, queda a criterio del hospital decidir se van a investigar también los EVADIE de la lista 2.

En el cuadro 11 se presentan los EVADIE de la lista 1 y los respectivos códigos del CIE-10.<sup>4,5</sup>

**Cuadro 11. Lista del nivel 1 de eventos adversos de interés especial y códigos CIE-10**

Eventos adversos de interés especial (EVADIE)	CIE-10
1. Anafilaxis	T88.6
2. Encefalitis/mielitis/meningoencefalitis	A86; A89; G04; G04.0; G04.8; G04.9; G36.9; G37.3
3. Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)	G04.0
4. Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV)	No disponible
5. Miocarditis y pericarditis	B33.2; I30; I30.1; I30.8; I30.9; I32.1; I40.0; I40.1; I40.8; I40.9; I42.7; I42.9
6. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en adultos y niños	J80; U04
7. Síndrome inflamatorio multisistémico en adultos y niños (MIS-A/MIS-C)	M30.3; R65.0; R65.1; R65.2; R65.3; R65.9; U10.9
8. Síndrome de Guillain-Barré	G61.0
9. Síndrome de trombosis con trombocitopenia (TTS)	D69.0; D69.2; D69.3; D69.5; D69.6 D69.9; G08; I26; I51.3; I60; I61; I62; I63; I64; I65; I66; I74; I80; I81; I82; M31.1; N28.0
10. Trombocitopenia	D69.3; D69.5; D69.6
11. Trombosis	D69.0; D69.2; D69.9; G08; I26; I51.3; I60; I61; I62; I63; I64; I65; I66; I74; I80; I81; I82; M31.1; N28.0

<sup>4</sup> TheFreeDictionary. Medical Dictionary [Internet]. Pensilvania: Farlex; 2003 [consultado el 05/07/2021]. Disponible en: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com>.

<sup>5</sup> Organización Mundial de la Salud. ICD-10 Version: 2019 [Internet]. Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.

No todos estos eventos, de manera aislada, van a ser detectados en el hospital. Por ejemplo, es probable que la anafilaxia o la trombocitopenia no ameriten hospitalización. Sin embargo, pueden ser captadas en consulta externa o emergencias del hospital, si acaso este brinda esos servicios, o pueden presentarse asociadas a eventos que requieren hospitalización, como, por ejemplo, el tromboembolismo, entre otros.

**El código de CIE-10 al egreso del paciente debe usarse para la captación de los casos tanto en la búsqueda prospectiva cuanto en la retrospectiva.** Sin embargo, para que se pueda dar seguimiento a los pacientes aun hospitalizados, se recomienda también seleccionar los CIE-10 de ingreso de aquellos que se encuentren internados, aunque al darles el alta hospitalaria hay que verificar si el CIE-10 de ingreso se mantuvo.

Después de captados los casos en la búsqueda prospectiva, es posible en segundo lugar establecer una clasificación de acuerdo con las definiciones de Brighton Collaboration, una red que ha elaborado definiciones de casos para la mayoría de los EVADIE y que suele clasificarlos en más de un nivel de certeza diagnóstica. Brighton Collaboration proporciona detalles sobre los criterios para diagnóstico final de cada uno de dichos EVADIE.<sup>6</sup>

De acuerdo con las definiciones mencionadas, el nivel de certeza para cada EVADIE identificado puede establecerse y registrarse en la ficha de notificación de EVADIE (anexos 4 y 5).

A continuación, se describen los 11 **EVADIE** agrupados en el nivel 1 y los niveles de certeza para cada uno de ellos:

### 1. Anafilaxis:

Es una reacción de hipersensibilidad aguda con la implicación de varios órganos-sistemas que puede presentar como, o progresar rápidamente a, una reacción grave y peligrosa para la vida. Puede ocurrir después de la exposición a alérgenos de una variedad de fuentes, lo cual incluye alimentos, alérgenos aéreos, veneno de insectos, medicamentos e inmunizaciones. La anafilaxia se desencadena por la unión de alérgenos a la inmunoglobulina específica E (IgE).

En la definición de casos de Brighton Collaboration (véase el cuadro 12), hay tres niveles de certeza diagnóstica.<sup>7,8</sup>

Para todos los niveles de certeza diagnóstica es necesario:

- 1.1. Inicio repentino.
- 1.2. Progreso rápido de los síntomas.
- 1.3. Envolvemento de >2 sistemas de órganos.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- ≥1 criterio dermatológico mayor **Y**
- ≥1 criterio cardiovascular mayor **O**
- ≥1 criterios respiratorios mayores



<sup>6</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>7</sup> *Ibidem*.

<sup>8</sup> Rüggeberg J, Gold M, Bayas J, Blum M, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2007;25(31):5675-5684. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.064>.



Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- $\geq 1$  criterio dermatológico mayor **Y**
- $\geq 1$  criterio cardiovascular menor **O**
- 1 criterio respiratorio menor **O**
- $\geq 1$  criterio cardiovascular mayor **Y**
- $\geq 1$  criterio respiratorio mayor **O**
- $\geq 1$  criterio respiratorio mayor **Y**
- $\geq 1$  criterio menor de un sistema diferente **O**
- $\geq 1$  criterio cardíaco mayor **Y**
- $\geq 1$  criterio menor de un sistema diferente

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- $\geq 1$  criterio respiratorio menor **Y**
- $\geq 1$  criterio menor de  $\geq 2$  sistemas diferentes

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** anafilaxia informada con evidencia insuficiente para cumplir cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica.

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de anafilaxia si no se pueden verificar los puntos 1.1., 1.2. y 1.3. (es decir, el inicio no es repentino, no progresó rápidamente y no hubo involucramiento de múltiples sistemas de órganos).



**Cuadro 12. Definición de caso de anafilaxia: criterios mayores y menores**

CRITERIOS MAYORES		
Dermatológicos	Cardiovasculares	Respiratorios
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Urticaria generalizada o eritema generalizado</li> <li>● Angioedema, localizado o generalizado. Angioedema hereditario excluido</li> <li>● Prurito generalizado con erupción cutánea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipotensión medida</li> <li>● Diagnóstico clínico de choque descompensado que involucre al menos tres de los siguientes signos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taquicardia</li> <li>○ Llenado capilar <math>\geq 3</math> segundos</li> <li>○ Volumen de pulso central reducido</li> <li>○ Nivel de conciencia disminuido o pérdida del estado de conciencia</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sibilancias bilaterales (broncoespasmo)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taquipnea</li> <li>○ Uso de músculos accesorios de la respiración (esternocleidomastoideos, intercostales, etc.)</li> <li>○ Cianosis</li> <li>○ Gemidos</li> <li>○ Tiraje intercostal</li> </ul> </li> <li>● Estridor</li> <li>● Edema de la vía aérea superior (labios, lengua, garganta, úvula y laringe)</li> <li>● Dificultad respiratoria aguda con al menos dos de los signos mencionados anteriormente</li> </ul>

CRITERIOS MENORES		
Dermatológicos	Cardiovasculares	Laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Urticaria en el sitio de inyección</li> <li>● Prurito ocular e inyección conjuntival</li> <li>● Prurito generalizado sin erupción cutánea               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sensación de picazón generalizada</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Circulación periférica reducida indicada por la combinación de al menos dos de los siguientes síntomas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taquicardia</li> <li>○ Llenado capilar &gt;3 segundos sin hipotensión</li> <li>○ Nivel de conciencia disminuido</li> </ul> </li> </ul>	Elevación de triptasa mastocitaria mayor al nivel superior normal
Respiratorios	Gastrointestinales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tos seca persistente</li> <li>● Voz ronca</li> <li>● Disnea sin sibilancias ni estridor</li> <li>● Sensación de oclusión de la garganta</li> <li>● Estornudos o rinorrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diarrea</li> <li>● Dolor abdominal</li> <li>● Nauseas</li> <li>● Emesis</li> </ul>	

## 2. Encefalitis:

En la definición del caso de Brighton Collaboration, hay tres niveles de certeza diagnóstica.<sup>a,9,10</sup>

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica**<sup>b</sup> es necesario considerar el siguiente criterio:

<sup>9</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>10</sup> Sejvar J, Kohl K, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Encephalitis, Myelitis, and Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM): Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2007;25(31):5771-5792. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.060>.

- Demostración de inflamación aguda del parénquima del sistema nervioso central (+/- meninges) por histopatología.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica**<sup>c,d</sup> es necesario considerar los siguientes criterios:

- Encefalopatía (por ejemplo, estado de conciencia disminuido o alterado, letargia o cambios en la personalidad que duran más de 24 horas) **Y**
- Uno o más de los siguientes síntomas:
  - Respuesta disminuida o ausente al entorno, definida como la respuesta a un sonido fuerte o a un estímulo doloroso.
  - Contacto visual disminuido o ausente.
  - Respuesta a estímulos externos incongruente o ausente.
  - Excitabilidad disminuida.
  - Convulsión asociada a pérdida de la conciencia.

## **0**

- Hallazgos focales o multifocales atribuibles al sistema nervioso central, que incluyan uno o más de los siguientes síntomas:
  - Signos focales corticales (lo cual incluye afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical, aunque no se limita a ellas).
  - Anomalías en los pares craneales<sup>e</sup> y defectos del campo visual.
  - Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, búsqueda y succión).
  - Debilidad motora (ya sea focal o difusa; más a menudo focal).
  - Anormalidades sensitivas (ya sea positivas o negativas; nivel sensorial).
  - Alteración de los reflejos miotendinosos profundos (hipo o hiperreflexia, asimetría).
  - Disfunción cerebelar, lo cual puede incluir ataxia, dismetría, nistagmus cerebelar.

**Y** (para que ambas posibilidades alcancen **el nivel 2**):

- Dos o más<sup>f</sup> de los siguientes indicadores de inflamación del sistema nervioso central:
  - Fiebre (temperatura >38 °C).
  - Pleocitosis en el LCR (>5 leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños >2 meses; >15 leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños <2 meses).
  - Hallazgos en el electroencefalograma acordes con encefalitis.<sup>g</sup>
  - Neuroimagen acorde con encefalitis.<sup>h</sup>

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica**<sup>c,d</sup> es necesario considerar los siguientes criterios:

Encefalopatía, por ejemplo, estado de conciencia disminuido o alterado, letargia o cambios en la personalidad que duran más de 24 horas) **Y**

- Uno o más de los siguientes:

- Respuesta disminuida o ausente al entorno, definida como la respuesta a un sonido fuerte o a un estímulo doloroso.
- Contacto visual disminuido o ausente.
- Respuesta a estímulos externos incongruente o ausente.
- Excitabilidad disminuida.
  - Convulsión asociada a pérdida de la conciencia.

## 0

- Hallazgos focales o multifocales atribuibles al sistema nervioso central, que incluyan uno o más de los siguientes síntomas:
  - Signos focales corticales (lo cual incluye afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical, aunque no se limita a ellas).
  - Anomalías en los pares craneales.<sup>e</sup>
  - Defectos del campo visual.
  - Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, búsqueda y succión).
  - Debilidad motora (ya sea focal o difusa; más a menudo focal).<sup>e</sup>
  - Anormalidades sensitivas (ya sea positivas o negativas; nivel sensorial).
  - Alteración de los reflejos miotendinosos profundos (hipo o hiperreflexia, asimetría).
  - Disfunción cerebelar, lo cual puede incluir ataxia, dismetría, nistagmus cerebelar **Y** (para que ambas posibilidades alcancen el nivel 3).
- Uno de los siguientes indicadores de inflamación del sistema nervioso central:
  - Fiebre (temperatura  $\geq 38$  °C).
  - Pleocitosis en el LCR ( $>5$  leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños de  $>2$  meses;  $>15$  leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños  $<2$  meses),
- Hallazgos en el electroencefalograma acordes con encefalitis.<sup>g</sup>
- Neuroimagen acorde con encefalitis.<sup>h</sup>

**Nivel 3a de certeza diagnóstica:**<sup>e</sup> información disponible insuficiente para distinguir entre encefalitis aguda o ADEM; incapacidad de clasificar el caso.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** evento informado de encefalitis o ADEM, con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso.

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de encefalitis.

## **Criterio de exclusión para los niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica:**<sup>a</sup> otro diagnóstico de enfermedad presente.

### **Notas:**

- <sup>a</sup> Si se cumple el nivel más bajo aplicable de certeza diagnóstica de la definición de una categoría definitiva (es decir, nivel 3, con exclusión del nivel 3A) y hay evidencia de que se cumplen los criterios del siguiente nivel más alto de certeza diagnóstica (nivel 2), el evento debe clasificarse en la categoría siguiente. Este enfoque debe continuar hasta que se pueda determinar el nivel más alto de certeza diagnóstica para un evento dado. Así, si un caso cumple con los criterios diagnósticos de ambas categorías (encefalitis y ADEM), pero alcanza un nivel más alto de certeza diagnóstica en una de ellas, el nivel más alto prevalece y el caso debe clasificarse de acuerdo con la categoría en la que se encuentra el nivel más alto de certeza diagnóstica alcanzado. El grupo de trabajo reconoce que, bajo este paradigma, es posible alcanzar un nivel más alto de certeza diagnóstica para ADEM con criterios menos estrictos que para encefalitis; por ejemplo, la certeza diagnóstica de nivel 1 para encefalitis demanda un diagnóstico histopatológico, mientras que el nivel 1 de ADEM no lo requiere. Sin embargo, en ausencia de un marcador biológico, el diagnóstico de ADEM se basa en los hallazgos de neuroimagen adecuados en el contexto clínico apropiado, y la combinación de neuroimagen y un patrón monofásico de enfermedad son lo más cercano a un estándar de oro que existe para esta entidad clínica. Por lo tanto, se puede obtener un mayor nivel de certeza diagnóstica de ADEM que de encefalitis, en ausencia de otros datos biológicos. Cuando se cumple el nivel 1 de ADEM y el nivel 2 de encefalitis, o el nivel 2 de ADEM y el nivel 3 de encefalitis, se debería elegir ADEM como mejor categoría.
- <sup>b</sup> El grupo de trabajo de encefalitis/ADEM reconoce que, en la mayoría de los casos, el examen histopatológico del tejido no será factible como método de diagnóstico; esto puede ocurrir particularmente en los países en desarrollo. Sin embargo, la demostración histopatológica de inflamación cerebral sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de encefalitis y, como tal, el grupo ha determinado que debe ser el nivel 1 para la determinación de encefalitis.
- <sup>c</sup> Los niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica han sido especialmente diseñados para adultos y niños de 2 años o mayores. Para los niños menores de 2 años (y, en particular, los menores de 6 meses), el sistema nervioso y, por lo tanto, el examen neurológico está en constante cambio (por ejemplo, lo que es normal en un niño de 28 días necesariamente lo es en un niño de 2 meses). La evaluación de la encefalopatía y los déficits neurológicos en lactantes y niños pequeños deberá realizarse de forma adecuada a la edad y el nivel de desarrollo del niño.
- <sup>d</sup> Los niveles 2 o 3 de encefalitis se cumplen si se satisfacen los criterios (a + b + d) o (c + d) de los niveles respectivos y no se dan los criterios de exclusión.
- <sup>e</sup> Téngase en cuenta que solo los criterios 2 y 5 pueden ser aplicables en todos los grupos de edad; otros criterios para signos neurológicos focales o multifocales pueden depender de la edad y no serán aplicables a todos los grupos etarios.
- <sup>f</sup> Téngase en cuenta que el nivel 2 de certeza diagnóstica requiere que se cumplan al menos dos de los criterios enumerados para la inflamación, mientras que el nivel 3 requiere solo un criterio. Por consiguiente, se debe reconocer que, en algunos casos de encefalitis, no estarán presentes todos los criterios enumerados o que dichos datos no estarán disponibles. Aun así, debería corresponder un diagnóstico clínico de encefalitis, pero tendrá menos certeza diagnóstica que si hubiera criterios suficientes.
- <sup>g</sup> Los hallazgos en electroencefalograma compatibles con encefalitis incluyen enlentecimiento difuso o multifocal no específico (no fisiológico), descargas periódicas u otras anormalidades, aunque no se limitan a ello.
- <sup>h</sup> Los hallazgos en neuroimagen acordes con encefalitis incluyen (aunque sin limitarse a ello): tomografía computarizada craneal en la que se muestren áreas de hipodensidad, imágenes contrastadas con aumento del parénquima o de meninges que indica inflamación; resonancia magnética cerebral o de la columna vertebral con áreas difusas o multifocales de señal hiperintensa en las secuencias T2, en recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR), que sugieran inflamación o desmielinización.

En ciertas situaciones, la información disponible será insuficiente para hacer una distinción definitiva entre encefalitis aguda y ADEM; en tales casos, se debe usar el nivel de certeza diagnóstica 3a, y se deben hacer todos los intentos para obtener información adicional que permita una mayor categorización del caso.

### **3. Mielitis:**<sup>11</sup>

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Demostración de inflamación aguda de la médula espinal (+/- meninges) por histopatología.

<sup>11</sup> Véanse las notas 2, 3 y 10.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Mielopatía (desarrollo de disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a la médula espinal a nivel de motoneurona superior o inferior, nivel sensorial, disfunción intestinal o vesical, disfunción eréctil) **Y**
- Dos o más de los siguientes signos sugestivos de inflamación de la médula espinal:
  - Fiebre (temperatura >38 °C).
  - Pleocitosis del LCR (>5 leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños >2 meses; >15 leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños <2 meses).
  - Hallazgos en neuroimagen que demuestren inflamación (+/- meninges) o desmielinización de la médula espinal.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Mielopatía (desarrollo de disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a la médula espinal a nivel de motoneurona superior o inferior, nivel sensorial, disfunción intestinal o vesical, disfunción eréctil) **Y**
- Uno de los siguientes signos sugestivos de inflamación de la médula espinal:
  - Fiebre (temperatura >38 °C).
  - Pleocitosis del LCR (>5 leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños >2 meses; >15 leucocitos/mm<sup>3</sup> en niños <2 meses).
  - Hallazgos en neuroimagen que demuestren inflamación aguda (+/- meninges) **O** desmielinización de la médula espinal.

**Nota:**

- <sup>a</sup> Téngase en cuenta que el nivel 2 de certeza diagnóstica requiere al menos dos de los criterios sugestivos de inflamación, mientras que el nivel 3 requiere solo un criterio. Debe tomarse en cuenta que en algunos casos de mielitis no estarán presentes todos los criterios enumerados o que dichos datos no estarán disponibles. Aun así, debería corresponder un diagnóstico clínico de encefalitis, pero será de menor certeza diagnóstica que si hubiera criterios suficientes.

**Criterio de exclusión para los niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica:** otros diagnósticos de enfermedades.

Los casos que cumplan todos los criterios tanto para encefalitis como para mielitis en cualquier categoría se clasificarían como encefalomielitis.

#### **4. Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM):<sup>12</sup>**

Es una enfermedad desmielinizante aguda, con predominio en la infancia y en adultos jóvenes. En la mayoría de los casos aparece tras una infección viral o bacteriana o una vacunación previa. Los síntomas de presentación clínica son muy variables e inespecíficos, e incluyen déficits focales, neuritis óptica, convulsiones, afección medular y alteración variable de la conciencia o el estado mental. La confirmación en un plazo de seis meses de la involución de las lesiones, así como la ausencia de nuevas lesiones, apoya finalmente el diagnóstico de ADEM.

<sup>12</sup> *Ibidem.*

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:<sup>a</sup>

- Demostración de áreas difusas o multifocales de desmielinización por histopatología **O**
- Hallazgos focales o multifocales con respecto al sistema nervioso central, que incluyan uno o más de los siguientes síntomas:
  - Encefalopatía (consúltese la definición de caso de encefalitis para la especificación de encefalopatía).
  - Signos focales corticales (lo cual incluye afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical, aunque no se limita a ellas).
  - Anormalidades en los pares craneales.
  - Defectos del campo visual.
  - Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, búsqueda y succión).
  - Debilidad motora (ya sea focal o difusa; más a menudo focal).
  - Anormalidades sensitivas (ya sea positivas o negativas; nivel sensorial).
  - Alteración de los reflejos miotendinosos profundos (hipo o hiperreflexia, asimetría).
  - Disfunción cerebelar, lo cual incluye ataxia, dismetría, nistagmus cerebelar **Y**
- Hallazgos en resonancia magnética de lesiones difusas o multifocales de la materia blanca en las secuencias en T2, imagen potenciada en difusión (DWI), recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) (± realce de gadolinio en secuencias T1) **Y**
- Patrón monofásico de enfermedad (ausencia de recaídas dentro de un intervalo mínimo de tres meses luego del punto más alto de intensidad de síntomas).<sup>b, c, d</sup>

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:<sup>e, f</sup>

- Hallazgos focales o multifocales con respecto al sistema nervioso central, que incluyan uno o más de los siguientes síntomas:
  - Encefalopatía (consúltese la definición de caso de encefalitis para la especificación de encefalopatía).
  - Signos focales corticales (lo cual incluye afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical, aunque no se limita a ellas).
  - Anormalidades en los pares craneales.
  - Defectos del campo visual.
  - Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, búsqueda y succión).
  - Debilidad motora (ya sea focal o difusa; más a menudo focal).



- Anormalidades sensitivas (ya sea positivas o negativas; nivel sensorial).
- Alteración de los reflejos miotendinosos profundos (hipo o hiperreflexia, asimetría).
- Disfunción cerebelar, lo cual incluye ataxia, dismetría, nistagmus cerebelar **Y**
- Hallazgos en resonancia magnética de lesiones difusas o multifocales de la materia blanca en las secuencias en T2, imagen potenciada en difusión (DWI), recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) (± realce de gadolinio en secuencias T1) **Y**
- Seguimiento insuficiente para documentar la ausencia de recaídas dentro de un intervalo mínimo de tres meses luego del punto más alto de intensidad de síntomas.<sup>b, c, d</sup>

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Hallazgos focales o multifocales con respecto al sistema nervioso central, que incluyan uno o más de los siguientes síntomas:
  - Encefalopatía (consúltase la definición de caso de encefalitis para la especificación de encefalopatía).
  - Signos focales corticales (incluidos, pero no limitados a: afasia, alexia, agrafia, ceguera cortical).
  - Anormalidades en los pares craneales.
  - Defectos del campo visual.
  - Presencia de reflejos primitivos (signo de Babinski, reflejo glabellar, búsqueda y succión).
  - Debilidad motora (ya sea focal o difusa; más a menudo focal).
  - Anormalidades sensitivas (ya sea positivas o negativas; nivel sensorial).
  - Alteración en los reflejos miotendinosos profundos (hipo o hiperreflexia, asimetría).
  - Disfunción cerebelar, lo cual incluye ataxia, dismetría, nistagmus cerebelar.

**Nivel 3a de certeza diagnóstica:**<sup>f</sup> no se dispone de información suficiente para distinguir un caso entre encefalitis aguda o ADEM en el nivel 3; el caso no puede clasificarse definitivamente.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica (ADEM):** evento informado de ADEM, con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso.<sup>g, h</sup>

**Nivel 5 de certeza diagnóstica (ADEM):** no es un caso de encefalitis/ADEM.<sup>i</sup>

**Criterios de exclusión para todos los niveles de certeza diagnóstica:**

- Presencia de una clara alternativa de etiología aguda infecciosa u otro diagnóstico de enfermedad.

- Recurrencia o recaída de la enfermedad en cualquier momento después de un período de tres meses de mejoría clínica desde el nadir sintomático **0**
- Si se conocen, los hallazgos de la resonancia magnética o los datos histopatológicos son incompatibles con el diagnóstico de ADEM.

**Notas:**

- <sup>a</sup> El nivel 1 de ADEM se cumple si se satisfacen el primer criterio (demostración de áreas difusas o multifocales de desmielinización por histopatología) o los tres siguientes (hallazgos focales o multifocales en el sistema nervioso central; hallazgos en resonancia magnética de lesiones difusas o multifocales; patrón monofásico de la enfermedad) y no se da ningún criterio de exclusión.
- <sup>b</sup> La ausencia de recurrencia se cumplirá solo mediante una evaluación de seguimiento a largo plazo. La falta de recurrencia de los síntomas neurológicos dentro de un período de tres meses del primer episodio se consideraría sugestiva de una enfermedad monofásica. Sin embargo, es probable que un cierto porcentaje de casos se clasifique más adelante como esclerosis múltiple. La certeza diagnóstica aumenta en correlación directa con la duración del seguimiento con ausencia de recurrencia de la enfermedad.
- <sup>c</sup> El nadir sintomático se define en el punto en el que se siente que los síntomas clínicos están en su peor momento clínico; este nadir deberá ser definido e identificado por el profesional de la salud caso por caso. Debe documentarse el intervalo entre el inicio de la enfermedad y el nadir sintomático.
- <sup>d</sup> La ausencia de recurrencia y la naturaleza monofásica de la ADEM son útiles como características distintivas para diferenciar la ADEM de la esclerosis múltiple. Sin embargo, algunas autoridades reconocen una ADEM recurrente, que puede representar una entidad fisiopatológica separada de la esclerosis múltiple. De todas formas, el grupo de trabajo decidió que la recurrencia de la enfermedad después de un intervalo de tres meses sería más probablemente representativa de la esclerosis múltiple; así, para los fines operativos de esta definición, dicha recurrencia se consideraría operativamente esclerosis múltiple y, por lo tanto, no un caso de ADEM. Además, el desarrollo de una enfermedad desmielinizante aguda en una persona con antecedentes conocidos de esclerosis múltiple puede ser difícil de clasificar como ADEM o como una exacerbación de la esclerosis múltiple; no obstante, la mayoría de las autoridades probablemente clasificarían tal evento como una exacerbación de la esclerosis múltiple, entendiendo que tal diferenciación puede ser imperfecta e incierta.
- <sup>e</sup> Los niveles 2 y 3 de certeza diagnóstica han sido especialmente diseñados para adultos y niños de 2 años o mayores. Para los niños menores de 2 años (y, en particular, los menores de 6 meses), el sistema nervioso y, por lo tanto, el examen neurológico están en constante cambio (por ejemplo, lo que es normal en un niño de 28 días no necesariamente lo es en un niño de 2 meses). La evaluación de la encefalopatía y los déficits neurológicos en lactantes y niños pequeños deberá realizarse de forma adecuada a la edad y el nivel de desarrollo del niño.
- <sup>f</sup> El nivel 2 de certeza diagnóstica de ADEM se cumple si se satisfacen los criterios (hallazgos focales o multifocales en el sistema nervioso central; hallazgos en resonancia magnética de lesiones difusas o multifocales; seguimiento insuficiente para detectar recaídas) y no se dan los criterios de exclusión. Téngase en cuenta que solo los criterios 2 y 5 pueden ser aplicables en todos los grupos de edad; otros criterios para signos neurológicos focales o multifocales pueden depender de la edad y no serán aplicables a todos los grupos etarios.
- <sup>g</sup> En ciertas situaciones, la información disponible será insuficiente para hacer una distinción definitiva entre encefalitis aguda y ADEM; en tales casos, se debe usar el nivel de certeza diagnóstica 3a y se deben hacer todos los intentos para obtener información adicional que permita una mayor categorización del caso.
- <sup>h</sup> Si la evidencia disponible para un evento es insuficiente para permitir la clasificación en cualquier nivel de certeza diagnóstica (por ejemplo, debido a la falta de información), dicho evento debe clasificarse como "encefalitis notificada/ADEM con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso". Deben anotarse las pruebas que faltan.
- <sup>i</sup> Un evento no cumple con la definición de caso si la investigación revela un resultado negativo de un criterio necesario o si se da un criterio de exclusión. Tal evento debe ser rechazado y clasificado como "no es un caso de encefalitis/ADEM".



## 5. Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV).<sup>13,14</sup>

Según Brighton Collaboration, se trata de manifestaciones clínicas modificadas o agravadas que se producen después de la infección por el patógeno salvaje en un individuo que ha recibido una vacuna contra el mismo patógeno para prevenir la infección.

**Nivel 1 de certeza diagnóstica** (caso definitivo): **no puede determinarse con el conocimiento actual** de los mecanismos de patogénesis de esta enfermedad.

**Nivel 2 de certeza diagnóstica** (caso probable): la determinación se basa en una infección confirmada, con estados serológicos previos, criterios clínicos y epidemiológicos conocidos (2a, mayor nivel de certeza) o no conocidos previamente (2b, menor certeza) e histopatología disponible.

Para el **nivel 2a de certeza diagnóstica**:

Un caso probable de EPAV se define por la aparición de la enfermedad en un individuo vacunado, previamente seronegativo, con:

- Infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna **Y**
- Hallazgos clínicos de enfermedad que involucra uno o más sistemas orgánicos (un caso de enfermedad respiratoria potenciada asociada a la vacuna [ERPAV] si el pulmón es el órgano principalmente afectado) **Y**
- Enfermedad grave evaluada por un índice o una puntuación de gravedad clínica (sistémica en EPAV o específica para los pulmones en ERPAV) **Y**
- Aumento de la frecuencia de desenlaces graves (incluida la enfermedad grave, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con una población no vacunada (grupo de control o tasas basales) **Y**
- Evidencia inmunopatológica en órganos diana involucrados, por histopatología cuando esté disponible, con inclusión de cualquiera de los siguientes resultados:
  - Eosinófilos tisulares presentes o elevados en el tejido.
  - Citoquinas Th2 proinflamatorias elevadas en el tejido (IL4, IL5, IL10, IL13).
  - Depósito de C4d en el tejido (evidencia de activación del complemento a través de depósito de complejo inmune).
  - Análisis de C1q de complejos inmunes en fluidos.
  - Bajos niveles de C3 como evidencia de consumo de complemento.

**Y**

- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

<sup>13</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>14</sup> Munoz FM, Cramer J, Dekker C, Dudley M, Graham B, Gurwith M, et al. Vaccine-Associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2021;39(22):3053-3066. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901381/>.

Para el **nivel 2b de certeza diagnóstica:**

Un caso probable de EPAV se define por la aparición de la enfermedad en un individuo vacunado sin antecedentes de infección y estado serológico desconocido, con:

- Infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna **Y**
- Hallazgos clínicos de enfermedad que involucra uno o más sistemas orgánicos (un caso de ERPAV si el pulmón es el órgano principalmente afectado) **Y**
- Enfermedad grave evaluada por un índice o una puntuación de gravedad clínica (sistémica en EPAV o específica para los pulmones en ERPAV) **Y**
- Aumento de la frecuencia de desenlaces graves (incluida la enfermedad grave, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con una población no vacunada (grupo de control o tasas basales) **Y**
- Evidencia inmunopatológica en órganos diana involucrados, por histopatología cuando esté disponible, con inclusión de cualquiera de los siguientes resultados:
  - Eosinófilos tisulares presentes o elevados en el tejido.
  - Citoquinas Th2 proinflamatorias elevadas en el tejido (IL4, IL5, IL10, IL13).
  - Depósito de C4d en el tejido (evidencia de activación del complemento a través de depósito de complejo inmune).
  - Análisis de C1q de complejos inmunes en fluidos.
  - Bajos niveles de C3 como evidencia de consumo de complemento.

**Y**

- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

**Nivel 3 de certeza diagnóstica** (caso posible): la determinación se basa en una infección confirmada o sospechada, estado serológico conocido (3a, mayor nivel de certeza) o desconocido (3b, menor nivel de certeza), criterios clínicos y epidemiológicos, pero sin hallazgos histopatológicos.<sup>15</sup>

Para el **nivel 3a de certeza diagnóstica:**

Un posible caso de EPAV se define por la aparición de la enfermedad en un individuo vacunado, previamente seronegativo, con:

- Infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna **Y**
- Hallazgos clínicos de enfermedad que involucra uno o más sistemas orgánicos (un caso de ERPAV si el pulmón es el órgano principalmente afectado) **Y**
- Enfermedad grave evaluada por un índice o una puntuación de gravedad clínica (sistémica en EPAV o específica para los pulmones en ERPAV) **Y**

<sup>15</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

- Aumento de la frecuencia de desenlaces graves (incluida la enfermedad grave, la hospitalización y la mortalidad) en comparación con una población no vacunada (grupo de control o tasas basales) **Y**
- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

Para el **nivel 3b de certeza diagnóstica**:

Un caso posible de EPAV se define por la aparición de la enfermedad en un individuo vacunado sin antecedentes de infección y estado serológico desconocido, con:

- Infección confirmada por laboratorio con el patógeno al que se dirige la vacuna **Y**
- Hallazgos clínicos de enfermedad que involucra uno o más sistemas orgánicos (un caso de ERPAV si el pulmón es el órgano principalmente afectado) **Y**
- Enfermedad grave evaluada por un índice o una puntuación de gravedad clínica (sistémica en EPAV o específica para los pulmones en ERPAV) **Y**
- Aumento de la frecuencia de desenlaces graves (incluida la enfermedad grave, la hospitalización **Y** la mortalidad) en comparación con una población no vacunada (grupo de control o tasas basales) **Y**
- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

## 6. Miocarditis:<sup>16,17</sup>

Enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, diagnosticada por criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** (caso definitivo) es necesario considerar los siguientes criterios:

- Examen histopatológico del tejido miocárdico (autopsia o biopsia endomiocárdica) que muestre inflamación miocárdica **O**
- Presentar los biomarcadores miocárdicos elevados (al menos uno de los hallazgos que se mencionan a continuación): troponina T, troponina I **Y**
- Estudio de imagen anormal:
  - Estudio de resonancia magnética cardíaca anormal (al menos uno de los hallazgos que se detallan a continuación): edema en el estudio ponderado T2, típicamente irregular en la naturaleza; mejora tardía del gadolinio en el estudio ponderado T1 con un aumento del cociente entre el miocardio y el músculo esquelético, que normalmente implica al menos una distribución regional no isquémica con recuperación (lesión de miocitos) **O**

<sup>16</sup> *Ibidem.*

<sup>17</sup> Sexson Tejtel SK, Munoz FM, Al-Ammouri I, Savorgnan F, Guggilla RK, Khuri-Bulos N, et al. Myocarditis and Pericarditis: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. Decatur, GA: The Task Force for Global Health; Disponible en: [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/Myocarditis-and-Pericarditis-manuscript\\_validated.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/Myocarditis-and-Pericarditis-manuscript_validated.pdf).

- Ecocardiograma anormal (al menos uno de los hallazgos que se presentan a continuación): nuevas anomalías de la función ventricular izquierda o derecha focales o difusas (por ejemplo, disminución de la fracción de eyección); anomalías segmentarias del movimiento de la pared; depresión o anormalidad de la función sistólica o diastólica global; dilatación ventricular; cambio en la espesura de la pared; trombos intracavitarios.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** (caso probable) es necesario considerar los siguientes criterios:

- Síntomas clínicos:
  - Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes hallazgos): dolor o presión aguda en el pecho, palpitaciones, disnea después del ejercicio o al 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 bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes hallazgos): irritabilidad, vómitos, mala alimentación, taquipnea, letargo **Y**
- Pruebas de apoyo al diagnóstico (biomarcadores, ecocardiograma, electrocardiograma):
  - Estudio de resonancia magnética cardíaca anormal (véase la definición de caso de nivel 1 de certeza) **O**
  - Biomarcadores miocárdicos elevados (al menos uno de los siguientes hallazgos): troponina T y troponina I, y banda miocárdica de creatina quinasa (CK) **O**
  - Anomalías del ecocardiograma (al menos uno de los siguientes hallazgos): nuevas anomalías de la función ventricular focales o difusas izquierdas o derechas (por ejemplo, disminución de la fracción de eyección), anomalías en el movimiento de la pared segmentaria, depresión o anormalidad de la función sistólica o diastólica global, dilatación ventricular, cambio en el grosor de la pared, trombos intracavitarios **O**
  - Anomalías del 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 en la conducción interventricular, ondas Q anormales, bajas tensiones), retrasos en la conducción nodal AV o defectos de conducción intraventricular (bloqueo AV [grado I-III], nuevo bloqueo de la rama), monitoreo electrocardiográfico ambulatorio continuo que detecta la frecuente ectopia auricular o ventricular **Y**
- No hay etiología alternativa para los síntomas.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** (caso posible) es necesario considerar los siguientes criterios:

- Síntomas clínicos (véase la definición de caso de nivel 2) **Y**
- Biomarcadores que apoyan la evidencia de inflamación (al menos uno de los siguientes hallazgos): PCR elevada, VSG elevada, dímero D elevado **O**
- Anomalías inespecíficas del electrocardiograma que son nuevas o se normalizan en la recuperación (al menos uno de los siguientes hallazgos): anomalías del segmento ST o de la onda T (elevación o inversión), contracciones auriculares prematuras (CAP), contracciones ventriculares prematuras (CVP) **Y**
- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

**El nivel 4** es un evento notificado de miocarditis con **evidencia insuficiente** para cumplir con el nivel 1, 2 o 3 de la definición del caso.

**El nivel 5** no es un caso de miocarditis.

## 7. Pericarditis:<sup>18</sup>

Es la inflamación del pericardio originada por causas diversas, como infección, neoplasias, proceso autoinmune, lesiones o drogas inducidas.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Examen histopatológico de pericardio (autopsia o biopsia) con evidencia de inflamación pericárdica **0**
- Exámenes anormales (al menos dos de tres):
  - Evidencia de derrame pericárdico o inflamación del tejido pericárdico por imágenes (ecocardiograma, resonancia magnética, resonancia magnética cardíaca, tomografía computarizada) **0**
  - Cambios en el electrocardiograma que son nuevos o que se resuelven durante la recuperación (todos los siguientes):
    - Elevación difusa del segmento ST cóncavo hacia arriba.
    - Depresión del segmento ST en aVR.
    - Pulso paradójico.
    - Depresión del PR en todas las derivaciones sin cambios recíprocos del segmento ST.

### **0**

- Al menos uno de los siguientes hallazgos en el examen físico:
  - Frote pericárdico.
  - Ruidos cardíacos hipofonéticos (niños).
  - Pulso paradójico.
  - Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:
- Síntomas clínicos (al menos uno de los siguientes):
  - Dolor o presión en el pecho.
  - Palpitaciones.
  - Disnea de esfuerzo, en reposo o de decúbito.
  - Diaforesis.
  - Muerte súbita.

<sup>18</sup> Véanse las notas al pie 2, 3 y 17.

## O

- En bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes):
  - Irritabilidad.
  - Vómitos.
  - Baja aceptación de alimentos.
  - Transpiración.

## Y

- Al menos uno de los siguientes hallazgos en el examen físico:
  - Frote pericárdico.
  - Pulso paradójico.

## O

- Evidencia de derrame pericárdico o inflamación del tejido pericárdico por imágenes (ecocardiograma, resonancia magnética, resonancia magnética cardíaca, tomografía computadorizada).

## O

- Cambios en el electrocardiograma que son nuevos o se resuelven durante la recuperación (al menos uno de los siguientes):
  - Elevación difusa del segmento ST.
  - Depresión del segmento ST en aVR.
  - Depresión del PR en todas las derivaciones sin cambios recíprocos del ST.

## Y

- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Síntomas cardíacos (al menos uno de los siguientes):
  - Dolor o presión en el pecho.
  - Palpitaciones.
  - Disnea de esfuerzo, en reposo o de decúbito.

## Y

- Síntomas inespecíficos (al menos uno de los siguientes):
  - Tos.
  - Debilidad.
  - Síntomas gastrointestinales: vómitos, náuseas, diarrea.
  - Dolor de hombro o dolor de espalda.
  - Cianosis.





- Escalofríos.
- Nivel alterado de conciencia.
- Edema.
- Fatiga.

## O

- En bebés y niños pequeños (al menos dos de los siguientes):
  - Irritabilidad.
  - Vómitos.
  - Baja aceptación de alimentos.
  - Dolor de espalda.
  - Taquipnea.
  - Letargo.

## Y

- Pruebas anormales que respaldan el diagnóstico:
- Radiografía de tórax con evidencia de aumento del área cardíaca **O**
- Cambios inespecíficos en el electrocardiograma que son nuevos o que se resuelven durante la recuperación.

## Y

- No hay diagnóstico alternativo para los síntomas.

## 8. Síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos:<sup>19,20</sup>

Según los criterios de la definición de Berlín mencionados por Brighton Collaboration, el SDRA consiste en síntomas respiratorios nuevos o que empeoran en el plazo de una semana después de un evento clínico incitante. La radiografía de tórax o la tomografía computarizada muestra infiltrados bilaterales que no pueden explicarse completamente por derrames, colapso pulmonar o lobar, o nódulos pulmonares; origen del edema: insuficiencia respiratoria que no puede explicarse completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente. El déficit en la oxigenación determina la gravedad del SDRA, de acuerdo con los siguientes parámetros:

- SDRA leve:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >200$  mmHg y  $\leq 300$  mmHg (con PEEP o CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O).
- SDRA moderado:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >100$  mmHg y  $\leq 200$  mmHg (con PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O).
- SDRA grave:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg (con PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O).

La definición del SDRA de Berlín tiene un uso generalizado a nivel mundial, y ha sido recomendada para su utilización por la OMS y numerosas sociedades profesionales.<sup>21</sup>

<sup>19</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>20</sup> Serazin N, Edem B, Williams S, Ortiz J, Kawade A, Kumar Das M, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) as an Adverse Event Following Immunization: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2021;39(22):3028-3036. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.053>.

<sup>21</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** (SDRA confirmado) se deben cumplir con **todos** los criterios siguientes:

- Hipoxemia:
  - Relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg.
- Requerimiento de ventilación con presión positiva:
  - PEEP/CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O.
- Imágenes del tórax con opacidades torácicas bilaterales no explicadas por otro proceso.
- Origen del edema: no relacionado con sobrecarga de líquidos o edema cardiogénico.
- Tiempo de inicio: dentro de una semana del cuadro clínico conocido.<sup>a</sup>

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** (SDRA probable) es necesario considerar los siguientes criterios:

- Cumplir con la definición de Berlín, excluido el requisito de ventilación con presión positiva (VPP) **Y**
- Si la  $\text{PaO}_2$  no está disponible, puede clasificarse como de nivel 2a a partir de los criterios S/Fb **O**
- Si la radiografía o la tomografía de tórax no están disponibles, entonces puede clasificarse como de nivel 2b con la ecografía de tórax.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** (sospecha de SDRA) es necesario considerar los siguientes criterios:

- Sospecha clínica fuerte, pero la radiografía, la tomografía computarizada o la ecografía de tórax no están disponibles para cumplir con la definición de Berlín.
- Diagnóstico basado en el examen y la evaluación clínica.

**Nivel 4:** sospecha clínica de SDRA, pero los datos son insuficientes para clasificar el caso en los niveles 1-3.

**Nivel 5:** no es un caso de SDRA; pacientes que no cumplen con los criterios anteriores para SDRA, pero pueden tener hipoxemia o hallazgos de imágenes de tórax debido a otro proceso patológico.

**Notas:**

- <sup>a</sup> Los criterios de tiempo para el SDRA pueden variar después de la vacunación.
- <sup>b</sup> Relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ : presión arterial de oxígeno en relación con la fracción inspirada de oxígeno en el respirador; relación S/F: saturación por oxímetro de pulso en relación con  $\text{FiO}_2$ ; PEEP: presión positiva espiratoria final; CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias.

## 9. Síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños:<sup>22,23</sup>

Se utiliza la definición del Consenso de la Conferencia sobre Lesión Pulmonar Aguda en Pediatría (PALICC).

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica**, debe cumplir con **todos** los criterios siguientes:

- Hipoxemia:
  - $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  o  $SaO_2/FiO_2 \leq 264$  para pacientes no intubados.
  - IO  $\geq 4$  o ISO  $\geq 5$  para pacientes intubados.
- Requerimiento de presión positiva:
  - PEEP/CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O.
- Imágenes: hallazgos en tórax de infiltrados nuevos compatibles con enfermedad aguda del parénquima pulmonar.
- Origen del edema: infiltrado nuevo no relacionado con sobrecarga de líquidos o edema cardiogénico.
- Tiempo de inicio: dentro de 1 semana del cuadro clínico conocido.<sup>a</sup>

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Cumplir con la definición del PALICC, excluido el requisito de ventilación con presión positiva (VPP) **Y**
- Si la  $PaO_2$  no está disponible, puede clasificarse como de nivel 2a sobre la base de los criterios S/Fb **O**
- Si la radiografía o la tomografía computarizada de tórax no están disponibles, entonces puede clasificarse como de nivel 2b con la ecografía de tórax.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Sospecha clínica fuerte, aunque la radiografía, la tomografía computarizada o la ecografía de tórax no están disponibles para cumplir con la definición del PALICC.
- Diagnóstico basado en el examen y en la evaluación clínica.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** sospecha clínica de SDRA; sospecha clínica del evento, pero los datos son insuficientes para clasificar el caso en los niveles 1-3.

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de SDRA; pacientes que no cumplen con los criterios anteriores para SDRA, pero pueden tener hipoxemia o hallazgos en imágenes de tórax debido a otro proceso patológico.

<sup>22</sup> *Ibidem.*

<sup>23</sup> The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428-439. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253180/pdf/nihms840146.pdf>.

### Notas:

- <sup>a</sup> Los criterios de tiempo para el SDRA pueden variar después de la vacunación.
- <sup>b</sup> Gravedad definida por  $SaO_2/FiO_2$  para pediatría: leve  $\leq 264$  pero  $>221$ ; moderada  $\leq 221$ , pero  $>150$ ; grave si  $S/F \leq 150$ .

Relación  $PaO_2/FiO_2$ : presión arterial de oxígeno en relación con la fracción inspirada de oxígeno en el respirador; relación S/F: saturación por oxímetro de pulso en relación con  $FiO_2$ ; PEEP: presión positiva espiratoria final; CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; IO: índice de oxigenación ( $(FiO_2 \times \text{presión media de las vías respiratorias} \times 100)/PaO_2$ ); ISO = índice de saturación de oxígeno =  $(FiO_2 \times \text{presión media de las vías respiratorias} \times 100)/SpO_2$ .

Se considera que el SDRA es leve si  $4 \leq IO < 8$  o  $5 \leq ISO < 7,5$ ; moderado si  $8 \leq IO < 16$  o  $7,5 \leq ISO < 12,3$ ; grave si  $IO \geq 16$  o  $ISO \geq 12,3$ .

## 10. Síndrome de Guillain-Barré.<sup>24,25</sup>

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Debilidad flácida **Y** bilateral de las extremidades **Y**
- Atenuación o ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades con debilidad **Y**
- Patrón de enfermedad monofásica **Y** con un intervalo entre el inicio y la intensidad máxima de la debilidad de 12 horas a 28 días **Y** con subsecuente meseta clínica **Y**
- Hallazgos electrofisiológicos acordes con síndrome de Guillain-Barré **Y**
- Disociación citoalbuminológica (elevación de proteínas en LCR por encima del nivel normal **Y** conteo de leucocitos  $<50$  células/uL) **Y**
- Ausencia de otro diagnóstico identificable para debilidad.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Debilidad flácida **Y** bilateral de las extremidades **Y**
- Atenuación o ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades con debilidad **Y**
- Patrón de enfermedad monofásica **Y** con un intervalo entre el inicio y la intensidad máxima de la debilidad de 12 horas a 28 días **Y** con subsecuente meseta clínica **Y**
- Conteo en LCR de leucocitos  $<50$  células/uL (con o sin elevación de proteínas en LCR) **O**
- Si no se toma muestra de LCR o los resultados no están disponibles, estudios electrofisiológicos acordes con síndrome de Guillain-Barré **Y**
- Ausencia de otro diagnóstico identificable para debilidad.

<sup>24</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>25</sup> 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. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.003>.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Debilidad flácida **Y** bilateral de las extremidades **Y**
- Atenuación o ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades con debilidad **Y**
- Patrón de enfermedad monofásica **Y** con un intervalo entre el inicio y la intensidad máxima de la debilidad de 12 horas a 28 días **Y** con subsecuente meseta clínica **Y**
- Ausencia de otro diagnóstico identificable para debilidad.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** caso notificado de síndrome de Guillain-Barré sin diagnóstico alternativo, pero sin documentación suficiente para cumplir criterios mínimos de definición de caso.<sup>a</sup>

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de síndrome de Guillain-Barré.

**Nota:**

- <sup>a</sup> Si la evidencia disponible para un evento es insuficiente porque falta información, debe clasificarse como "síndrome de Guillain-Barré informado con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso".

## 11. Síndrome inflamatorio multisistémico en adultos y niños:<sup>26,27</sup>

El síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (MIS-A) o niños (MIS-C) parece ser una complicación rara de la COVID-19. Los síntomas surgen de una a seis semanas después de la infección con COVID-19 en el caso del MIS-C y hasta 12 semanas después en el caso de MIS-A, y pueden superponerse con una presentación respiratoria aguda de la COVID-19.

En el caso del MIS-C puede haber síntomas comunes a la enfermedad de Kawasaki, dolencia febril infantil que implica la inflamación de los vasos sanguíneos y que puede resultar en aneurismas de las arterias coronarias. Además, los niños pueden presentar evidencia de insuficiencia multiorgánica. Sin embargo, la principal diferencia entre la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C es que la enfermedad de Kawasaki clásica suele afectar a niños pequeños menores de 5 años, mientras que el MIS-C afecta principalmente a niños mayores y adolescentes. Los niños con MIS-C tienen una mediana de edad de 8,5 años, mientras que en la enfermedad de Kawasaki dicha mediana de edad asciende a 3 años.

En los niños con MIS-C suelen predominar los síntomas gastrointestinales, mientras que estos son menos prominentes en la enfermedad de Kawasaki clásica. Esto también se aplica a la disfunción miocárdica y el choque, que ocurre más comúnmente en el MIS-C que en la enfermedad de Kawasaki clásica. La frecuencia de los pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentan choque es baja, de alrededor de 5%, en comparación con la elevada frecuencia del choque, en el MIS-C, sumada a la necesidad de soporte respiratorio y al uso de medicamentos vasoactivos/vasopresores, en cuyo caso más de 80% de los pacientes requiere cuidados intensivos. En aquellas oportunidades en que los niños presenten un solo un día de fiebre, lo cual coincide con la definición de caso para

<sup>26</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>27</sup> Vogel T, Top K, Karatzios C, Hilmer D, Tapia L, Mocerri P, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults (MIS-C/A): Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2021;39(22):3037-3049. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>.

MIS-C, es posible que nunca se cumplan los criterios para la enfermedad de Kawasaki, que requiere cinco días de temperatura. Formas incompletas de la enfermedad de Kawasaki, entre las cuales se incluyen los criterios menores de laboratorio, complican aún más la situación diagnóstica, pero la creciente evidencia sugiere que el MIS-C presenta diferencias en las alteraciones de laboratorio, lo cual incluye la proteína C reactiva más elevada y otros marcadores de inflamaciones (ferritina y dímero D), más anemia, linfopenia y trombocitopenia. Los pacientes con la enfermedad de Kawasaki convencional suelen tener edema miocárdico sin isquemia y necrosis de cardiomiocitos. Por lo tanto, los niveles de troponina en la enfermedad de Kawasaki no son muy elevados. Al contrario, la afectación cardíaca de MIS-C conduce con frecuencia a troponina elevada y a una elevación de la proteína natriurética cerebral (BNP) o N-terminal de tipo pro-BNP (NT-proBNP), con altas frecuencias de disfunción cardíaca. Los casos de MIS-C pueden incluir dilatación de la arteria coronaria, una marca distintiva de la enfermedad de Kawasaki, pero esto parece observarse en una minoría de casos.<sup>28</sup>

Es fundamental distinguir este síndrome de diagnósticos alternativos, ya que el manejo puede variar significativamente. Una historia clínica completa, más la exploración física y la investigación de laboratorio, acompañados de una alta sospecha clínica basada en el historial de exposición, puede proporcionar un grado de certeza clínica.

Una amplia gama de síndromes infecciosos e inflamatorios y reacciones alérgicas se deben considerar como etiologías alternativas. El MIS-A y el MIS-C comparten características con síndromes mucocutáneos, particularmente con el síndrome de choque tóxico (TSS) estafilocócico y estreptocócico. La fiebre y el choque son características predominantes de ambos síndromes. Tanto el TSS estafilocócico como el estreptocócico pueden presentarse con erupción cutánea y la conjuntivitis es más común. En cambio, los síntomas abdominales son características preponderantes del MIS-C y del MIS-A, mientras que la diarrea prodrómica profusa seguida de hipotensión es una presentación común en el TSS estafilocócico, aunque menos probable en estreptocócico. La disfunción cardíaca es una marca distintiva de MIS-C y del MIS-A, pero no del TSS.

Según la definición de caso de Brighton Collaboration, para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** del MIS-C y el MIS-A es necesario considerar los siguientes criterios:

- Edad <21 años (MIS-C, aunque para la OMS la edad es de 0-19 años) **O** >21 años (MIS-A, aunque para OMS es de >20 años) **Y** fiebre por tres días consecutivos **Y**
- Dos o más características clínicas<sup>a</sup> **Y**
- Evidencia de laboratorio que indique inflamación<sup>b</sup> **Y**
- Dos o más medidas de la actividad de la enfermedad<sup>c</sup> **E**
- Infección por COVID-19 confirmada por laboratorio **O**
- Antecedentes personales de COVID-19 confirmados en 12 semanas **O**
- Contacto cercano con casos conocidos de COVID-19 en un plazo de 12 semanas **O**
- Vacunación contra la COVID-19.

El **nivel 2 de certeza diagnóstica**, según Brighton Collaboration, se divide en 2a y 2b.

<sup>28</sup> Véanse las notas al pie 2 y 17

Para el **nivel 2a de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fiebre por tres días consecutivos **Y**
- Dos o más características clínicas<sup>a</sup> **Y**
- Evidencia de inflamación por laboratorio<sup>b</sup> **E**
- Infección por COVID-19 confirmada por laboratorio **O**
- Antecedentes personales de COVID-19 confirmados dentro de las 12 semanas previas **O**
- Contacto cercano con casos conocidos de COVID-19 en un plazo de 12 semanas **O**
- Vacunación contra la COVID-19.

Para el **nivel 2b de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fiebre con uno o dos días de duración, lo cual puede ser subjetivo **Y**
- Dos o más características clínicas **Y**
- Evidencia de inflamación por laboratorio **Y**
- Dos o más evidencias de la actividad de la enfermedad **E**
- Infección por COVID-19 confirmada por laboratorio **O**
- Antecedentes personales de COVID-19 confirmados dentro de las 12 semanas previas **O**
- Contacto cercano con casos conocidos de COVID-19 en un plazo de 12 semanas **O**
- Vacunación contra la COVID-19.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica**, según Brighton Collaboration, también se divide en 3a y 3b.

Para el **nivel 3a de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fiebre por tres días consecutivos **Y**
- Dos o más características clínicas<sup>a</sup> **Y**
- Ninguna prueba de laboratorio que muestre evidencia de inflamación<sup>b</sup> disponible y ninguna medida de actividad de la enfermedad<sup>c</sup> disponible **E**
- Infección por COVID-19 confirmada por laboratorio **O**
- Contacto cercano con casos conocidos de COVID-19 en un plazo de 12 semanas **O**
- Vacunación contra la COVID-19.

Para el **nivel 3b de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fiebre por uno a dos días consecutivos **Y**
- Dos o más características clínicas<sup>a</sup> **Y**
- Evidencia de inflamación por laboratorio<sup>b</sup> **Y**
- Más de una evidencia de la actividad de la enfermedad<sup>c</sup> **E**
- Infección por COVID-19 confirmada por laboratorio **O**
- Antecedentes personales de COVID-19 confirmados dentro de las 12 semanas previas **O**
- Contacto cercano con casos conocidos de COVID-19 en un plazo de 12 semanas **O**
- Vacunación contra la COVID-19.

**Notas:**

<sup>a</sup> Características clínicas:

- Mucocutáneo (erupción; eritema o agrietamiento de los labios, la boca o la faringe; conjuntivitis bilateral no exudativa; eritema o edema de manos y pies).
- Gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, diarrea).
- Choque o hipotensión.
- Neurológico (alteración del estado mental, dolor de cabeza, debilidad, parestesias, letargo).

<sup>b</sup> Evidencia de laboratorio que confirme inflamación, incluidos PCR, VSG, ferritina o procalcitonina elevada.

<sup>c</sup> Medidas de la actividad de la enfermedad:

- BNP o NT-proBNP o troponina elevados.
- Neutrofilia, linfopenia o trombocitopenia.
- Evidencia de afectación cardíaca por ecocardiografía o estigmas físicos de insuficiencia cardíaca.
- Cambios en el electrocardiograma acordes con miocarditis o miopericarditis.

## 12. Síndrome de trombosis con trombocitopenia:<sup>29</sup>

Este síndrome abarca a cualquier paciente que presente trombosis venosa o arterial aguda **Y** una reciente trombocitopenia (según lo confirmado tanto por las definiciones del caso efectuadas por Brighton Collaboration para trombocitopenia y para trombosis) y sin exposición conocida a la heparina.

La definición del caso de Brighton Collaboration para trombocitopenia es bastante simple: un recuento de plaquetas inferior a  $150 \times 10^3/\text{mL}$ . En este caso solo hay un nivel de certeza.

En la actualidad, existen tres niveles de certeza para la trombosis con trombocitopenia.

El nivel de certeza de la definición del caso se determina en función de una serie de condiciones clínicas que se definen a continuación.

**Condición A:** recuento de plaquetas  $<150 \times 10^9/\text{L}$  y de inicio súbito sin exposición reciente conocida a la heparina (en los últimos 30 días).

<sup>29</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.



**Condición B1:** presencia de trombosis o tromboembolismo confirmados por  $\geq 1$  de las siguientes metodologías (verificar todo lo que se aplica a continuación).

- Estudio de imagen
  - Ultrasonido-Doppler.
  - Tomografía computarizada-contraste/angiografía.
  - Venografía o arteriografía por resonancia magnética.
  - Ecocardiograma.
  - Exploración (gammagrafía) V/Q de perfusión.
  - Angiografía convencional/angiografía por sustracción digital.
- Procedimiento quirúrgico: que haya confirmado la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía).
- Examen patológico, incluidas biopsia o autopsia.

**Condición B2:** inicio de cefalea severa y persistente  $>5$  días después de la vacunación con dímero D elevado  $>8 \times$  LSN (límites superiores a lo normal).

**Condición C:** observar si la presentación clínica sugiere uno de los síndromes clínicos específicos listados a continuación (consultar el más adecuado)<sup>30</sup>. El diagnóstico del síndrome realizado por un especialista clínico también es aceptable.

- Trombosis del seno venoso cerebral/otra trombosis venosa cerebral (aparición nueva de dolor de cabeza inexplicable, a menudo severo, típicamente persistente; disfunción cerebral focal; encefalopatía; convulsiones; visión borrosa; visión doble).
- Trombosis venosa profunda (hinchazón por lo general de nueva aparición, pero no siempre en las extremidades inferiores; hinchazón localizada acompañada de dolor [puede ser de naturaleza espástica] y sensibilidad; piel enrojecida/decolorada/caliente; edema por picaduras).
- Tromboembolismo pulmonar (inicio repentino: dificultad para respirar [en reposo o en el esfuerzo], dolor torácico pleurítico [repentino, intenso, agudo, punzante o ardiente en su naturaleza, que empeora con respiración/tos/estornudos/risa], tos +/- hemoptisis, taquipnea, taquicardia, arritmia, cianosis, hipotensión).
- Trombosis intraabdominal (dolor abdominal [puede estar fuera de proporción con los hallazgos del examen físico], hinchazón, náuseas, vómitos, diarrea, heces con sangre, ascitis, hepatomegalia si se ubica en la vena hepática).
- Accidente cerebrovascular isquémico (aparición repentina de déficits neurológicos focales, como dificultad con el habla [disfasia o disartria], hemiparesia, movimientos oculares anormales de la marcha atáxica, paresia facial).
- Infarto de miocardio (dolor en el pecho [a menudo aplastante en su naturaleza], dificultad para respirar, arritmias, cianosis, muerte súbita).

<sup>30</sup> Los signos o síntomas que se muestran en cursiva entre paréntesis después de cada ítem son sugestivos del síndrome, pero no constituyen una lista exhaustiva: deberían estar presentes algunos de ellos.

**Condición D:** uno o más de estos hallazgos en imágenes o laboratorio apoyan el diagnóstico de trombosis/ tromboembolismo (marcar todo lo que corresponda).

- Ecocardiograma o ecografía Doppler.
- Tomografía computarizada sin contraste **O** resonancia magnética.
- Dímero D (elevado por encima del límite superior de lo normal para la edad).

**Condición E:** al menos uno de estos hallazgos de laboratorio apoya firmemente el diagnóstico de trombosis mediada por anticuerpos activadores de plaquetas (marcar todo lo que corresponda).

- Dímero D >4 veces el LSN para la edad.
- Ensayo antiplaquetario positivo del factor 4 (PF4): ELISA anti-PF4 específico (considérese que las pruebas rápidas son insensibles a estos anticuerpos) o prueba funcional con adición de PF4 STT.

Determinación del nivel de certeza de la definición del caso:

- Si se ha respondido sí a (A y B1) o sí a (A y B2), entonces el **nivel de certeza diagnóstica es el número 1.**
- Si se ha respondido no a (B1 y B2) y sí a (A) más sí a (C y E), entonces el **nivel de certeza diagnóstica es el número 1.**
- Si se ha respondido no a (B1 y B2) y sí a (A) más sí a (C y D), entonces el **nivel de certeza diagnóstica es el número 2.**
- Si se ha respondido no a (B1 y B2) y sí a (A) más sí a (C) y no a (D y E), entonces el **nivel 3 de certeza diagnóstica es el número 3.**
- Si no hay información suficiente para determinar las condiciones necesarias para un nivel de certeza de 1, 2 o 3, entonces el **nivel de certeza es el número 4.**
- Si hay suficiente información para determinar las condiciones A, B, C, D y E, pero el agregado de las condiciones no cumple con el nivel de certeza diagnóstica 1, 2 o 3, entonces el **nivel de certeza es el número 5**, es decir, no es un caso de TTS.

### 13. Trombocitopenia:<sup>31</sup>

Es un recuento anormalmente bajo de plaquetas. Los mecanismos patógenos incluyen producción insuficiente, distribución anormal o destrucción excesiva de plaquetas. La destrucción excesiva puede ser causada por microangiopatía, anomalías plaquetarias hereditarias o mecanismos inmunológicos.

La siguiente es la definición del caso de Brighton Collaboration para **el nivel 1 de certeza** diagnóstica (trombocitopenia confirmada):

- Recuento de plaquetas inferior a  $150 \times 10^3/\text{mL}^{\text{a}}$  **Y**
- Confirmado por examen de frotis sanguíneos o la presencia de signos clínicos y síntomas de sangrado espontáneo.<sup>b,32</sup>

<sup>31</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

<sup>32</sup> Véase la nota al pie 2.

Para el **nivel 2 de certeza** diagnóstica es necesario un recuento de plaquetas inferior a  $150 \times 10^3/\text{mL}$ .<sup>a</sup>

El **nivel 3 de certeza** diagnóstica no aplica para trombocitopenia.

El grupo de trabajo evitó deliberadamente definir la trombocitopenia idiopática o púrpura trombocitopénica idiopática porque el evento observado es trombocitopenia con o sin manifestaciones clínicas. Se consideró que el etiquetado de un evento de trombocitopenia idiopática implicaba que ya se había excluido una asociación causal con la vacuna.

**Notas:**

- <sup>a</sup> Medido por un analizador de hematología automatizado o evaluado por recuento manual de plaquetas en un portaobjetos de recuento celular.
- <sup>b</sup> Las presentaciones de sangrado espontáneo (es decir, no traumático) incluyen púrpura (es decir, petequias, púrpura *sensu stricto*, equimosis), exudación hemorrágica de lesiones cutáneas incluyendo erupciones cutáneas, hematomas, hematemesis, hematoquecia, sangrado oculto por recto, epistaxis, hemoptisis, hematuria, sangrado vaginal distinto de la menstruación, sangrado conjuntival, sangrado intracraneal.

## 14. Trombosis:<sup>33</sup>

Se trata de alteraciones procoagulantes en el equilibrio hemostático. Abarca múltiples grupos de enfermedades:

- Tromboembolismo venoso: trombosis venosa profunda (TVP); se refiere a la formación de un coágulo de sangre en una de las venas grandes del cuerpo.
- Tromboembolismo pulmonar: se define como la oclusión de arterias pulmonares ocasionada por uno o más émbolos, que se origina con mayor frecuencia de una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o la pelvis.
- Accidente cerebrovascular isquémico: se define como la aparición aguda de hallazgos neurológicos focales producto de la interrupción localizada y repentina del flujo sanguíneo cerebral. El accidente cerebrovascular isquémico es el evento más frecuente, comparado con los hemorrágicos, y es resultado de una tromboembolia.
- Isquemia de las extremidades: se define como una disminución rápida o repentina de la perfusión de las extremidades.

Para que la definición cumpla con el **nivel 1 de certeza diagnóstica** de Brighton Collaboration, se requiere la confirmación mediante resultados de imágenes acordes con trombosis o tromboembolismo, lo cual depende de la ubicación de la lesión:

- Ultrasonido-Doppler.
- Tomografía computarizada (tomografía computarizada): contraste/angiografía.
- Venografía por resonancia magnética o arteriografía.
- Ecocardiograma.

<sup>33</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

- Perfusión por escaneo V/Q.<sup>34</sup>
- Angiografía convencional/angiografía de sustrato digital **O**
- Procedimiento que confirma la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía) **O**
- Patología acorde con trombosis/tromboembolismo, incluidas biopsia o autopsia.

Para el **nivel 2 de certeza** diagnóstica es necesario considerar los siguientes criterios:

- Presentación clínica acorde con trombosis o evento de tromboembolismo, lo cual incluye:
  - Síndromes clínicos específicos:
    - Trombosis venosa profunda: los síntomas dependerán de la ubicación de la trombosis, por ejemplo: hinchazón, dolor, enrojecimiento o calor en una extremidad; dolor de cabeza, alteración visual, convulsiones por trombosis venosa sinusal; dolor abdominal por trombosis intraabdominal.
    - Tromboembolismo pulmonar: dificultad para respirar de inicio repentino, dolor torácico pleurítico, muerte súbita o detención de la actividad eléctrica sin pulso (criterios de Wells para la puntuación, basados en hallazgos clínicos).
    - Evento cerebrovascular
  - Infarto de miocardio.

**O**

- Síntomas clínicos inespecíficos: edema, dolor, isquemia, ausencia de pulsos, dolores de cabeza.

**Y**

- Presencia de factores de riesgo: antecedentes de inmovilización, catéter vascular en el lugar de la afección, cirugía o trauma 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**

- Resultados de imágenes de ayuda diagnóstica sugestivos, pero no definitivos, de trombosis/tromboembolismo:
  - Radiografía de tórax.
  - Ecocardiograma.
  - Tomografía computarizada sin contraste.

**O**

- Dímero D elevado, por encima del límite superior normal para la edad **Y**
- No hay etiología alternativa para el evento.

<sup>34</sup> Escaneo VQ o gammagrafía es una exploración de medicina nuclear que utiliza material radiactivo (radiofármaco) para examinar el flujo de aire (ventilación: V) y el flujo sanguíneo (perfusión: Q) en los pulmones. El objetivo de la exploración es buscar evidencia de cualquier embolia pulmonar.

Para el **nivel 3 de certeza** diagnóstica es necesaria la presentación clínica acorde con trombosis o evento de tromboembolismo, lo cual incluye:

- Síndromes clínicos específicos:
  - Trombosis venosa profunda: los síntomas dependerán de la ubicación de la trombosis; por ejemplo: hinchazón, dolor, enrojecimiento o calor en una extremidad; dolor de cabeza, alteración visual, convulsiones por trombosis venosa sinusal; dolor abdominal por trombosis intraabdominal.
  - Tromboembolismo pulmonar: dificultad para respirar de inicio repentino, dolor torácico pleurítico, muerte súbita/detención de la actividad eléctrica sin pulso (criterios de Wells para la puntuación, basados en hallazgos clínicos).
  - Evento cerebrovascular.
  - Infarto de miocardio.

**O**

- Síntomas clínicos inespecíficos: edema, dolor, isquemia, ausencia de pulsos, dolores de cabeza.

**Y**

- Presencia de factores de riesgo (criterios de alto riesgo): antecedentes de inmovilización, catéter vascular en el lugar de la afección, cirugía o trauma 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**

- No hay etiología alternativa para el evento.

**Notas:**

El nivel 1 de certeza diagnóstica es independiente de los hallazgos clínicos o la presencia de factores de riesgo.

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

Los resultados anormales del estudio de coagulación no son necesarios para la confirmación, ya que pueden ser normales en presencia de eventos tromboticos/tromboembolicos. Cuando están presentes, pueden apoyar el diagnóstico, e incluyen:

- Dímero D elevado por encima del límite superior de la normalidad para la edad.
- Acortamiento del PT, PTT por debajo del límite inferior normal para la edad.
- Fibrinógeno elevado.

Nivel 2 de certeza diagnóstica: menor nivel de certeza cuando no se dispone del patrón oro de imágenes diagnósticas ni de hallazgos en los procedimientos o patologías.

No se requieren resultados de laboratorio anormales para la confirmación, ya que pueden ser normales en presencia de eventos tromboticos o tromboembolicos. Cuando están presentes, pueden servir de apoyo para el diagnóstico, e incluyen:

- Dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad.
- PT, PTT, INR elevados por encima del límite superior normal para la edad.

Nivel 3 de certeza diagnóstica: menor nivel de certeza basado en los hallazgos clínicos; la presencia de factores de riesgo aumenta la probabilidad.

No se requieren resultados de laboratorio anormales para la confirmación, ya que pueden ser normales en presencia de eventos tromboticos/tromboembolicos. Cuando están presentes, pueden apoyar el diagnóstico e incluyen:

- Dímero D elevado por encima del límite superior normal para la edad.
- PT, PTT, INR elevados por encima del límite superior normal para la edad.

**Para consultar la lista actualizada de EVADIE y definiciones de caso, véase <https://brightoncollaboration.us/covid-19/>.**

# ANEXO 2. Descripción de los eventos adversos de interés especial en el binomio madre-hijo

## 1. Aborto espontáneo:<sup>35,36,37</sup>

El aborto espontáneo, definido como la pérdida temprana del producto de la concepción, sin inducción, antes de las 20 semanas de gestación, es un resultado frecuente del embarazo. La causa más habitual y bien documentada es la aneuploidía. Existen varios factores de riesgo asociados al aborto espontáneo, como la edad de los gestantes, antecedentes de pérdida temprana del producto de la concepción, alteraciones tiroideas, diabetes pregestacional, anomalías uterinas congénitas y exposición a sustancias químicas o radiación. La definición de caso del grupo de aborto de Brighton Collaboration considera dos clases de pérdida espontánea del embarazo: la que tiene lugar en el primer trimestre y la que acontece en el segundo trimestre.

Para **todos los niveles de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Determinación de la ausencia de embarazo viable **Y**
- Determinación de la edad gestacional por medio de información materna **O** información fetal.

### **Aborto espontáneo en el primer trimestre**

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Longitud cefalocaudal >7 mm y sin fetocardia visible en el ultrasonido transvaginal **O**
- Longitud cefalocaudal >15 mm y sin fetocardia visible en el ultrasonido transvaginal **O**
- Examen ultrasonográfico que muestre un diámetro medio del saco gestacional >25 mm y sin embrión o saco vitelino visible **Y**
- Segundo ultrasonido transvaginal >7 días después (o 14 días después si es transabdominal) que confirme el diagnóstico de embarazo no viable **O**
- Ausencia de embrión con fetocardia >2 semanas después de una exploración transabdominal que mostrase un saco gestacional sin saco vitelino **O**
- Ausencia de embrión con fetocardia >11 días después de una exploración transvaginal que mostrase un saco gestacional con un saco vitelino **O**

<sup>35</sup> Fernandes ED. Definições dos principais desfechos desfavoráveis da gestação. Brasil: [en prensa].

<sup>36</sup> Rouse C, Eckert L, Babarinsa I, Fay E, Gupta M, Harrison M, et al. Spontaneous Abortion and Ectopic Pregnancy: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Maternal Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2017;35(48):6563-6574. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.047>.

<sup>37</sup> Brown S. Miscarriage and its Associations. *Semin Reprod Med*. 2008;26(5):391-400. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1087105>.

- Edad gestacional dentro del rango de definición de aborto evaluada de acuerdo con la fecha confiable de la última menstruación, fecha de inseminación intrauterina o implantación del embrión con ultrasonido confirmatorio en el primer trimestre o solamente ultrasonido en el primer trimestre **Y**
- Prueba de embarazo positiva de orina o sangre que se vuelve negativa después de siete días **O**
- Productos de la concepción encontrados en la evaluación histopatológica del tejido del embarazo **O**
- Examen de ultrasonido que demuestra cavidad uterina vacía en una mujer que tenía evidencia clara de embarazo intrauterino en una evaluación ultrasonográfica previa **O**
- Hemorragia vaginal o cervical externa con expulsión visible de tejido de gestación o productos de la concepción.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- No calificar para el nivel 1.
- Longitud cefalocaudal >7 mm sin fetocardia visible en el ultrasonido transvaginal **O**
- Longitud cefalocaudal >15 mm sin fetocardia visible en el ultrasonido transvaginal **O**
- Saco gestacional con diámetro medio >25 mm sin embrión visible.
- Edad gestacional dentro del rango predefinido para la definición de aborto seleccionada según lo evaluado por parámetros maternos o fetales (nivel 1-2) (de acuerdo con el algoritmo de edad gestacional del nacimiento prematuro de Brighton Collaboration).

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- No calificar para los niveles 1 ni 2.
- Edad gestacional dentro del rango predefinido para la definición de aborto seleccionada según lo evaluado por parámetros maternos o fetales (nivel 1-2) (de acuerdo con el algoritmo de edad gestacional del nacimiento prematuro de Brighton Collaboration).

Para el **nivel 4 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- No calificar para los niveles 1, 2 ni 3 **Y**
- Comunicación por parte de la madre o documentación en la historia clínica sin evidencia ultrasonográfica o de laboratorio suficiente para la confirmación.

### ***Aborto espontáneo en el segundo trimestre***

Para **todos los niveles de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Determinación de la ausencia de embarazo viable **Y**
- Determinación de la edad gestacional por medio de información materna **O** información fetal.



Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Edad gestacional dentro del rango predefinido para la definición de aborto seleccionada según la evaluación de los parámetros maternos o fetales (de acuerdo con el algoritmo de edad gestacional para parto pretérmino de Brighton Collaboration) **Y**
- Fetocardia no visible de en el ultrasonido **O**
- Expulsión visible de los tejidos del embarazo o productos de la concepción en el examen del cuello uterino **O**
- Productos de la concepción encontrados en la evaluación histopatológica del contenido uterino.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario (**falta al menos un parámetro importante; sigue siendo sensible, específico**):

- No calificar para el nivel 1 **Y**
- Edad gestacional dentro del rango predefinido para la definición de aborto seleccionada según lo evaluado por parámetros maternos o fetales (nivel 3) (de acuerdo con el algoritmo de edad gestacional del nacimiento prematuro de Brighton Collaboration) **Y**
- Fetocardia no visible en el ultrasonido **O**
- Expulsión visible de tejidos de la gestación o productos de la concepción en el examen del cérvix **O**
- Productos de la concepción encontrados en la evaluación histopatológica del contenido uterino.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** no aplica.

Para el **nivel 4 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- No calificar para los niveles 1 ni 2 **Y**
- Comunicación por parte de la madre o documentación en la historia clínica sin evidencia ultrasonográfica o de laboratorio suficiente para la confirmación.

## **2. Anomalías congénitas:**<sup>38,39,40</sup>

Las anomalías congénitas son defectos estructurales o funcionales multifactoriales de origen prenatal, que abarcan una amplia gama y pueden afectar la salud del individuo y de su familia. Aunque muchos defectos de nacimiento son causados por mutaciones genéticas, su origen puede también deberse a algunos factores no genéticos o ambientales.

<sup>38</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>39</sup> DeSilva M, Munoz F, McMillan M, Tse Kawai A, Marshall H, Macartney K, et al. Congenital Anomalies: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2016;34(49):6015-6026. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.047>.

<sup>40</sup> Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA. Common Congenital Anomalies: Environmental Causes and Prevention with Folic Acid Containing Multivitamins. *Birth Defects Res C*. 2016;108(3):274-286. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrc.21138>.

Debido a que existen múltiples factores relacionados con las anomalías de esta índole, es fundamental realizar investigaciones completas sobre el evento y las potenciales exposiciones, que permitan un análisis posterior adecuado.

El Grupo de Trabajo de Anomalías Congénitas de Brighton Collaboration considera que una anomalía congénita es importante para todos los niveles de certeza diagnóstica si se trata de un defecto estructural o funcional con las siguientes tres características:

1. Tiene origen prenatal.
2. Está presente en el momento del nacimiento del bebé vivo o del óbito fetal, o ha sido identificado *in útero*.
3. Afecta (o tiene la tendencia a afectar) la salud, la supervivencia o el funcionamiento físico o cognitivo del individuo.

La mayoría de las anomalías congénitas estructurales se diagnostican antes de los 2 años, generalmente dentro de los primeros 6 meses de vida, y se definen de la siguiente manera:

### **Defectos estructurales externos mayores<sup>a</sup>**

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Cambios en la anatomía externa visibles en el momento del nacimiento del bebé vivo y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente **O**
- Cambios en la anatomía externa visibles en un óbito fetal o en los productos de la concepción de un aborto espontáneo o terapéutico **Y**
- Confirmación con base en la documentación del diagnóstico por parte de un médico con experiencia en el diagnóstico de anomalías congénitas y con el más alto nivel de formación en morfología para el entorno específico.<sup>b</sup>

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Alteraciones en la estructura anatómica externa en el momento del nacimiento del bebé vivo y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente **O**
- Alteraciones en la estructura anatómica externa visibles en un mortinato o en los productos de la concepción de un aborto espontáneo o terapéutico **Y**
- Diagnóstico clínico confirmado documentado realizado por un médico con cierta experiencia en el diagnóstico de anomalías congénitas.<sup>b</sup>

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Alteraciones en la estructura anatómica externa visibles en el momento del nacimiento del bebé vivo y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente **O**

- Alteraciones en la estructura anatómica externa visibles en un mortinato o en los productos de la concepción de un aborto espontáneo o terapéutico **Y**
- Confirmación con base en la documentación de un diagnóstico realizado por un especialista médico con experiencia en proveer atención médica maternoinfantil y capacitado con al menos una experiencia mínima en el diagnóstico de anomalías congénitas<sup>b</sup> **O**
- Para nacidos vivos, confirmado con la utilización de códigos individuales (ICD-9/ICD-10) o como parte de un algoritmo basado en códigos ICD-9/ICD-10, en cuyo caso se haya validado el resultado (código individual o algoritmo).

Para el **nivel 4 de certeza diagnóstica**: evidencia insuficiente para confirmar defectos estructurales externos mayores.

### ***Defectos estructurales internos mayores***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Cambios en la anatomía interna presentes en el momento del nacimiento del bebé vivo y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente **Y**
- Confirmación por medio de un estudio de imagen definitivo o un diagnóstico intraoperatorio **O**
- Cambios en la anatomía interna detectados durante la autopsia en casos de óbito fetal, aborto espontáneo o terapéutico confirmados y documentados por un patólogo u otro especialista relevante.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Alteraciones en la estructura anatómica interna presentes en el momento del nacimiento y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente **Y**
- Diagnóstico clínico realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico de anomalías congénitas y con el más alto nivel de capacitación en morfología para el entorno específico, sin imágenes definitivas ni evaluación intraoperatoria **O**
- Para muerte fetal, aborto espontáneo o terapéutico, que el defecto estructural interno sea visible por ultrasonido u otra modalidad de imagen prenatal.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Alteraciones en la estructura anatómica interna presentes en el momento del nacimiento y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente **Y**
- Diagnóstico clínico documentado realizado por un médico con cierta experiencia en el diagnóstico de anomalías congénitas<sup>b</sup> **O**

- Diagnóstico confirmado con la utilización de códigos individuales (ICD-9/ICD-10) o como parte de un algoritmo basado en códigos ICD-9/ICD-10, en cuyo caso se haya validado el resultado (código individual o algoritmo).

### **Defectos funcionales mayores**

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Para nacidos vivos, alteraciones en el funcionamiento de uno o más órganos o partes del cuerpo que no se deban a un defecto estructural, presentes en el momento del nacimiento (o propensión a desarrollar una alteración presente en el nacido vivo) y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se trate mediante terapia genética o trasplante de células madre **O**
- Para mortinatos, abortos espontáneos o terapéuticos, alteraciones en el funcionamiento de uno o más órganos o partes del cuerpo, que no se deban a un defecto estructural **Y**
- Confirmación basada en un estudio de diagnóstico definitivo.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Para nacidos vivos, alteraciones en el funcionamiento de uno o más órganos o partes del cuerpo que no se deban a un defecto estructural, presentes en el momento del nacimiento (o propensión a desarrollar una alteración presente en el nacido vivo) y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se trate por medio de terapia genética o trasplante de células madre **O**
- Para mortinatos, abortos espontáneos o terapéuticos, alteraciones en el funcionamiento de uno o más órganos o partes del cuerpo, que no se deban a un defecto estructural **Y**
- Diagnóstico documentado realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico de anomalías congénitas y con especialización en el diagnóstico de defectos funcionales para el entorno específico.<sup>b</sup>

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Para nacidos vivos, alteraciones en el funcionamiento de uno o más órganos o partes del cuerpo que no se deban a un defecto estructural, presentes en el momento del nacimiento (o propensión a desarrollar una alteración presente en el nacido vivo) y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se trate por medio de terapia genética o trasplante de células madre **O**
- Para mortinatos, abortos espontáneos o terapéuticos, alteraciones en el funcionamiento de uno o más órganos o partes del cuerpo, que no se deban a un defecto estructural **Y**
- Diagnóstico documentado realizado por un médico con cierta experiencia en el diagnóstico de defectos funcionales<sup>b</sup> **O**
- Diagnóstico confirmado por medio de códigos individuales (ICD-9/ICD-10) o como parte de un algoritmo basado en códigos ICD-9/ICD-10, en cuyo caso se haya validado el resultado (código individual o algoritmo).

#### Notas:

- a Defectos estructurales externos mayores: alteraciones en la estructura anatómica externa visibles en el momento del nacimiento vivo y persistentes más allá del período periparto inmediato, a menos que se reparen quirúrgicamente.
- b En entornos de altos recursos con acceso a subespecialistas, como en Estados Unidos, estos médicos podrían ser genetistas, neonatólogos, patólogos u otros subespecialistas relevantes, mientras que, en países de ingresos bajos y medios, el diagnóstico por parte de un médico general capacitado en morfología podría ser suficiente. Hay que considerar que muchas anomalías congénitas funcionales se diagnostican antes de los 2 años de edad, generalmente dentro de los primeros 6 meses de vida, pero es posible que algunos defectos funcionales no se diagnostiquen hasta una edad avanzada.

### 3. Bajo peso al nacer:<sup>41</sup>

El peso al nacer de un bebé es el primer peso registrado después del alumbramiento, idealmente medido dentro de las primeras horas después de ocurrido el mismo, antes de que se haya producido una pérdida de peso posnatal significativa, independiente de la edad gestacional. La OMS define el bajo peso al nacer como un peso inferior a 2500 g (hasta 2499 g inclusive) al momento del nacimiento. Se considera muy bajo peso al nacer <1500 g y peso extremadamente bajo al nacer, <1000 g. Estas definiciones son congruentes en toda la bibliografía revisada por el Grupo de Trabajo de Bajo Peso al Nacer de Brighton Collaboration.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido pesado dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento **Y**
- Uso de una báscula electrónica con precisión de 10 g **Y**
- Báscula calibrada al menos una vez al año **Y**
- Báscula colocada en una superficie nivelada y dura **Y**
- Escala tarada a cero gramos **Y**
- Peso registrado como <2500 g **O**
- Peso al nacer registrado como <2500 g **Y**
- Peso al nacer evaluado por el establecimiento de atención médica con procedimiento operativo estándar, que cumple los cinco primeros criterios de esta lista.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido pesado dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento **Y**
- Báscula (electrónica o resorte) graduada al menos a 50 g **Y**
- Báscula calibrada al menos una vez al año o más a menudo si se mueve **Y**

<sup>41</sup> Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low Birth Weight: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Maternal Immunization Safety Data. Vaccine [Internet]. 2017;35(48 Pt A):6492-6500. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.049>.

- Escala tarada a cero gramos o 0,00 kg **Y**
- Peso registrado como <2500 g **O**
- Peso al nacer registrado como <2500 g **Y**
- Peso al nacer evaluado según el procedimiento operativo estándar del centro de atención médica, que cumple con los cuatro primeros criterios de esta lista.

Báscula utilizada: podría ser electrónica o de resorte, incluida la escala codificada por colores.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso del recién nacido en el primer o segundo día de vida (primeras 48 horas de vida) **Y**
- Peso calculado mediante báscula de dial, resorte o codificada por colores **Y**
- Peso evaluado como <2500 g.

Para el **nivel 4 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso del recién nacido evaluado en el primer o segundo día de vida (primeras 48 horas de vida) **Y**
- Medida indirecta del peso al nacer utilizada **Y**
- Peso evaluado como <2500 g.

#### 4. Eventos trombóticos maternos:<sup>42</sup>

Para este protocolo se considerará como evento trombótico materno cualquier evento que cumpla con la definición de caso de trombosis de Brighton Collaboration y que ocurra en una mujer de cualquier edad gestacional con diagnóstico confirmado de gestación.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Resultados de imágenes, cirugía o hallazgos anatomopatológicos acordes con trombosis/tromboembolismo. Los estudios por imágenes incluyen cualquiera de los siguientes y dependen de la ubicación de la lesión:
  - Ultrasonido-Doppler.
  - Tomografía computarizada, contraste/angiografía.
  - Angiografía por resonancia magnética, venografía o arteriografía.
  - Ecocardiograma.
  - Exploración perfusión v/q (gammagrafía).
  - Angiografía convencional o angiografía de sustracción digital.

<sup>42</sup> Véanse las notas al pie 2 y 3.

## 0

- Procedimiento que confirma la presencia de un trombo (por ejemplo, trombectomía) 0
- Patología acorde con trombosis/tromboembolismo, con inclusión de biopsia o autopsia.

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

Los resultados anormales del estudio de coagulación de laboratorio no son necesarios para la confirmación, ya que pueden ser normales en presencia de eventos trombóticos o tromboembólicos. Cuando están presentes, estos resultados pueden apoyar el diagnóstico e incluyen: dímero D elevado por encima del límite superior de la normalidad para la edad, acortamiento del PT y PTT por debajo del límite inferior normal para la edad.<sup>43</sup>

## 5. Infección neonatal:<sup>44, 45</sup>

Las infecciones neonatales incluyen diferentes síndromes que tienen lugar durante el período neonatal, como infecciones del torrente sanguíneo, meningitis e infecciones del tracto respiratorio que pueden ser causadas por diferentes agentes y tener comportamientos clínicos variados, modificados por los abordajes terapéuticos. Para este tipo particular de infecciones, el Grupo de Trabajo de Infección Neonatal del proyecto Global Alignment of Immunization safety Assessment in pregnancy (GAIA) ha considerado por consenso trabajar con tres definiciones separadas: del torrente sanguíneo neonatal, meningitis e infecciones del tracto respiratorio inferior. A continuación, se presentan las definiciones de casos según nivel de certeza diagnóstica.

### ***Infecciones invasivas neonatales del torrente sanguíneo: bacteriana, fúngicas o virales***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Identificación del patógeno por un método validado y de un sitio, fluido o tejido normalmente estéril.
- Si un organismo normalmente no patógeno se aísla de hemocultivos, se requiere identificación en al menos dos hemocultivos tomados de dos sitios diferentes o en dos momentos diferentes, y tener al menos un criterio de nivel de certeza 2.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Temperatura ( $\geq 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C).
- Taquicardia o bradicardia nueva o con episodios más frecuentes.
- Nuevos o más frecuentes episodios de apnea o aumento de requerimientos de oxígeno o soporte ventilatorio.

<sup>43</sup> *Ibidem.*

<sup>44</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>45</sup> Vergnano S, Buttery J, Cailles B, Chandrasekaran R, Chiappini E, Clark E, et al. Neonatal Infections: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunisation Safety Data. Vaccine [Internet]. 2016;34(49):6038-6046. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16300299>.

### **Infeción respiratoria bacteriana, fúngica o viral**

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Radiografía de tórax con infiltrado nuevo, progresivo o persistente o sombreado pleural o derrame o fisura interlobular **Y**
- Virus identificado en una muestra del tracto respiratorio a partir de un ensayo validado **O**
- Patógeno identificado por un método validado en un sitio, fluido o tejido normalmente estéril **Y**
- Observación de tres o más de los siguientes síntomas:
  - Temperatura  $\geq 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C.
  - Taquipnea o signos de dificultad respiratoria (retracción intercostal o supraclavicular, aleteo nasal y quejido).
  - Episodios de desaturación o necesidad de aumentar el suministro de oxígeno o ventilación mecánica.
  - Episodios de apnea.
  - Aumento de la secreción respiratoria o de la necesidad de succión.
  - Tos, sibilancias o crepitaciones.
  - Aumento de la proteína C reactiva o procalcitonina.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Radiografía de tórax con infiltrado nuevo, progresivo o persistente o sombreado pleural o derrame o fisura interlobular **Y**
- Observación de cuatro o más de estos síntomas:
  - Temperatura  $\geq 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C.
  - Taquipnea o signos de dificultad respiratoria (retracción intercostal o supraclavicular, aleteo nasal y quejido).
  - Episodios de desaturación o necesidad de aumentar el suministro de oxígeno o ventilación mecánica.
  - Episodios de apnea.
  - Aumento de la secreción respiratoria o de la necesidad de succión.
  - Tos, sibilancias o crepitaciones.
  - Aumento de la proteína C reactiva o procalcitonina.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar la presencia de dos o más de estos síntomas: taquipnea o signos de dificultad respiratoria, retracción torácica severa, aleteo nasal, gruñidos, sibilancias, estridor, fiebre.



- Letargia o movimiento solo con estímulo o hipotonía o irritabilidad.
- Dificultad para alimentarse o distensión abdominal.
- Palidez o pobre perfusión o hipotensión, conteo de glóbulos blancos anormales o razón I/T >0,2.
- Recuento de plaquetas anormal.
- Aumento de marcadores inflamatorios (PCR, procalcitonina), acidosis metabólica definida por un exceso de base.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- No cumplir con los niveles 1 o 2 **Y** dos o más de estos síntomas:
  - Temperatura ( $\geq 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C).
  - Taquipnea.
  - Tiraje torácico severo o gruñidos o cianosis.
  - Cambio en el nivel de actividad.
  - Dificultad de alimentación.
  - Antecedentes de convulsiones.

### ***Meningitis bacteriana, fúngica o viral***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Patógeno identificado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante método validado.
- Si se identifica un organismo normalmente no patógeno en el LCR, es necesario cumplir con todos los criterios del nivel 2.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Pleocitosis del LCR o anticuerpos IgM positivos para un patógeno específico en LCR **Y**
- Patógeno reconocido identificado a través de un método validado de un sitio normalmente estéril **Y**
- Temperatura ( $> 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C) **Y**
- Observación de uno o más de estos criterios:
  - Antecedentes de convulsiones.
  - Letargo o irritabilidad.
  - Coma.
  - Apnea.

- Fontanela abombada.
- Rigidez de nuca.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** se divide en 3a y 3b.

Para el **nivel 3a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Pleocitosis del LCR **Y**
- Patógeno identificado mediante un método validado de un sitio normalmente estéril **Y**
- Temperatura ( $\geq 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C) **Y**
- Observación de tres o más de estos criterios:
  - Antecedentes de convulsiones.
  - Letargo o irritabilidad.
  - Coma.
  - Apnea.
  - Fontanela abultada.
  - Rigidez del cuello.

Para el **nivel 3b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- No se realizó punción lumbar o no se dispuso de muestra **Y**
- Temperatura ( $\geq 37,5$  °C o  $< 35,5$  °C) **Y**
- Observación de cuatro o más de estos criterios:
  - Antecedentes de convulsiones.
  - Letargo o irritabilidad.
  - Coma.
  - Apnea.
  - Fontanela abombada.
  - Rigidez de nuca.

## 6. Microcefalia:<sup>46, 47, 48</sup>

Se trata de un defecto estructural en el que la circunferencia de la cabeza (cráneo) de un feto o de un bebé es más pequeña de lo esperado en comparación con la de otros fetos o bebés de la misma edad gestacional, el mismo sexo y la misma etnia. Habitualmente se define como una circunferencia frontal occipital (circunferencia de la cabeza) con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o inferior a la del tercer percentil, en ambos casos para la edad y el sexo correspondientes.

La microcefalia congénita se puede diagnosticar antes o después del parto y puede ocurrir como un defecto congénito aislado o en combinación con otros defectos de nacimiento.

Para definir un caso de microcefalia congénita posnatal, primero es necesario obtener una medición precisa de la circunferencia de la cabeza utilizando una cinta métrica flexible y no elástica. Para tomar la medida, la cinta debe pasarse alrededor de la parte de la circunferencia más ancha posible de la cabeza (zona ubicada uno o dos dedos por encima de las cejas o crestas supraorbitarias), en la frente, por encima de las orejas, y hasta la parte más prominente de la zona posterior de la cabeza (región occipital).

### ***Microcefalia congénita posnatal***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Nacidos vivos, mortinatos o abortos espontáneos o terapéuticos de al menos 24 semanas de edad gestacional **Y**
- Circunferencia de la cabeza con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del tercer percentil según edad y sexo, con el empleo de gráficos de referencia estandarizados para la población **Y**
- Medición realizada entre las 24 y las 36 horas posteriores al nacimiento o la finalización del embarazo.
- Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la última menstruación confiable, o la fecha de inseminación intrauterina o implantación del embrión con ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre.

El **nivel 2 de certeza diagnóstica** se divide en 2a y 2b.

Para el **nivel 2a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido vivo, mortinato o aborto espontáneo o inducido de al menos 24 semanas de edad gestacional **Y**

<sup>46</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>47</sup> Organización Mundial de la Salud. Assessment of Infants with Microcephaly in the Context of Zika Virus. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/who-assessment-infants-microcephaly-context-zika-virus>.

<sup>48</sup> DeSilva M, Munoz FM, Sell E, Marshall H, Tse Kawai A, Kachikis A, et al. Congenital Microcephaly: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Safety Data After Maternal Immunisation. Vaccine [Internet]. 2017;35(48 Pt A):6472-6482. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.044>.

- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, de acuerdo con las tablas de referencia adecuadas para la población **Y**
- Medición realizada entre las 24 horas luego del nacimiento o la finalización del embarazo **O**
- Medición realizada 36 horas y hasta 6 semanas luego del nacimiento o la finalización del embarazo sin insulto posnatal aparente causante de microcefalia. Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la última menstruación confiable, o la fecha de inseminación intrauterina o implantación de embrión con ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre.

Para el **nivel 2b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido vivo, mortinato o aborto espontáneo o inducido de al menos 24 semanas de edad gestacional **Y**
- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, de acuerdo con las tablas de referencia adecuadas para la población **Y**
- Medición realizada entre las 24 horas luego del nacimiento o la finalización del embarazo **O**
- Medición realizada 36 horas y hasta 6 semanas luego del nacimiento o la finalización del embarazo sin insulto posnatal aparente causante de microcefalia. Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la **última** menstruación no confiable, con ultrasonido en el segundo trimestre.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** es dividido en 3a y 3b.

Para el **nivel 3a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido vivo, mortinato o aborto espontáneo o inducido de al menos 24 semanas de edad gestacional **Y**
- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, de acuerdo con las tablas de referencia adecuadas para la población **Y**
- Medición realizada hasta 6 semanas luego del nacimiento o la finalización del embarazo sin insulto posnatal aparente causante de microcefalia. Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la **última** menstruación sin ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre.

Para el **nivel 3b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido vivo, mortinato o aborto espontáneo o inducido **Y**
- Cumplimiento de estándares de microcefalia mediante el uso de un algoritmo validado.

Para el **nivel 4** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Recién nacido vivo, mortinato o aborto espontáneo o inducido **Y**
- Diagnóstico de microcefalia congénita basado en inspección clínica sin medición del perímetro cefálico.

### ***Microcefalia congénita prenatal***

El **nivel 1 de certeza diagnóstica** se divide en 1a y 1b.

Para el **nivel 1a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Feto de al menos 24 semanas de edad de acuerdo con la fecha de la última menstruación confiable o confirmado por ecografía del primero o del segundo semestre, inseminación intrauterina o fecha de transferencia del embrión **Y**
- Circunferencia de la cabeza fetal con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del tercer percentil, verificada en la ecografía, según edad y sexo, utilizando los gráficos de referencia estandarizados para la población **Y**
- Confirmación de microcefalia en el feto (2 desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del tercer percentil) por al menos un examen de ultrasonido adicional después de la semana 24 y al menos una semana después de la primera ecografía **O**
- Confirmación de microcefalia al medir la circunferencia de la cabeza con cinta métrica estándar al momento del nacimiento o en la autopsia.

Para el **nivel 1b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Feto de al menos 24 semanas de edad gestacional, de acuerdo con la fecha de la última menstruación no confiable, con ecografía del segundo semestre **Y**
- Circunferencia de la cabeza fetal con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del tercer percentil, verificada en la ecografía, según edad y sexo, con el empleo de gráficos de referencia estandarizados para la población **Y**
- Confirmación de microcefalia en el feto (2 desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del percentil 3) por al menos un examen de ultrasonido adicional después de la semana 24 y al menos una semana después de la primera ecografía **O**
- Confirmación de microcefalia al medir la circunferencia de la cabeza con cinta métrica estándar al momento del nacimiento o en la autopsia.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Feto de al menos 24 semanas de edad gestacional, de acuerdo con la fecha de la última menstruación no confiable, con altura de fondo uterino y sin ultrasonido en el primer o segundo trimestre **Y**
- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, de acuerdo con las tablas de referencia adecuadas para la población, con medición de la longitud femoral y la circunferencia abdominal concordantes con la edad gestacional **Y**
- Confirmación de la microcefalia en el feto mediante al menos un ultrasonido adicional luego de las 24 semanas y al menos una semana después del primer ultrasonido **O**
- Confirmación de la microcefalia por medición del perímetro cefálico con cinta métrica estandarizada al momento nacimiento o en la autopsia.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** se divide en 3a y 3b.

Para el **nivel 3a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Feto de al menos 24 semanas de edad gestacional, de acuerdo con la fecha de la última menstruación confiable y ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre; la fecha de la **última** menstruación no confiable con ultrasonido en el segundo trimestre; la fecha de inseminación intrauterina o implantación del embrión **Y**
- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, de acuerdo con las tablas de referencia adecuadas para la población, con medición de la longitud femoral y la circunferencia abdominal concordantes con la edad gestacional **Y**
- Sin información adicional para la confirmación de la microcefalia.

Para el **nivel 3b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Feto de al menos 24 semanas de edad gestacional, de acuerdo con la fecha de la última menstruación no confiable, con medición de altura de fondo uterino y sin ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre **Y**
- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, de acuerdo con las tablas de referencia adecuadas para la población, con medición de la longitud femoral y la circunferencia abdominal concordantes con la edad gestacional **Y**
- Sin información adicional para la confirmación de la microcefalia.

Para el **nivel 4** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Feto de al menos 24 semanas de edad gestacional, de acuerdo con la fecha de la última menstruación confiable y ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre; fecha de la **última** menstruación no confiable con ultrasonido en el segundo trimestre; fecha de inseminación intrauterina o implantación del embrión, o fecha de la **última** menstruación confiable o no confiable, con medición de altura de fondo uterino sin ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre **Y**

- Perímetro cefálico con 2 desviaciones estándar por debajo de la media o menor al tercer percentil según la edad gestacional y el sexo, con el empleo de tablas de referencia adecuadas para la población **Y**
- Medición del perímetro cefálico durante el nacimiento o la autopsia en el rango normal con el empleo de tablas de referencia adecuadas para la población.

## 7. Mortinato:<sup>49, 50</sup>

De acuerdo con la OMS, se clasifica como mortinato al bebé que muere después de 28 semanas de embarazo, pero antes del parto o durante el mismo. Al considerar la muerte fetal antes del parto o durante el mismo, el Grupo de Trabajo de Mortinato de Brighton Collaboration define que para **todos los niveles de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Ausencia de signos vitales en el feto o recién nacido **Y**
- Determinación de la edad gestacional a través de información materna o evaluación fetal o del recién nacido.

### ***Muerte fetal antes del parto***

Este caso acontece antes del inicio del trabajo de parto, y para todos los niveles de certeza diagnóstica es necesario constatar la ausencia de signos vitales en el feto o el recién nacido **Y** determinar la edad gestacional a través de información materna o evaluación fetal o del recién nacido.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Parto de un niño sin signos vitales al nacer (ausencia de movimientos espontáneos, de pulso del cordón umbilical, de latidos cardíacos y de respiración; puntaje 0 del índice de Apgar al minuto 1 y al minuto 5), determinados por examen físico posparto (con o sin monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca, respiratoria u oximetría de pulso) **Y**
- Examen de ultrasonido prenatal que documenta la falta de actividad cardíaca fetal o de movimiento antes del inicio del trabajo de parto **O**
- Ausencia de latidos cardíacos fetales documentados con empleo de dispositivos electrónicos o no electrónicos **E**
- Información materna de falta de movimiento fetal durante 24 horas o más **O**
- Examen físico materno que confirma la falta de movimiento fetal **O**
- Hallazgos radiológicos compatibles con muerte fetal intrauterina **Y**

<sup>49</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>50</sup> Da Silva FT, Gonik B, McMillan M, Keech C, Dellicour S, Bhange S, et al. Stillbirth: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Maternal Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2016;34(49):6057-6068. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.044>.

- Edad gestacional dentro del rango preestablecido para la definición seleccionada de muerte fetal (nivel 1 de certeza del algoritmo de edad gestacional).

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Parto de un feto sin signos vitales al momento de nacimiento (sin movimientos espontáneos, sin pulso en el cordón umbilical, sin frecuencia cardíaca y sin respiración; puntaje 0 del índice de Apgar al minuto 1 y al minuto 5), determinados por el examen físico luego del nacimiento (con o sin monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria u oximetría de pulso) **Y**
- Comunicación materna de ausencia de movimientos fetales desde las últimas 24 horas o más **O**
- Examen físico materno que confirma la ausencia de movimientos fetales **O**
- Auscultación de ruidos cardíacos (con dispositivos electrónicos o no electrónicos) con documentación de ausencia de fetocardia **Y**
- Parto asistido seguido de examen físico fetal luego de un nacimiento acorde con muerte anteparto, realizado por un especialista o personal calificado entrenado apropiado para el escenario clínico **O**
- Notificación de patología fetal/placentaria acorde con muerte anteparto **Y**
- Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la **última** menstruación confiable, la fecha de inseminación intrauterina o de implantación del embrión, con ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre (niveles 1-2 del algoritmo de evaluación de la edad gestacional).

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Parto de un feto sin signos vitales al momento del nacimiento (sin movimientos espontáneos, sin pulso en el cordón umbilical, sin frecuencia cardíaca, sin llanto ni respiración espontánea, sin movimiento torácico y con cianosis generalizada) **Y**
- Comunicación materna de ausencia de movimientos fetales desde las últimas 24 horas o más **O**
- Auscultación de ruidos cardíacos (con dispositivos electrónicos o no electrónicos) con documentación de ausencia de fetocardia **Y**
- Parto no asistido seguido de examen físico fetal luego de un nacimiento acorde con muerte anteparto, realizado por un profesional de la salud apropiado para el nivel del escenario clínico **O**
- Historia verbal de un proveedor de atención médica capacitado, un testigo no médico o la madre de un feto nacido sin signos de vida o sin respuesta a los esfuerzos de reanimación realizados inmediatamente luego del nacimiento y con características físicas acordes con muerte anteparto **Y**
- Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la última menstruación sin ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre (niveles 2-3 del algoritmo de evaluación de la edad gestacional).



Para el **nivel 4 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Notificación de mortinato, pero sin disponibilidad del feto para examen físico luego del nacimiento (no es posible la evaluación objetiva).
- Información materna insuficiente para evaluar la edad gestacional.

### ***Muerte fetal intraparto***

En este caso, la muerte fetal ocurre durante el trabajo de parto y antes del parto.

Para todos los niveles de certeza diagnóstica es necesario considerar los siguientes criterios:

- Ausencia de signos vitales en el feto o recién nacido **Y**
- Determinación de la edad gestacional a través de información materna, o evaluación fetal o del recién nacido.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Parto de un feto sin signos de vida al nacer, lo cual incluye ausencia de movimientos espontáneos, de pulso del cordón umbilical, de latidos cardíacos y de respiración; puntaje 0 del índice de Apgar al minuto 1 y al minuto 5.
- Determinación de la ausencia de signos vitales por medio de un examen posterior al parto, con o sin monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la oximetría de pulso **Y**
- Evidencia de feto vivo antes del inicio del trabajo de parto (documentación de movimiento fetal y de los tonos cardíacos fetales por ultrasonido antes de inicio del trabajo de parto) Nota: en ausencia de evidencia de un feto vivo antes del inicio del trabajo de parto, el caso debe informarse como una muerte fetal o una muerte fetal antes del parto **Y**
- Asistencia al parto seguida de un examen físico posterior compatible con muerte intraparto por parte del obstetra, neonatólogo, pediatra, especialista en medicina materno-fetal o patólogo. En aquellos entornos en que no sea viable el acceso a un especialista, es aceptable el diagnóstico de un proveedor de atención médica capacitado o con experiencia para hacer el diagnóstico (por ejemplo, médico de medicina general, partera u otro practicante capacitado calificado) **Y**
- Edad gestacional dentro del rango predefinido para la muerte fetal seleccionada y predefinida por parámetros maternos o fetal-neonatales (nivel 1 de certeza del algoritmo de la edad gestacional).

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Parto de un feto sin signos vitales al momento de nacimiento (ausencia de movimientos espontáneos, de pulso en el cordón umbilical, de frecuencia cardíaca y de respiración; puntaje 0 del índice de Apgar al minuto 1 y al minuto 5). Determinación de ausencia de signos vitales realizada mediante el examen físico luego del nacimiento, con o sin monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y oximetría de pulso, o documentación de ausencia de respuesta a los esfuerzos de reanimación **Y**

- Evidencia de un feto vivo con anterioridad al inicio del trabajo de parto (comunicación materna o documentación de movimiento fetal y fetocardia por auscultación o ultrasonido antes del comienzo del trabajo de parto). (Nota: en ausencia de evidencia de un feto vivo previo al inicio del trabajo de parto, la muerte fetal debe ser notificada como mortinato o muerte fetal anteparto) **Y**
- Parto asistido seguido de examen físico fetal luego de un nacimiento acorde con muerte intraparto realizado por un profesional apropiado para el estándar del escenario clínico **Y**
- Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la última menstruación confiable, la fecha de inseminación intrauterina o de implantación del embrión con ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre (niveles 1-2 del algoritmo de evaluación de la edad gestacional).

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Parto de un feto sin signos vitales al momento de nacimiento, es decir, sin movimientos espontáneos, sin pulso en el cordón umbilical, sin frecuencia cardíaca, sin llanto, sin respiración espontánea ni movimientos torácicos y con cianosis generalizada **Y**
- Evidencia de un feto vivo con anterioridad al inicio del trabajo de parto (comunicación materna de movimiento fetal o fetocardia detectada por auscultación antes del comienzo del trabajo de parto). (Nota: en ausencia de evidencia de un feto vivo previo al inicio del trabajo de parto, la muerte fetal debe ser notificada como mortinato o muerte fetal anteparto) **Y**
- Parto no asistido seguido de examen físico fetal luego de un nacimiento acorde con muerte intraparto realizado por un profesional apropiado para el estándar del escenario clínico o historia verbal emitida por un proveedor de atención médica capacitado, un testigo no médico o la madre del feto nacido sin signos vitales o sin respuesta a los esfuerzos de reanimación **Y**
- Edad gestacional evaluada de acuerdo con la fecha de la última menstruación sin ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre (niveles 2-3 del algoritmo de evaluación de la edad gestacional).

Para el **nivel 4 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Notificación de mortinato, pero sin disponibilidad del feto para examen físico luego del nacimiento (no es posible la evaluación objetiva).
- Información materna insuficiente para evaluar la edad gestacional.

## 8. Muerte infantil:

Se refiere a la muerte de los niños menores de un año de vida (0 a 364 días). Puede clasificarse en muerte neonatal, cuando ocurre en los primeros 28 días de vida, y muerte posneonatal, cuando ocurre entre el día 29 y el día 364.

Para fines de este protocolo, la muerte neonatal se analiza por separado. La muerte posneonatal se calcula a partir de la edad del infante (de 29 a 364 días de vida) y la causa de la muerte se codifica con el CIE-10.

## 9. Muerte materna.<sup>51,52</sup>

De acuerdo con la OMS, se trata de “la muerte de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales”.

De acuerdo con Brighton Collaboration, para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Diagnóstico de embarazo establecido por alguno de los siguientes criterios documentados:
  - Examen ultrasonográfico.
  - Fetocardia.
  - Prueba de gonadotropina coriónica humana positiva en suero o en orina.
  - Parto de neonato o de otros productos de la concepción (aborto, mortinato) **Y**
- Muerte de la madre durante gestación o durante los primeros 42 días luego de la terminación del embarazo, sin importar la duración del mismo **Y**
- Documentación de la causa de muerte como:
  - Directa: consecuencia de aborto, desorden hipertensivo, hemorragia obstétrica, infección relacionada con el embarazo, otra complicación obstétrica, complicaciones no anticipadas.
  - Indirecta: complicaciones no obstétricas.
  - Muerte durante el embarazo, parto o puerperio: otras o coincidentes.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Diagnóstico de embarazo establecido por alguno de los siguientes criterios en ausencia de los criterios del nivel 1:
  - Fecha de la última menstruación.
  - Exámenes de fondo uterino seriados **Y**
- Muerte de la madre durante la gestación o durante los primeros 42 días luego de la terminación del embarazo, sin importar la duración del mismo **Y**
- Documentación de la causa de muerte como:
  - Directa: consecuencia de aborto, desorden hipertensivo, hemorragia obstétrica, infección relacionada con el embarazo, otra complicación obstétrica, complicaciones no anticipadas.

<sup>51</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>52</sup> Patwardhana M, Eckertb LO, Spiegel H, Pourmalek F, Cutlande C, Kochharf S, et al. Maternal Death: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2016;34(49):6077-6083. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.042>.

- Indirecta: complicaciones no obstétricas.
- Muerte durante el embarazo, parto o puerperio: otras o coincidentes.
- Sin especificar: desconocida o indeterminada.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Ausencia de criterios del nivel 1 o 2 para establecer el diagnóstico de embarazo **Y**
  - Fecha de la última menstruación no confiable.
  - Falta de documentación de examen clínico **Y**
- Muerte de la madre temporalmente relacionada con el embarazo, parto o posparto cuando el momento exacto de la muerte sea desconocido **Y**
- Documentación de la causa de muerte como:
  - Directa: consecuencia de aborto, desorden hipertensivo, hemorragia obstétrica, infección relacionada con el embarazo, otra complicación obstétrica, complicaciones no anticipadas.
  - Indirecta: complicaciones no obstétricas.
  - Muerte durante el embarazo, parto o puerperio: otras o coincidentes.
  - Sin especificar: desconocida o indeterminada.

## 10. Muerte neonatal:<sup>53,54</sup>

De acuerdo con la OMS es “la muerte de nacidos vivos durante los primeros 28 días completos de vida”. Se puede subdividir en muerte neonatal temprana (entre 0 y 7 días completos desde el nacimiento) y muerte neonatal tardía (muertes ocurridas después del día 7 y hasta el día 28 de vida).

Las muertes neonatales se pueden también clasificar en muertes viables y no viables, lo cual depende de la edad gestacional y del lugar del nacimiento. Así, pueden presentarse casos de prematuros no viables (<22 semanas), prematuros extremos viables (≥22 a <28 semanas), prematuros viables (≥28 a <37 semanas) y nacidos vivos a término.

### ***Muerte neonatal de un nacido vivo no viable***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**

<sup>53</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>54</sup> Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, Bhat N, Harris T, Kapoor A, et al. Neonatal Death: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. Vaccine [Internet]. 2016;34(49):6027-6037. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16300238>.

- Edad gestacional <22 semanas o peso al nacer <500 g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte clínicamente confirmada.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional <22 semanas (nivel de certeza 1 o 2 de edad gestacional) o peso al nacer <500 g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte confirmada clínicamente o confirmada no clínicamente.<sup>55</sup>

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional <5 meses según los padres del neonato, un miembro de la familia o los que dieron asistencia al parto **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte confirmada clínicamente o confirmada no clínicamente.

### ***Muerte neonatal de un nacido vivo prematuro extremo***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional  $\geq 22$  y <28 semanas o peso al nacer  $\geq 500$  g, pero <1000 g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte clínicamente confirmada.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional >22 y <28 semanas (nivel de certeza 1 o 2 de edad gestacional) o peso al nacer >500 g, pero <1000 g **Y**

<sup>55</sup> La muerte no confirmada clínicamente es aquella que se confirma mediante la evaluación de una persona sin capacitación médica o incluso de salud, como un agente funerario o un miembro de la comunidad.

- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte confirmada clínicamente o confirmada no clínicamente.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional >7 meses, pero <9 meses (nivel de certeza 2 o 3 de edad gestacional) según los padres del neonato, un miembro de la familia o los que dieron asistencia al parto **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte confirmada clínicamente o confirmada no clínicamente.

***Muerte neonatal de un nacido vivo prematuro*** (edad gestacional  $\geq 28$  a  $<37$  semanas)

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional  $\geq 28$  y  $<37$  semanas o peso al nacer  $\geq 1000$  g, pero  $<2500$  g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte clínicamente confirmada.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional  $\geq 28$  y  $<37$  semanas o peso al nacer  $\geq 1000$  g, pero  $<2500$  g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional >5 meses, pero <7 meses (nivel de certeza 2 o 3 de edad gestacional) según los padres del neonato, un miembro de la familia o los que dieron asistencia al parto **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida.

***Muerte neonatal de un nacido vivo a término***

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional  $\geq 37$  semanas **Y**
- Peso al nacer  $> 2500$  g **O**
- Retraso del crecimiento intrauterino documentado si tiene  $\leq 2500$  g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte clínicamente confirmada.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional  $\geq 37$  semanas (nivel de certeza 1 o 2 de edad gestacional) o peso al nacer  $\geq 2500$  g **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte confirmada clínicamente o confirmada no clínicamente.

Para el **nivel 3 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Bebé nacido vivo **Y**
- Edad gestacional  $> 9$  meses (nivel de certeza 2 o 3 de edad gestacional) según los padres del neonato, un miembro de la familia o los que dieron asistencia al parto **Y**
- Muerte del bebé en los primeros 28 días de vida **Y**
- Muerte confirmada clínicamente o confirmada no clínicamente.

## 11. Parto prematuro:<sup>56</sup>

La OMS define la prematuridad como la ocurrencia de cualquier nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación. La prematuridad se subdivide según la edad gestacional en semanas:<sup>57</sup>

- Prematuridad extrema:  $< 28$  semanas.
- Prematuridad intermedia: 28 a  $< 32$  semanas.
- Prematuridad tardía: 32 a  $< 37$  semanas.

<sup>56</sup> Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm Birth: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunisation Safety Data. Vaccine [Internet]. 2016;34(49):6047-6056. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743648/>.

<sup>57</sup> Véanse las notas al pie 17 y 47.

Para definir o subclasificar el parto prematuro es fundamental tener una datación precisa; por eso, la edad gestacional representa el parámetro independiente.

El Grupo de Trabajo de Parto Pretérmino de GAIA considera que para el **nivel de 1 certeza diagnóstica** de la evaluación de la edad gestacional debe tomarse en cuenta lo siguiente:

- Fecha de la última menstruación determinada o fecha de inseminación intrauterina<sup>a</sup> o transferencia embrionaria<sup>b</sup> con confirmación de fecha por ecografía del primer trimestre<sup>c</sup> (hasta 13 6/7 semanas) **0**
- Ecografía del primer trimestre (hasta 13 6/7 semanas).

El **nivel 2 de certeza diagnóstica** se divide en 2a y 2b.

Para el **nivel 2a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fecha de la última menstruación confirmada<sup>d</sup> con ultrasonido del segundo trimestre (14 0/7 semanas a 27 6/7 semanas). Si la última menstruación confirmada y el ultrasonido no se correlacionan, utilizar la evaluación predeterminada de U/S GA **0**
- Fecha de la última menstruación correlacionada con el examen físico del primer trimestre.

Para el **nivel 2b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fecha de la última menstruación incierta, con ultrasonido del segundo trimestre (14 0/7 semanas a 27 6/7 semanas).

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** se divide en 3a y 3b.

Para el **nivel 3a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Fecha de la última menstruación confirmada con ultrasonido del tercer trimestre: 28 0/7 semanas o más **0**
- Fecha de la última menstruación con altura de fondo uterino como confirmación para el segundo trimestre **0**
- Fecha de la última menstruación confirmada con peso al nacer del recién nacido **0**
- Fecha de la última menstruación incierta correlacionada con el examen físico del primer trimestre.

Para el **nivel 3b** es necesario considerar los siguientes criterios:



- Fecha de la última menstruación incierta con altura de fondo uterino **O**
- Fecha de la última menstruación incierta con evaluación física del recién nacido **O**
- Fecha de la última menstruación incierta con peso al nacer del recién nacido.

**Notas:**

- <sup>a</sup> Inseminación intrauterina: procedimiento en el que se inserta un catéter fino a través del cuello uterino hasta el útero para depositar una muestra de espermatozoides directamente en el útero, a fin de lograr la fertilización y el embarazo.
- <sup>b</sup> Transferencia de embriones: procedimiento en el que se colocan uno o más embriones en el útero o en la trompa uterina.
- <sup>c</sup> Ultrasonido:
  - Primer trimestre ( $\leq 13$  6/7 semanas).
  - Segundo trimestre (14 0/7-27 6/7 semanas).
  - Tercer trimestre (28 0/7 + semanas).
- <sup>d</sup> Fecha de la última menstruación (fecha de inicio de la última menstruación): la edad gestacional se calcula a partir del primer día del último período menstrual de la madre.

## 12. Tamaño pequeño para la edad gestacional:<sup>58,59</sup>

Los fetos o recién nacidos pequeños para la edad gestacional son aquellos que tienen un peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.<sup>60</sup>

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional **Y**
- Consideraciones de la evaluación del peso:
  - El pesaje tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento.
  - Se utilizó una báscula electrónica calibrada y con precisión de 10 g **Y**
- Los siguientes criterios para la evaluación de la edad gestacional:
  - Edad gestacional con fecha de la última menstruación confiable, fecha de inseminación o de transferencia del embrión **Y** confirmación con ultrasonografía del primer trimestre **O**
- Evaluación de la edad gestacional:
  - Ecografía del primer trimestre.

El **nivel 2 de certeza diagnóstica** se divide en 2a y 2b:

<sup>58</sup> De Onis M, Habicht JP. Anthropometric Reference Data for International Use: Recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:650-658. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.650>.

<sup>59</sup> Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardají A, Boghossian NS, Khalil A, Mousa H, et al. Small for Gestational Age: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Maternal Immunisation Safety Data. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(48 Pt A):6518-6528. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.040>.

<sup>60</sup> Véase la nota al pie 48.

Para el **nivel 2a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional **Y**
- Consideraciones de la evaluación del peso:
  - Neonato pesado en las primeras 24 horas de vida.
  - Utilización de una báscula electrónica calibrada con menos de 50 g de precisión **Y**
- Los siguientes criterios para la evaluación de la edad gestacional:
  - Fecha de la última menstruación confiable con ultrasonido de confirmación en el primer o segundo trimestre **O**
  - Fecha de la última menstruación confiable con examen físico de primer trimestre.

Para el **nivel 2b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional **Y**
- Consideraciones de la evaluación del peso:
  - Neonato pesado en las primeras 24 horas de vida.
  - Utilización de una báscula electrónica calibrada y con menos 50 g de precisión **Y**
  - Evaluación de la edad gestacional.
  - Fecha de la última menstruación no confiable con ultrasonido de confirmación en el segundo trimestre.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** se divide en 3a y 3b:

Para el **nivel 3a** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional **Y**
- Consideraciones de la evaluación del peso:
  - Neonato pesado en las primeras 48 horas de vida.
  - Utilización de una báscula electrónica calibrada con menos de 50 g de precisión **Y**
- Evaluación de la edad gestacional:
  - Fecha de la última menstruación confiable con ultrasonido de tercer trimestre **O**
  - Fecha de la última menstruación confiable con altura de fondo uterino confirmatorio del segundo trimestre **O**
  - Fecha de la última menstruación confiable con peso al nacer **O**
  - Fecha de la última menstruación no confiable con examen físico del primer trimestre.

Para el **nivel 3b** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional **Y**
- Consideraciones de la evaluación del peso:
  - Neonato pesado en las primeras 48 horas de vida.
  - Peso evaluado mediante la diferencia entre el peso de un adulto cargando al neonato y el peso del mismo adulto sin cargar al neonato en cualquier báscula **Y**
- Evaluación de la edad gestacional:
  - Fecha de la última menstruación no confiable con altura de fondo uterino confirmatorio **O**
  - Fecha de la última menstruación no confiable con examen físico del neonato **O**
  - Fecha de la última menstruación no confiable con peso al nacer.

### **13. Trastornos hipertensivos del embarazo:**<sup>61, 62</sup>

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan gran parte de las causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal, y llegan a provocar entre 10% y 15% de las muertes maternas en todo el mundo. La expresión hipertensión inducida por el embarazo se refiere a los trastornos hipertensivos del embarazo en general, pero carece de especificidad; por eso, las definiciones de Brighton Collaboration abarcan únicamente preeclampsia, eclampsia e hipertensión gestacional.

La hipertensión gestacional es un diagnóstico provisional que siempre debe ir acompañado de una evaluación cuidadosa ante la posibilidad de preeclampsia.

#### ***Preeclampsia***

Según Brighton Collaboration, para todos los niveles de certeza diagnóstica, la preeclampsia es un síndrome clínico que se caracteriza por lo siguiente:

- Embarazo  $\geq 20$  semanas **Y**
- Cuadro nuevo de hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg) sostenida en dos mediciones con un mínimo de 1 hora **Y**
- Cuadro nuevo de proteinuria.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Proteinuria diagnosticada con  $\geq 300$  mg de proteína en la recogida de orina de 24 horas **O**
- Relación proteína y creatinina  $\geq 0,3$  en muestra aislada de orina.

<sup>61</sup> Véase la nota al pie 35.

<sup>62</sup> Rouse CE, Eckert LO, Wylie BJ, Lyell DJ, Jeyabalan A, Kochhar S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Case Definitions & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. Vaccine [Internet]. 2016;34(49):6069-6076. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.038>.

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Proteinuria diagnosticada con  $\geq 1+$  en tira reactiva de orina.

El **nivel 3 de certeza** diagnóstica no aplica a esta condición.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** evidencia insuficiente; la presión arterial no se puede medir o no se dispone de la evaluación de proteinuria.<sup>a,b</sup>

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de trastorno hipertensivo del embarazo.

**Notas:**

- <sup>a</sup> Si la evidencia disponible para un evento es insuficiente porque falta información, dicho evento debe clasificarse como "trastorno hipertensivo del embarazo notificado con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso".
- <sup>b</sup> Un evento no cumple con la definición de caso, si la investigación revela un hallazgo negativo de un criterio necesario (condición necesaria) para el diagnóstico. Tal evento debe ser rechazado y clasificado como "no es un caso de trastorno hipertensivo del embarazo".

### ***Preeclampsia con signos de gravedad***

La preeclampsia con signos de gravedad es un síndrome clínico que se presenta en un embarazo  $\geq 20$  semanas, a lo cual debe agregarse:

- Cuadro nuevo de hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg) sostenida en dos mediciones durante un mínimo de 1 hora **Y**
- Al menos uno de los criterios utilizados para enfermedad grave.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar al menos uno de los siguientes criterios:

- Presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg confirmada después de solo unos minutos.
- Desarrollo de dolor de cabeza intenso y persistente.
- Desarrollo de alteraciones visuales.
- Eclampsia.
- Cuadro nuevo de trombocitopenia (plaquetas  $< 100.000/L$ ).
- Cuadro nuevo de dolor epigástrico persistente.

- AST y ALT elevados al doble del límite superior.
- Evidencia de hematoma capsular del hígado o ruptura del hígado (diagnosticada en un examen clínico o por imágenes).
- Empeoramiento de la función renal, evidenciado por nivel de creatinina sérica superior a 1,1 mg/dL o una duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal u oliguria (<500 cc/24 h).
- Edema pulmonar (confirmado por radiografía de tórax o examen clínico).

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar el inicio de náuseas y emesis.

El **nivel 3 de certeza diagnóstica** no aplica para esta condición.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** evidencia insuficiente; la presión arterial no se puede medir.<sup>a,b</sup>

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de trastorno hipertensivo del embarazo.

**Notas:**

- <sup>a</sup> Si la evidencia disponible para un evento es insuficiente porque falta información, dicho evento debe clasificarse como "trastorno hipertensivo del embarazo notificado con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso".
- <sup>b</sup> Un evento no cumple con la definición de caso, si la investigación revela un hallazgo negativo de un criterio necesario (condición necesaria) para el diagnóstico. Tal evento debe ser rechazado y clasificado como "no es un caso de trastorno hipertensivo del embarazo".

### ***Hipertensión gestacional***

La hipertensión gestacional es un síndrome clínico que se caracteriza por lo siguiente:

- Gravedad  $\geq 20$  semanas **Y**
- Cuadro nuevo de hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg) sostenida en dos mediciones durante un mínimo de 1 hora **SIN**
- Características de gravedad (eclampsia y preeclampsia) y **SIN**
- Proteinuria.

Para el **nivel 1 de certeza diagnóstica** es necesario considerar los siguientes criterios:

- Dos medidas de la presión arterial.

- Ausencia de proteinuria (según se define por la recogida de orina de 24 horas <300 mg o la relación proteína y creatinina <0,3).

Para el **nivel 2 de certeza diagnóstica** es necesario considerar la ausencia de proteinuria (diagnosticada con tira reactiva de urina).

El **nivel 3 de certeza** diagnóstica no aplica para esta condición.

**Nivel 4 de certeza diagnóstica:** la presión arterial no se puede medir o no se dispone de evaluación de proteinuria.<sup>a, b</sup>

**Nivel 5 de certeza diagnóstica:** no es un caso de trastorno hipertensivo del embarazo.

**Notas:**

- <sup>a</sup> Si la evidencia disponible para un evento es insuficiente porque falta información, dicho evento debe clasificarse como “trastorno hipertensivo del embarazo notificado con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso”.
- <sup>b</sup> Un evento no cumple con la definición de caso, si la investigación revela un hallazgo negativo de un criterio necesario (condición necesaria) para el diagnóstico. Tal evento debe ser rechazado y clasificado como “no es un caso de trastorno hipertensivo del embarazo”.

# ANEXO 3. Funciones y responsabilidades de los integrantes de la vigilancia centinela

## Funciones de los responsables de la vigilancia de ESAVI y EVADIE en el hospital centinela

El equipo de vigilancia centinela, además de notificar los casos, debe promover la notificación de ESAVI y EVADIE por parte de los profesionales del hospital. El hospital debe disponer de las herramientas para la notificación y designar recursos (tiempo y personal) para su realización.

En lo que atañe a la investigación, el hospital debe llevar a cabo la investigación clínica y apoyar otros niveles del sistema con información epidemiológica del caso e información del puesto de vacunación y la vacuna, así como evaluar la posibilidad de conglomerados de ESAVI y facilitar la información completa para el comité que realizará el análisis de causalidad.

A continuación, se detallan las funciones que corresponden a cada integrante del equipo. Estas funciones pueden ser adaptadas de acuerdo con las características del hospital.

## Responsable del área clínica

La persona responsable del área clínica tendrá a su cargo las siguientes funciones:

- Asegurar la captación de los casos sobre la base de lo establecido por las normas y lineamientos de vigilancia del país.
- Verificar, junto con el responsable de enfermería, la obtención y el registro oportuno y completo de datos de los casos captados para la vigilancia en el servicio de urgencias, consulta externa, salas de hospitalización u otros servicios del hospital centinela.
- Dar seguimiento a los casos detectados hasta el egreso y completar o corroborar que la ficha de notificación esté completa y haya sido ingresada en la base de datos.
- Propiciar la realización de una autopsia y de las pruebas complementarias necesarias para elucidar el caso de ESAVI y EVADIE.
- Participar en el análisis de los datos y en la elaboración del informe mensual (acordar periodicidad).
- Supervisar la participación del equipo clínico durante el período de vigencia de la vigilancia.
- Participar en las actividades de capacitación, junto con los responsables de las áreas de epidemiología, laboratorio, radiología y enfermería, dirigidas a los equipos del hospital de los diversos turnos que forman parte de la vigilancia centinela.

## **Responsable de enfermería**

La persona responsable de enfermería llevará a cabo las siguientes funciones:

- Dar seguimiento, junto con el responsable del área clínica, a los casos captados.
- Asegurar la obtención adecuada y oportuna de las muestras de laboratorio, así como la realización de las pruebas complementarias (imágenes y demás órdenes médicas) requeridas para garantizar el proceso, incluida obtención de la información del estado de vacunación según el carné correspondiente, dentro de lo posible.
- Monitorear, junto con el responsable del área clínica, que los datos de los casos captados en el servicio de urgencias, consulta externa, las salas de hospitalización u otros servicios se obtengan de forma oportuna y adecuada para completar enteramente las fichas de investigación de casos.
- Dar seguimiento a los casos captados hasta el egreso y aportar la información pertinente para completar la ficha de notificación y la base de datos.
- Participar en las actividades de capacitación, junto con los responsables de las áreas de vigilancia, epidemiología, clínica, laboratorio e imagenología, dirigidas a los equipos del hospital de los diversos turnos que forman parte de la vigilancia centinela.
- Supervisar la participación del personal de enfermería y de los suplentes o estudiantes o internos, si los hubiere, de los diferentes turnos, para el cumplimiento de los procedimientos requeridos en la vigilancia centinela.
- Participar en el análisis y la gestión de la calidad de los datos y en la elaboración del informe periódico.

## **Responsable del laboratorio del hospital centinela**

La persona responsable del laboratorio estará a cargo de las siguientes funciones y responsabilidades:

- Programar los recursos suficientes para el buen desempeño del laboratorio de esta vigilancia durante todo el año.
- Participar en las actividades de capacitación, junto con los responsables de las áreas de clínica, diagnóstico por imágenes, enfermería, epidemiología y vacunación, dirigidas a los equipos del hospital de los diversos turnos que forman parte de la vigilancia centinela.
- Recibir y almacenar las muestras biológicas de acuerdo con normas y estándares internacionales.
- Almacenar, de manera adecuada, alícuotas de las muestras que hayan sido procesadas.
- Verificar que los datos de las muestras de laboratorio de los casos captados estén completos y cumplan con los estándares de información y tiempo para su transporte y el procesamiento requerido.
- Realizar las pruebas diagnósticas de forma oportuna, informar los resultados al área clínica y de vigilancia y epidemiología, e ingresar datos de laboratorio al sistema de vigilancia.
- Participar del análisis de los datos y de la elaboración del informe periódico de la vigilancia.
- Participar en un programa de control de calidad externo.



## Responsable de la vigilancia epidemiológica

La persona responsable de la vigilancia epidemiológica cumplirá con las siguientes funciones:

- Supervisar la implementación de las normas de vigilancia centinela de ESAVI y EVADIE.
- Coordinar las actividades del equipo de vigilancia centinela.
- Verificar diariamente en las bases de datos del hospital si todos los casos sospechosos de ESAVI Y EVADIE asistidos en el servicio de urgencias u hospitalizados fueron captados por la vigilancia.
- Participar en las actividades de capacitación, junto con los responsables de las áreas de clínica, laboratorio, radiología, enfermería y vacunación, dirigidas a los equipos del hospital de los diversos turnos que forman parte de la vigilancia centinela.
- Facilitar, en el servicio de urgencias, la captación de los casos elegibles para la vigilancia centinela de las salas de internación u otros servicios.
- Recopilar la información generada en las áreas clínica (registros hospitalarios), de vacunación, de diagnóstico por imágenes y de laboratorio para completar los datos de la ficha de notificación y cargar la información en la base de datos.
- Aplicar estrategias de monitoreo de la calidad de los datos y retroalimentar de inmediato a los generadores de dichos datos.
- Monitorear permanentemente la rotación del personal que realiza la vigilancia para implementar actividades de capacitación oportuna para el personal nuevo.
- Consolidar los datos de los casos captados ingresados al sistema de información, el primer día hábil de cada mes, y verificar su completitud y calidad.
- Analizar los datos periódicamente, incluida la evaluación de los indicadores de vigilancia.
- Remitir los datos de la vigilancia al nivel jerárquico superior (local, regional, nacional) según la periodicidad establecida en el país, en las bases de datos específicas de esta vigilancia.
- Elaborar periódicamente un informe, en conjunto con los responsables del área clínica, de enfermería, de laboratorio, de diagnóstico por imágenes y de vacunación.

Se sugiere que el informe se distribuya para los siguientes miembros del personal:

- Director del hospital.
- Equipo técnico hospitalario (clínico, y de enfermería, laboratorio y vacunación).
- Coordinador general del sistema de vigilancia de ESAVI del nivel jerárquico superior.

### **Funciones del nivel subnacional (vigilancia epidemiológica, inmunizaciones, farmacovigilancia)**

- En caso de existir niveles subnacionales, promover la constitución de equipos de vigilancia de ESAVI subnacionales, y establecer sus funciones y responsabilidades.
- Impulsar la formación de equipos de vigilancia de ESAVI y EVADIE en los hospitales seleccionados.
- Definir la necesidad de conformar comités subnacionales y locales. Si es el caso, estos deberán trabajar en consonancia con el comité nacional.
- Cuando sea necesario, fortalecer las habilidades técnicas de los recursos humanos que forman parte de los equipos centinela, junto con los responsables del equipo local.
- Monitorear el desarrollo de las acciones en cada uno de los hospitales centinela, identificar eventuales problemas y facilitar la búsqueda de soluciones.
- Verificar el cumplimiento de la notificación en los hospitales correspondientes y realizar actividades para estimularla.
- Articular el flujo de la notificación y las acciones entre las diferentes áreas del nivel subnacional (inmunizaciones, vigilancia sanitaria, epidemiología, laboratorio).
- Evaluar mensualmente la calidad de los datos obtenidos: oportunidad, completitud, posibles duplicados, congruencia.
- Supervisar periódicamente los hospitales centinela.
- Consolidar y analizar los casos de los hospitales.
- Realizar investigación de campo de ESAVI, lo cual abarca la investigación epidemiológica y los aspectos relacionados con la farmacovigilancia (productos, trazabilidad), y evaluar el servicio de vacunación en los casos en que sea necesario.
- Consolidar la información de la investigación para armar el expediente.
- Analizar y aportar datos locales de vigilancia de ESAVI.
- Evaluar la posibilidad de conglomerados a partir de los datos consolidados.
- Coordinar con los laboratorios de control de referencia en casos especiales.
- Articular las acciones de vigilancia de ESAVI y EVADIE con el nivel nacional.
- Caracterizar el estado de la seguridad de las vacunas de su nivel geográfico.
- Divulgar ampliamente el informe a las diversas áreas del Ministerio de Salud, entidades afines y hospitales centinela.
- Promover la toma de decisiones con base en los resultados de la vigilancia de ESAVI y EVADIE.
- Retroalimentar todo el sistema de vigilancia con los resultados de los análisis y, de requerirse, con propuestas para efectuar mejoras.
- Implementar un plan de comunicación de riesgo.

## **Funciones del nivel nacional (vigilancia epidemiológica, programa nacional de inmunización, autoridad regulatoria nacional)**

- Evaluar las condiciones de los hospitales que pueden constituirse como centinelas para priorizar los que formarán parte de la red, de acuerdo con los estándares establecidos para la Región.
- Promover la constitución de equipos de vigilancia de ESAVI en los hospitales seleccionados.
- Constituir el comité nacional de evaluación de causalidad de ESAVI.
- Apoyar y fortalecer las habilidades técnicas de los recursos humanos que conforman los equipos centinela cuando sea necesario, junto con los responsables del equipo local.
- Monitorear el desarrollo de las acciones en cada uno de los hospitales centinela, identificar eventuales problemas y facilitar la búsqueda de soluciones.
- Elaborar la planificación anual de los recursos para llevar adelante la vigilancia con la entidad administrativa correspondiente y, si fuese necesario, con los distintos organismos de cooperación (financieros, tecnológicos, logísticos, de recursos humanos, de Internet, etcétera).
- Apoyar al nivel subnacional en las investigaciones.
- Guiar junto con la autoridad regulatoria nacional la investigación del ciclo de la vacuna.
- Implementar las actividades del plan nacional de comunicación de riesgo.
- Notificar al fondo rotatorio sospechas de desviación de la calidad de vacunas adquiridas por esa vía.
- Evaluar mensualmente calidad de los datos obtenidos: oportunidad, completitud, posibles duplicados, congruencia.
- Supervisar periódicamente los hospitales centinela.
- Reunir el comité de evaluación de causalidad de ESAVI para la clasificación final de los casos.
- Consolidar y analizar los casos subnacionales y nacionales.
- Liderar la elaboración del informe nacional, en colaboración con los responsables subnacionales y nacionales de epidemiología, del laboratorio y del programa de inmunizaciones.
- Divulgar ampliamente el informe a las diversas áreas del Ministerio de Salud, entidades afines y hospitales centinela.
- Promover la toma de decisiones tomando como base los resultados de la vigilancia de los ESAVI y los EVADIE.
- Retroalimentar todo el sistema de vigilancia con los resultados de los análisis y con propuestas para la mejora si se requiere.
- Compartir la información con la red de hospitales para la vigilancia centinela de ESAVI y EVADIE de la OPS (en adelante, "la red de vigilancia centinela").
- La autoridad regulatoria nacional debe aportar los datos de seguridad de las vacunas en ensayos clínicos, vigilancia tras mercadeo y monitoreo de alertas, así como datos de trazabilidad de lotes y apoyar la colecta de muestras de vacunación cuando sea necesario.
- Convocar a los comités de vacunación segura.

- Revisión periódica de la evidencia disponible.
- Realizar análisis periódicos de los ESAVI y aplicar técnicas de detección de señales.
- Participar de manera activa en los comités nacionales de vacunación segura y en las actividades necesarias para mejorar el sistema.
- Proponer estudios que permitan evaluar hipótesis de seguridad de vacunas.

### **Comité de vacunación segura**

- Clasificar eventos relevantes y sugerir medidas correctivas.
- Sugerir medidas de prevención de ESAVI y la mitigación de riesgos de seguridad de las vacunas.
- Deliberar, junto con la autoridad regulatoria nacional sobre la decisión de retirar un lote de vacunas o suspender de manera transitoria la administración de la vacuna, cuando sea pertinente.

### **Funciones de la Organización Panamericana de Salud**

- Brindar orientaciones y recomendaciones estandarizadas de vigilancia de ESAVI y EVADIE para ser aplicadas en los países de la Región.
- Monitorear la calidad de la información de la vigilancia: oportunidad, completitud, posibles duplicados, congruencia.
- Fortalecer las habilidades técnicas de los recursos humanos de los equipos nacionales para ejecutar la vigilancia de ESAVI y EVADIE en el marco de la red de vigilancia centinela.
- Apoyar el fortalecimiento del sistema de información para facilitar el flujo de los datos desde los hospitales centinela hasta los niveles nacional y regional.
- Brindar asistencia por medio de herramientas electrónicas y soporte.
- Proporcionar respaldo en la movilización de recursos físicos, económicos y humanos para actividades de cooperación técnica y de capacitación, en la medida en que estén disponibles.
- Participar en la gestión del conocimiento, el monitoreo y la evaluación.
- Promover el monitoreo y la evaluación de la vigilancia (*in situ* y virtual).
- Fomentar y apoyar la generación de evidencia científica de los países y la elaboración de documentos, entre otros.
- Ser el enlace para compartir información con respecto a la vigilancia de ESAVI y EVADIE entre los países de la Región y los hospitales centinela que forman parte de la red de vigilancia centinela

### **Funciones de la Organización Mundial de la Salud**

- Evaluar y emitir conceptos técnicos sobre la causalidad poblacional de **eventos adversos** y su asociación con vacunas.
- Participar en la **provisión de la información** requerida acerca de la seguridad del producto en los casos de vacunas precalificadas o con autorización para uso de emergencia.

# ANEXO 4. Ficha de notificación de eventos de interés especial

Número de notificación del EVADIE\_\_\_\_\_

<b>Nombre del paciente:</b>  <b>Dirección:</b>  <b>Teléfono:</b> <b>Sexo:</b> Masculino____ Femenino____ <b>Fecha de nacimiento:</b> ____/____/____ <b>O edad:</b> Años ____ Meses____ Días____ <b>O grupo de edad:</b> <12 meses____ 12-59 meses____ 5-9 años____ 10-19 años ____ 20-59 años____ ≥60 años____	<b>Fuente notificadora:</b> Hospitalizado____ Consulta externa____ Número de historia clínica_____ Detección: Paciente____ Vigilancia activa____ <b>Nombre del notificador:</b> <b>Institución:</b> <b>Sector/servicio:</b> <b>Dirección:</b> <b>Teléfono:</b> <b>Correo electrónico:</b> <b>Fecha de ingreso/consulta en el servicio de salud:</b> ____/____/____ <b>Fecha de llenado de la ficha :</b> ____/____/____
--	--

Evento Adverso de Interés Especial Lista Nivel 1 (marcar con una X)			
Anafilaxis ____ Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) ____ Encefalitis, meningoencefalitis y mielitis ____	Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV)____ Miocarditis____ Pericarditis____ Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)____	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adultos (MIS-C y MIS-A) ____ Síndrome de Guillain-Barré ____ Síndrome de trombosis con trombocitopenia ____	Trombocitopenia____ Trombosis____ Otro: ¿cuál? <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 5px auto;">CIE-10_____</div>

Marcar la clasificación del caso según los niveles de certeza diagnóstica de Brighton Collaboration: 1 \_\_ (caso definitivo; registrar cuando es 1a o 1b, según corresponda); 2\_\_ (caso probable; registrar cuando es 2a o 2b, según corresponda); 3\_\_ (caso posible; registrar si es 3a o 3b, según corresponda); 4\_\_ (evidencia insuficiente); 5\_\_ (caso descartado por otro diagnóstico).

**Describir los signos y síntomas del EVADIE** (puede ser más de uno):

**Fecha del inicio del EVADIE:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Horario:** \_\_\_\_\_

**El EVADIE ha causado:** Muerte\_\_\_\_ Amenaza a la vida\_\_\_\_ Discapacidad\_\_\_\_ Hospitalización\_\_\_\_ Otro evento de salud importante: especifique\_\_\_\_\_

**Evolución en el momento de la notificación:** En recuperación\_\_\_\_ Recuperado\_\_\_\_ Recuperado con secuelas\_\_\_\_ No recuperado\_\_\_\_ Desconocido\_\_\_\_ Fallecido\_\_\_\_\_

**Si falleció,** fecha\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ¿Se realizó autopsia física? \_\_\_\_ Caso contrario, ¿se realizó autopsia verbal)? \_\_\_\_

**Antecedentes** (inclusive reacción similar u otra alergia); medicación concomitante en uso u otra información relevante (utilizar otra hoja si es necesario).

**¿Recibió la vacuna contra la COVID-19? \_\_\_\_\_ Si la recibió, completar la tabla inferior.**

**Lugar de vacunación/servicio de salud:**

Nombre	Fabricante	Dosis (primera, segunda, tercera, otra)	Fecha	Hora

**Si recibió otra vacuna diferente de la vacuna contra la COVID-19 en los últimos 60 días, informar:**

Nombre	Fabricante	Dosis	Fecha	Hora

Diagnóstico de egreso: \_\_\_\_\_ CIE-10\_\_\_\_\_

# ANEXO 5. Ficha de notificación de eventos de interés especial en el binomio madre-hijo

<b>Número del EVADIE</b> _____ <b>Nombre de la embarazada:</b> _____ <b>Dirección:</b> _____ <b>Teléfono:</b> _____ <b>Fecha de nacimiento de la madre</b> ___/___/___ <b>Fecha de nacimiento del hijo:</b> ___/___/___ No procede _____ <b>O edad:</b> Años _____ Meses _____ Días _____ <b>Semanas de embarazo a la identificación del evento:</b> _____ <b>Fecha estimada del parto:</b> _____		<b>Fuente notificadora:</b> Hospitalizado_____ Consulta externa_____		
		<b>Número de historia clínica</b> _____ Detección: Paciente_____ Vigilancia activa_____		
		<b>Nombre del notificador:</b> _____ <b>Institución:</b> _____ <b>Sector/servicio:</b> _____ <b>Dirección:</b> _____ <b>Teléfono:</b> _____ <b>Correo electrónico:</b> _____ <b>Fecha de ingreso/consulta en el servicio de salud:</b> ___/___/___ <b>Fecha de llenado de la ficha :</b> ___/___/___		
<b>Evento Adverso de Interés Especial Lista Nivel 1</b> (marcar con una X)				
Anafilaxis _____ Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) _____ Encefalitis, meningoencefalitis y mielitis _____ Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV) _____ Miocarditis _____	Pericarditis _____ Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) _____ Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adultos (MIS-C y MIS-A) _____ Síndrome de Guillain-Barré _____ Síndrome de trombosis con trombocitopenia _____		Trombocitopenia _____ Trombosis _____ Otro: ¿cuál? <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">CIE-10 _____</div>	
<b>Evento Adverso de Interés Especial específicos del binomio madre-hijo</b> (marcar con una X)				
Eventos tromبóicos maternos _____ Parto prematuro _____ Si es el caso, edad gestacional: <28 ___ >28-32 ___ 33-36 ___ Trastornos hipertensivos del embarazo _____ Aborto espontáneo _____	Bajo peso al nacer _____ Muerte neonatal (hasta 28 días) _____ Muerte infantil (entre 29 días y 11 meses y 29 días) _____ Infección neonatal _____ Microcefalia _____ Otras anomalías congénitas _____		Mortinato _____ Pequeño para la edad gestacional _____ Otro: ¿cuál? <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">CIE-10 _____</div>	
Marcar la clasificación del caso según los niveles de certeza diagnóstica de Brighton Collaboration: 1 ___ (caso definitivo; registrar cuando es 1a o 1b, según corresponda); 2 ___ (caso probable; registrar cuando es 2a o 2b, según corresponda); 3 ___ (caso posible; registrar si es 3a o 3b, según corresponda); 4 ___ (evidencia insuficiente); 5 ___ (caso descartado por otro diagnóstico).				
<b>Describir los signos y síntomas del EVADIE</b> (puede ser más de uno): <b>Fecha del inicio del EVADIE:</b> ___/___/___ <b>Horario:</b> _____				
<b>El EVADIE ha causado:</b> Muerte _____ Amenaza a la vida _____ Discapacidad _____ Hospitalización _____ Otro evento de salud importante: especifique _____				
<b>Evolución en el momento de la notificación:</b> En recuperación _____ Recuperado _____ Recuperado con secuelas _____ No recuperado _____ Desconocido _____ Fallecido _____				
<b>Si falleció,</b> fecha ___/___/___ ¿Se realizó autopsia física? _____ Caso contrario, ¿se realizó autopsia verbal? _____				
<b>Historia clínica anterior</b> (inclusive reacción similar u otra alergia); medicación concomitante en uso u otra información relevante (utilizar otra hoja si es necesario).				
<b>¿Recibió la vacuna contra la COVID-19? _____ Si la recibió, completar el cuadro inferior.</b>				
<b>Lugar de vacunación o servicio de salud:</b>				
<b>Nombre</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Dosis (primera, segunda, tercera, otra)</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>
<b>Si recibió otra vacuna diferente de la vacuna contra la COVID-19 en los últimos 60 días informar:</b>				
<b>Nombre</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Dosis (primera, segunda, tercera, otra)</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>
Diagnóstico de egreso: _____ CIE-10 _____				

# ANEXO 6. Códigos posibles de la CIE-10 para los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y los eventos adversos de interés especial de la Lista Nivel 1

## 1. Anafilaxis

T88.6 Choque anafiláctico debido a efecto adverso de droga o medicamento correcto administrado apropiadamente

**2. Defectos de la coagulación** (tromboembolismo venoso; tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, isquemia de las extremidades, enfermedad hemorrágica)

D69.0 Púrpura alérgica

D69.2 Otras púrpuras no trombocitopénicas

D69.9 Afección hemorrágica, no especificada

G08 Flebitis y tromboflebitis intracraneal e intrarraquídea

I26 Embolia pulmonar (incluye pulmonar [arteria/vena]: infarto, tromboembolia, trombosis)

I51.3 Trombosis intracardíaca, no clasificada en otra parte

I60 Hemorragia subaracnoidea

I61 Hemorragia intraencefálica

I62 Otras hemorragias intracraneales no traumáticas

I63 Infarto cerebral

I64 Accidente vascular encefálico agudo, no especificado como hemorrágico o isquémico

I65 Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales, sin ocasionar infarto cerebral

I66 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales, sin ocasionar infarto cerebral

I74 Embolia y trombosis arteriales

I80 Flebitis y tromboflebitis

I81 Trombosis de la vena porta

I82 Otras embolias y trombosis venosas

M31.1 Microangiopatía trombótica/púrpura trombocitopénica trombótica

N28.0 Isquemia e infarto del riñón/arteria renal: embolia, obstrucción, oclusión, trombosis

## 3. Encefalomiелitis diseminada aguda

G04.0 Encefalitis aguda diseminada y encefalomiелitis

#### 4. Enfermedad potenciada/intensificada asociada con la vacunación

Sin código

#### 5. Miocarditis/pericarditis

B33.2 Carditis viral

I30 Pericarditis aguda

I30.1 Pericarditis infecciosa

- Pericarditis: neumococo; purulento; estafilococo; estreptocócico; **viral**

I30.8 Otras formas de pericarditis aguda

I30.9 Pericarditis aguda, no especificada

I32.1 Pericarditis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas en otra parte

I40.0 Miocarditis infecciosa

I40.1 Miocarditis aislada

I40.8 Otra miocarditis aguda

I40.9 Miocarditis aguda no especificada

I42.7 Cardiomiopatía debida a drogas y otros agentes externos

I42.9 Cardiomiopatía, no especificada

#### 6. Meningoencefalitis/Encefalites

A86 Encefalitis viral, no especificada

A89 Infección viral del sistema nervioso central, no especificada

G04.0 Encefalitis aguda diseminada

- Encefalitis postinmunización
- Encefalomielitis postinmunización

G04.0 Encefalitis, mielitis y encefalomielitis

G04.8 Otras encefalitis, mielitis y encefalomielitis

G04.9 Encefalitis, mielitis y encefalomielitis, no especificadas

- Ventriculitis (cerebral)

G36.9 Desmielinización diseminada aguda, sin otra especificación

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



## **7. Síndrome de dificultad respiratoria aguda**

J80 Síndrome de dificultad respiratoria del adulto

U04 Síndrome respiratorio agudo grave

## **8. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adultos**

M30.3 Síndrome de Kawasaki (síndrome mucocutáneo linfonodular)

R65.0 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, sin falla orgánica

R65.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, con falla orgánica

R65.2 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso, sin falla orgánica

R65.3 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso, con falla orgánica

R65.9 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, no especificado

U10.9 Síndrome inflamatorio multisistema asociado con COVID-19

## **9. Síndrome de Guillain-Barré**

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

## **10. Síndrome de trombosis con trombocitopenia; CIE de desórdenes de coagulación (trombosis) + CIE de trombocitopenia**

### **11. Trombocitopenia**

D69.3 Púrpura trombocitopénica idiopática

D69.5 Trombocitopenia secundaria

D69.6 Trombocitopenia no especificada

### **Eventos posiblemente causados por errores programáticos:**

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

L02.4 Absceso cutáneo, furúnculo y carbunco de miembro (axila, cadera, hombro)

L03.1 Celulitis de otras partes de los miembros

L03.9 Celulitis de sitio no especificado

2. Síndrome del choque tóxico:

A48.3 Síndrome del choque tóxico

T81.1 Choque durante o resultante de un procedimiento, no clasificado en otra parte: colapso; choque (endotóxico)(hipovolémico)

# ANEXO 7. Códigos posibles de la CIE-10 para los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización y los eventos adversos de interés especial en el binomio madre-hijo

## 1. Aborto espontáneo

002.1 Aborto retenido

003 Aborto espontáneo

004 Aborto médico

005 Otro aborto

006 Aborto no especificado

007 Intento fallido de aborto

008 Complicaciones consecutivas al aborto, al embarazo ectópico y al embarazo molar

P95 Muerte fetal de causa no especificada

## 2. Eventos trombóticos maternos

022.3 Flebotrombosis profunda en el embarazo

022.5 Trombosis venosa cerebral en el embarazo/trombosis del seno venoso cerebral en el embarazo

022.9 Complicación venosa no especificada en el embarazo (flebitis, flebopatía, trombosis)

088.2 Embolia de coágulo sanguíneo, obstétrica

Adicionalmente, estos son los códigos para trombosis ocurridos en mujeres con **diagnóstico confirmado de gestación:**

G08 Flebitis y tromboflebitis intracraneal e intrarrquídea

I26 Embolia pulmonar (incluye pulmonar [arteria/vena]: infarto, tromboembolia, trombosis)

I51.3 Trombosis intracardiaca, no clasificada en otra parte

I63 Infarto cerebral

I64 Accidente vascular encefálico agudo, no especificado como hemorrágico o isquémico

I65 Oclusión y estenosis de arterias precerebrales, sin que se tradujese en infarto cerebral

I66 Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales, sin ocasionar infarto cerebral

I74 Embolia y trombosis arteriales

I80 Flebitis y tromboflebitis

I81 Trombosis de la vena porta

I82 Otras embolias y trombosis venosas

N28.0 Isquemia e infarto del riñón/arteria renal: embolia, obstrucción, oclusión, trombosis

### **3. Infecciones neonatales (virales)**

A86 Encefalitis viral, no especificada

A87.8 Otras meningitis virales

A87.9 Meningitis viral, sin otra especificación

A88.8 Otras infecciones virales especificadas del sistema nervioso central

A89 Infección viral del sistema nervioso central, no especificada

J12.8 Neumonía debida a otros virus

J12.9 Neumonía viral, no especificada

P35.9 Enfermedad viral congénita, sin otra especificación

P39.8 Otras infecciones especificadas propias del período perinatal

P39.9 Infección propia del período perinatal, no especificada

T88.0 Infección consecutiva a la inmunización/sepsis consecutiva a la inmunización

### **4. Malformaciones congénitas (incluye microcefalia)**

Q00-Q07 Malformaciones congénitas del sistema nervioso

Q02 Microcefalia

Q10-Q18 Malformaciones congénitas del ojo, del oído, de la cara y del cuello

Q20-Q28 Malformaciones congénitas del sistema circulatorio

Q30-Q34 Malformaciones congénitas del sistema respiratorio

Q35-Q37 Fisura del paladar y labio leporino

Q38-Q45 Otras malformaciones congénitas del sistema digestivo

Q50-Q56 Malformaciones congénitas de los órganos genitales

Q60-Q64 Malformaciones congénitas del sistema urinario

Q65-Q79 Malformaciones y deformidades congénitas del sistema osteomuscular

Q80-Q89 Otras malformaciones congénitas

Q90-Q99 Anomalías cromosómicas, no clasificadas en otra parte

## **5. Mortinato**

Z37.1 Nacido muerto, único

Z37.3 Gemelos, uno nacido vivo y otro nacido muerto

Z37.4 Gemelos, ambos nacidos muertos

Z37.6 Otros nacimientos múltiples, algunos nacidos vivos

Z37.7 Otros nacimientos múltiples, todos nacidos muertos

## **6. Muerte infantil**

(entre 29 días y 11 meses y 29 días): no aplica; calcular por la fecha de defunción y de nacimiento

## **7. Muerte materna**

no aplica; calcular la muerte materna según la definición de la OMS

## **8. Muerte neonatal**

(hasta 28 días): no aplica; calcular por la fecha de defunción y de nacimiento

## **9. Parto prematuro**

O60.0 Trabajo de parto prematuro sin parto

O60.1 Trabajo de parto prematuro con parto prematuro; trabajo de parto prematuro con parto SAI [sin otra indicación]

O60.2 Trabajo de parto prematuro con parto a término

## **10. Recién nacido con bajo peso al nacer**

(para la edad gestacional)

P05.0 Bajo peso para la edad gestacional

## **11. Recién nacido pequeño para la edad gestacional**

P05.1 Pequeño para la edad gestacional

## **12. Trastornos hipertensivos del embarazo**

O13 Hipertensión gestacional [inducida por el embarazo] sin proteinuria significativa

O14.0 Preeclampsia moderada

- 014.1 Preeclampsia severa
- 014.9 Preeclampsia, no especificada
- 015.0 Eclampsia en el embarazo
- 015.1 Eclampsia durante el trabajo de parto
- 015.2 Eclampsia en el puerperio
- 015.9 Eclampsia, en período no especificado
- 016 Hipertensión materna, no especificada

## ANEXO 8. Clasificación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización a partir de la evaluación de causalidad

Tipo de ESAVI por causa específica	Definición
Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes.	ESAVI causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea el principio activo o cualquier otro de los componentes de la vacuna (por ejemplo, adyuvantes, conservantes o estabilizadores).
Evento relacionado con una desviación de calidad del producto.	ESAVI causado por desviaciones de las especificaciones de calidad de las vacunas, incluidos los dispositivos empleados para su administración, como consecuencia de los procesos de fabricación o almacenamiento o en la cadena de distribución.
Evento relacionado con un error programático.	ESAVI causado por una desviación de los procedimientos estandarizados recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacuna, desde su distribución por el fabricante hasta su uso, incluido el desecho de residuos.
Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o después del proceso de vacunación.	ESAVI causado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y factores socioculturales asociados.
Evento coincidente.	ESAVI que no es causado por la vacuna, por un error programático ni por una respuesta al estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna.
Evento no clasificable.	Este tipo de eventos se define operativamente cuando, dada la falta de información, es imposible su clasificación en ninguna otra categoría.

**Fuente:**

Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55384>.

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas

