



La salud
es de todos

Minsalud

PROTOCOLO

REVISIÓN METODOLÓGICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFERENCIA O ASOCIACIÓN CAUSAL DE EVENTOS RELACIONADOS CON VACUNAS

ENERO DE 2021



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Bermúdez-Acosta, Irma Susana. Bacterióloga, Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Gómez Espitia, Lina María. Médica, MSc. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sierra-Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas Duarte, Esteban. Médico, MSc. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Este estudio se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de gestión del riesgo de desastres. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su



modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Bermúdez-Acosta I, Gómez L, Sierra-Matamoros ,F Vanegas E. Protocolo - Revisión metodológica para la evaluación de la inferencia o asociación causal de eventos relacionados con vacunas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

2021.



Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas	5
1. Introducción	6
1.1. Descripción del problema	6
1.2. Descripción de los métodos a evaluar	8
1.3. Justificación de esta revisión metodológica	9
2. Alcance y objetivos	11
2.1. sObjetivo General	11
3. Metodología	11
3.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura	11
3.1.1. Criterios de elegibilidad	¡Error! Marcador no definido.
3.2. Búsqueda de la información	11
3.2.1. Búsqueda en las agencias reguladoras y entidades internacionales	12
3.3. Gestión documental	12
3.4. Tamización de referencias y selección de datos	13
3.5. Evaluación de calidad	13
3.6. Extracción de datos	13
4. Bibliografía	14
5. Anexos	16
1. Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas..	16



Lista de abreviaturas y siglas

AEFI	Adverse Event Following Immunization
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DTP	Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina
EMA	European medicine agency
ESAVI	Evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAHO	Organización Panamericana de la Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
TGA	Therapeutic Goods Administration
VPH	Virus del Papiloma Humano



1. Introducción

1.1. Descripción del problema

La inmunización es una de las intervenciones sanitarias más exitosa y costo-efectiva que se ha implementado. Esta intervención previene la aparición de brotes de enfermedades infecciosas que pueden ser debilitantes, discapacitantes y que pueden llevar a la muerte a una proporción importante de la población susceptible (1). Actualmente, la vacunación previene entre 2 a 3 millones de muertes cada año y durante el 2019, alrededor del 85% de los bebés en todo el mundo (116 millones de bebés) recibieron 3 dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP3), con cobertura de al menos 90% en 125 estados miembros (2).

La vacunación ha generado un control de este tipo de enfermedades, generando una disminución de los casos tornando menos visibles estas condiciones, y aumentando la atención a los eventos que se generan posterior al proceso de inmunización, dado que se realiza de manera masiva en la población (3). Por esta razón, se han implementado sistemas de vigilancia para identificar y hacer seguimiento de estos eventos, y lograr brindar una atención oportuna a la población afectada (4).

Un evento adverso después de la vacunación (AEFI) se define como cualquier acontecimiento médico adverso que siga a la vacunación y que no tenga necesariamente una relación causal con el uso de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad (1). Un evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como cualquier trastorno, síndrome, signo, síntoma o rumor que puede o no ser causado por el proceso de vacunación o inmunización y que ocurre posterior a la aplicación de una vacuna (5). Estos dos términos pueden usarse de forma indiferente, siendo ESAVI el término comúnmente utilizado en Latinoamérica y el caribe (4,6).

La metodología propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el análisis de estos eventos, considera adicionalmente las siguientes definiciones de causas específicas en las cuales puede clasificarse una AEFI o ESAVI (1,7):

- Reacción relacionada con el producto de la vacuna: un AEFI o ESAVI causado o precipitado por una vacuna debido a una o más de las propiedades inherentes del producto de la vacuna.
Ejemplo: hinchazón extensa de las extremidades después de la vacunación con DTP.
- Reacción relacionada con defectos de calidad de la vacuna: un AEFI o ESAVI causado o precipitado por una vacuna debido a uno o más defectos de calidad del producto de la vacuna, incluido el dispositivo de administración, según lo provisto por el fabricante.
Ejemplo: Si el fabricante no inactiva por completo una gran cantidad de vacuna anti poliomielítica inactivada, se producen casos de poliomielitis.



- Reacción relacionada con un error de inmunización: un AEFI o ESAVI causado por la manipulación, prescripción o administración inadecuadas de la vacuna y que, por lo tanto, por su naturaleza, se puede prevenir.
Ejemplo: Transmisión de infección por vial contaminado.
- Reacción relacionada con la ansiedad por la inmunización: un AEFI o ESAVI que surge de la ansiedad por la inmunización.
Ejemplo: síncope vasovagal en adolescente después de la vacunación
- Evento coincidente: un AEFI o ESAVI causado por algo que no sea el producto de la vacuna, un error de inmunización o ansiedad por la inmunización.
Ejemplo: se presenta fiebre en el momento de la vacunación (asociación temporal) pero es causado por la malaria.

Las reacciones adversas a las vacunas se pueden dividir según la severidad: leves, que son las más frecuentes, y graves, las cuales son poco frecuentes. Las reacciones leves son eventos comunes que generalmente ocurren a las 48 horas posteriores a la inmunización, ceden espontáneamente de uno a dos días, desaparecen usualmente sin tratamiento y no generan consecuencias a largo plazo. Las reacciones graves son de una incidencia bastante predecible y sumamente baja, algunos de ellos pueden ser convulsiones, trombocitopenia, episodios de hipotonía e hiperreactividad y llanto persistente e incontrolable (5,8).

En Colombia, el ESAVI grave es un evento de vigilancia en salud pública con notificación obligatoria, de acuerdo con el protocolo código 298 (5). Para dicha notificación se contempla como definición de caso sospechoso todo aquel paciente que presenta cualquier trastorno, síndrome, signo o síntoma después de la administración de una vacuna y que el público, los padres, el paciente o los trabajadores de la salud consideren que está relacionado con la vacunación, pudiendo estar o no relacionado con la vacuna o el proceso de inmunización.

Para efectos de la vigilancia en salud pública, los eventos que deberán ser notificados son aquellos que cumplen con la definición operativa de caso y los siguientes criterios: (5):

- Abscesos en el sitio de administración.
- Eventos que requieren hospitalización.
- Eventos que ponen en riesgo la vida.
- Errores relacionados con el programa de vacunación nacional
- Eventos que causan discapacidades.
- Eventos que estén por encima de la incidencia esperada en un conglomerado de personas.
- Cualquier muerte que ocurra dentro de las cuatro semanas siguientes a la administración de una vacuna y se relacione con el proceso de vacunación o inmunización.
- Cualquier rumor sobre la seguridad de una vacuna que se genere en medios de comunicación (ver módulo de capacitación vacunación segura, Washington, EEUU, 2004)



De acuerdo con los reportes del Instituto Nacional de Salud (INS), en Colombia, hasta el periodo epidemiológico IX de 2020 se han reportado 259 casos de ESAVI grave, con una disminución con respecto al año anterior. El 63.3% de los casos han requerido hospitalización, el 52.9% han sido presentados en mujeres, y solo el 9.6% fueron reportados en mayores de 5 años. En cuanto al análisis final de dichos casos, reportan que el 24.7% fueron eventos adversos relacionados con la vacuna, 5.7% relacionados con el programa y 11.9% fueron eventos adversos coincidentes (9).

Los eventos adversos de los biológicos aplicados en el esquema nacional de vacunación en Colombia se encuentran descritos en el Manual Técnico Operativo del Programa ampliado de Inmunización, tomo 4 (10).

1.2. Descripción de los métodos a evaluar

La causalidad es la relación entre dos eventos (la causa y el efecto), donde el segundo evento es una consecuencia del primero. Una causa directa es un factor en ausencia del cual, el efecto no se produciría (causa necesaria). En algunas ocasiones, múltiples factores pueden precipitar el efecto (evento) o pueden funcionar como cofactores para que ocurra el efecto (evento). Estos factores son conocidos como causas componentes, los cuales al presentarse de manera simultánea con la causa necesaria conforman una causa suficiente para desencadenar el evento (1,11).

La evidencia de un vínculo entre una vacuna como causa potencial y un evento específico se deriva de estudios epidemiológicos que siguen el método científico y tratan de evitar sesgos y factores de confusión. Es importante considerar todas las posibles explicaciones del evento y el grado de probabilidad de cada una antes de atribuir el evento al producto de la vacuna, un defecto de calidad de la vacuna, un error en el proceso de inmunización, ansiedad de inmunización o coincidencia (1).

El método más utilizado para la evaluación de causalidad de los AEFI o ESAVI es el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual se realiza mediante la revisión sistemática de datos sobre un caso y tiene como objetivo determinar la probabilidad de una asociación causal entre el evento y las vacunas recibidas; es decir, busca determinar el nivel de certeza de dicha asociación. Para casos individuales, se intenta aplicar la evidencia disponible sobre la base de la historia y el marco de tiempo del evento para llegar a una probabilidad causal, sin embargo, con frecuencia no se puede establecer una asociación causal definida o ausencia de asociación (1).

De acuerdo con la metodología propuesta por la OMS, la evaluación de la causalidad del AEFI debe realizarse en varios niveles diferentes. El primero es el nivel poblacional, donde es necesario probar si existe una asociación causal entre el uso de una vacuna y un AEFI particular en la población. En segundo lugar, a nivel del informe de caso individual de AEFI, se debe revisar la evidencia previa y hacer una deducción lógica para determinar si un AEFI en un individuo específico está relacionado causalmente con el uso de la vacuna (1).

Esta metodología tiene cuatro pasos:



- Paso 1: Elegibilidad. Determinar si el caso AEFI satisface los criterios mínimos para la evaluación de causalidad.
- Paso 2: Lista de verificación. Revisar sistemáticamente la información relevante y disponible para abordar los posibles aspectos causales del AEFI.
- Paso 3: Algoritmo. Obtener una tendencia en cuanto a la causalidad con la información recopilada en la lista de verificación.
- Paso 4: Clasificación. Categorizar la asociación del AEFI a la vacuna o vacunación en base a la tendencia determinada en el algoritmo.

La OMS ha desarrollado una herramienta electrónica que ayudará a los evaluadores a realizar una evaluación de causalidad AEFI en línea. <http://qysi-aei-tools.org/>

En los resultados de esta revisión se abordará con mayor detalle este método. Adicionalmente, el objetivo de esta revisión es tener un espectro amplio de información sobre las metodologías utilizadas a nivel internacional para la evaluación de causalidad de eventos relacionados con la vacunación. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos de la búsqueda de la literatura científica se presentarán con detalle otros métodos que sean utilizados para este tipo de evaluación de causalidad o si existen algunas variaciones o complementos del método planteado por la OMS.

1.3. Justificación de esta revisión metodológica

La vacunación se realiza en la población sana y generalmente tiene un público objetivo mucho más amplio, situación que genera una mayor expectativa sobre su seguridad que la esperada para los medicamentos. Por lo tanto, los problemas o eventos que se presenten posterior a la inmunización son menos aceptados o tolerados por el público en general y deben ser investigados de forma exhaustiva a fin de descartar o establecer una posible relación causal (4). Los beneficios de la inmunización frecuentemente son menos visibles, principalmente cuando la incidencia de la enfermedad es baja, a diferencia de los eventos posteriores a la vacunación, que usualmente son prontamente notificados y divulgados a la sociedad. Las vacunas no son 100% seguras, sin embargo, los eventos que se generan posterior a su aplicación deben ser identificados y manejados oportunamente, principalmente aquellos que son prevenibles como los ocasionados por errores en el proceso de aplicación (1).

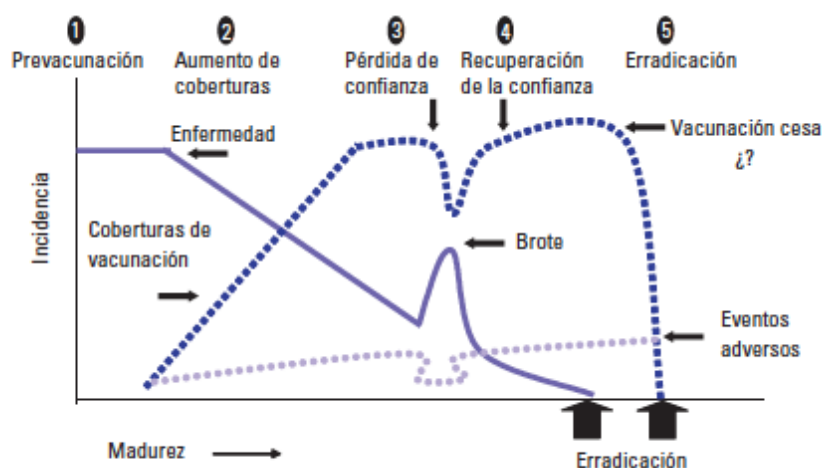
La ocurrencia de ESAVI puede generar una pérdida real o potencial de la confianza en el Programa de inmunización y en las vacunas que se administran; aun cuando estas situaciones tienen una explicación científica. Lograr una adecuada comunicación es un aspecto clave para minimizar la posibilidad que se presente una malinterpretación por parte de los medios de comunicación, se genere temor en la población, se desarrolle una opinión equivocada con relación a las acciones de vacunación, lo cual se refleje en disminución en las coberturas y ocasione un aumento de la población susceptible a las enfermedades inmunoprevenibles y un riesgo a largo plazo de aumento de la incidencia de estas (5,12).

Un ejemplo de esta situación es lo ocurrido en Reino Unido en 1970, donde la preocupación pública sobre los riesgos de la vacuna contra la tos ferina condujo a una



rápida disminución de la tasa de cobertura vacunal, que era superior a 80% (con un promedio de 2 000 a 8 000 casos notificados anualmente). Cuando la cobertura vacunal contra la tos ferina bajó a 30%, el número de casos de esta enfermedad se elevó a más de 100 000, y se produjeron muertes y hospitalizaciones que pudieron haberse evitado. A mediados de la década de 1990, luego de varias campañas de educación y comunicación lograron recobrar la confianza en el programa de vacunación y la cobertura se elevó a 95%, y como resultado se registró el número de casos de tos ferina más bajo de la historia del Reino Unido (3). Otro ejemplo fue la situación presentada en nuestro país por un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) por la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH) ocurrido el 30 de mayo de 2014 (13).

A continuación se presenta un esquema de la evolución de los programas de inmunización e importancia de la seguridad en las vacunas tomado del documento de la Organización Panamericana de la Salud sobre Vacunación segura: Módulo de capacitación Introducción (3).



Chen RT, Hibbs B. Vaccine safety: Current and future challenges. *Pediatr Ann* 1998, 27(7):445-455.

Contar con metodologías estandarizadas para realizar la evaluación de los eventos relacionados con las vacunas permite obtener resultados consistentes sobre la posible relación causal existente entre estos dos eventos, permitiendo así estructurar una respuesta coordinada, oportuna y sistematizadas para la resolución de los mismos. Logrando así minimizar el riesgo de pérdida de confianza en los programas de inmunización y evitar disminución de las coberturas logradas.

Esta revisión metodológica busca identificar aquellas estratégicas metodológicas sobre la evaluación de causalidad de eventos posteriores a la vacunación, sintetizar dicha información y generar un conocimiento científico robusto sobre la mejor manera de evaluar esta posible asociación causal para dar herramientas para llevar a cabo este proceso en el país.



2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Sintetizar la evidencia disponible sobre las diferentes metodologías existentes para evaluar la posible inferencia o asociación causal de los eventos relacionados con vacunas, con el fin de orientar la implementación de acciones de las instituciones gubernamentales en Colombia.

3. Metodología

3.1. Criterios de elegibilidad

Para la revisión metodológica se contemplarán los siguientes criterios de elegibilidad para la selección de los estudios:

3.1.1. Criterios de inclusión

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Estado de publicación: estudios pre-publicado, publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: sin restricción.
- Diseño: Se incluirán artículos de investigación de cualquier diseño y otro tipo de documentos (manuales, protocolos, normas, etc.).
- Contenido: se incluirán estudios que describan metodologías para la evaluación de causalidad de eventos relacionados con vacunas y aquellos que mencionen en su análisis la utilización de algún método aunque no lo describieran de forma detallada (se usaron para identificar la metodología).

3.1.2. Criterios de exclusión

- Se excluirán estudios que no reporten información sobre el tipo de metodología empleada para realizar la evaluación de causalidad.
- Se excluirán estudios que reporten información de animales o plantas.

3.2. Búsqueda de la información

3.2.1. Búsqueda en bases de datos

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática de literatura. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para Revisiones Metodológicas (14).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma OVID)
- EMBASE (plataforma OVID)
- Lilacs (plataforma iAHx)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR



- Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave (Anexo 1). La estrategia de búsqueda esta compuesta de vocabulario controlado con términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), Emtree (Embase Subject Headings) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Además, se realizará búsqueda de documentos que se identificarán por el principio de bola de nieve y de documentos en los diferentes repositorios de entidades de salud y gubernamentales tales como Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud (INS), página de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como literatura gris en Google académico.

3.2.2. Búsqueda en las agencias reguladoras y entidades internacionales

Para las agencias reguladoras y entidades internacionales se realizará la búsqueda en el motor de búsqueda de cada organización a través de términos claves, como se describe en el Anexo 1. En caso que la página de internet de la organización careciera de motor de búsqueda, se realizará el proceso por medio de Google.com utilizando la búsqueda avanzada. Se escogerán los primeros 50 resultados de la búsqueda para la realización de la tamización. A continuación se describen las agencias que se consultarán para la búsqueda:

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT
- Brazilian Health Regulatory Agency - ANVISA
- Centers for Disease Control and Prevention - CDC
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios - COFEPRIS
- European medicine agency - EMA
- Food and Drug Administration - FDA
- Health Canada
- Instituto Nacional de Salud (INS)
- International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
- Ministerio de salud de Colombia
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE
- Organización mundial de la salud
- Organización panamericana de la salud - PAHO
- Therapeutic Goods Administration – TGA

3.3. Gestión documental

Para cada una de las búsquedas se generará un reporte de resultados en cada base de datos especificando la estrategia utilizada y los resultados encontrados, garantizando así su reproducibilidad y transparencia. Dichas estrategias se encontrarán detalladas en



los anexos del documento final. Se utilizará Rayyan QCRI® para la organización de las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas, se eliminaron duplicados y se llevó a cabo una revisión inicial por resumen y título, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

3.4. Tamización de referencias y selección de datos

Las referencias serán tamizadas por dos revisores de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Rayyan QCRI®. Los desacuerdos entre los pares revisores serán resueltos por consenso. A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizará la selección de estudios. La información básica de los estudios incluidos será extraída por los dos revisores, aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentará en el Anexo 2 del documento final.

Las referencias halladas en la búsqueda en las agencias reguladoras y entidades gubernamentales serán consignadas en formatos de word o pdf para tamizarse por dos revisores de forma independiente revisando el título del link y su descripción o, en los casos en que se requiera, ingresando a la página y revisando el resumen y las generalidades del documento enlazado. Los desacuerdos serán resueltos por consenso entre los dos revisores.

Luego del proceso de tamización, se realizará lectura del texto completo de los documentos por dos revisores, de manera independiente, para determinar cuáles cumplen los criterios de inclusión.

3.5. Evaluación de calidad

Se propone realizar la evaluación de calidad de los estudios seleccionados si estos correspondían a estudios de investigación, de manera independiente por dos revisores empleando los instrumentos indicados de acuerdo con el diseño del estudio a evaluar:

- Revisiones sistemáticas de literatura: ROBIS.
- Revisiones sistemáticas con ITC (Indirect Treatment Comparison, en español comparación de tratamiento indirecta) o MTC (Mixed Treatment Comparison, en español comparación de tratamientos múltiples): IQWiG.
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane, versión 2.
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I.
- Estudios de cohortes: JBI.

En los demás casos no se realizará evaluación de calidad.

3.6. Extracción de datos

Las características de los estudios seleccionados se presentarán de forma resumida en la sección de síntesis de evidencia y de manera adicional se presentará la información en tablas de resumen con las características de los estudios. Todo el proceso estará a cargo dos o más metodólogos.



Todo el proceso estará a cargo de dos o más revisores. Las características de la evidencia seleccionada será resumida empleando un formato estandarizado diseñado en Excel®. Posteriormente, un revisor verificará la exactitud e integridad de los datos extraídos. El instrumento de extracción será estructurado por los revisores y será validado, probado y ajustado en consenso por los mismos. Las características de los estudios seleccionados en texto completo serán resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estandarizado que incluirá información de autor(es), país de origen de la publicación, nombre de la revisión, tipo de estudio, objetivo del estudio, descripción de la metodología y los requisitos de los autores para evaluar la causalidad a través de la metodología usada.

4. Bibliografía

1. Organization WH. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (second edition) [Internet]. 2018. 1–62 p. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf?ua=1
2. OMS. Immunization coverage [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
3. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Introducción. 2007;
4. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Módulo VI Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). 2007;
5. Equipo de inmunopreveniblesINS. ESAVI Grave. 2017;15. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA Lineamientos/PRO ESAVI.pdf#search=vacunación virus papiloma humano](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA_Lineamientos/PRO_ESAVI.pdf#search=vacunación virus papiloma humano)
6. Ropero-Álvarez AM, Whittembury A, Bravo-Alcántara P, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Velandia-González M. Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean. Vaccine [Internet]. 2015;33(1):187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.070>
7. World Health Organisation. Guide to the WHO information sheets on observed rates of vaccination reactions. 2012;
8. Organización Panamericana para la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Módulo IV Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). 2007;33.
9. Instituto Nacional de Salud. INFORME DE EVENTO: EVENTO SUPUESTAMENTE ATRIBUIDO A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN -ESAVI (Grave) Periodo epidemiológico IX, Colombia 2020. 2020;0–1.
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual Técnico Administrativo Administrativo del PAI. Tomo 4. 2015. 86 p.



11. Rothman KJ, Lash TL, Buehler JW, Cahill J. Modern Epidemiology. 2008.
12. Organización Panamericana de la Salud; Comunicación sobre vacunación segura: Orientaciones para apoyar al personal de salud en la comunicación con madres, padres, cuidadores y pacientes [Internet]. Washington, D.C.; 2020. Available from: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
13. Martínez M, Estévez A, Quijada H, Walteros D, Tolosa N, Paredes A, et al. Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014. Inf Quinc epidemiológico Nac [Internet]. 2015;20(3–4):42–77. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN vol 20 2015 num 3_4.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%202015%20num%203_4.pdf)
14. Higgins JP, Green S. Guide to the Contents of a Cochrane Protocol and Review. Cochrane Handb Syst Rev Interv Cochrane B Ser. 2008;51–79.



5. Anexos

1. Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

1. (adverse event following immunization).ti,ab
2. AEFI.ti,ab
3. (Vaccine product-related reaction).ti,ab
4. (Vaccine quality defect-related reaction).ti,ab
5. (Immunization error-related reaction).ti,ab
6. (Immunization anxiety-related reaction).ti,ab
7. (evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización).ti,ab
8. ESAVI.ti,ab
9. **OR #1 al #8**
10. exp vaccination/
11. exp immunization/
12. (Vaccination\$).ti,ab
13. (Active adj5 Immunization\$).ti,ab
14. **OR #10 al #13**
15. exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/
16. (Drug adj5 Related adj5 Side adj5 Effects).ti,ab
17. (Drug adj5 Side adj5 Effect).ti,ab
18. (Adverse adj5 Reaction\$).ti,ab
19. (Adverse adj5 Drug adj5 Reaction\$).ti,ab
20. (Drug adj5 Reaction\$ adj5 Adverse).ti,ab
21. (Adverse adj5 Drug adj5 Event\$).ti,ab
22. **OR #15 al #21**
23. **#14 AND #22**
24. **#9 OR #23**
25. exp causality/
26. (Causality adj5 assessment).ti,ab
27. Causalities.ti,ab
28. Causation\$.ti,ab
29. **OR #25 al #28**
30. **#24 AND #29**

Esta estrategia se adaptará para llevar a cabo la búsqueda en las diferentes bases de datos.



La salud
es de todos

Minsalud



MINSALUD



www.minsalud.gov.co



Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



@ietscolombia



[ietscolombia](https://soundcloud.com/ietscolombia)