



La salud  
es de todos

Minsalud

**REVISION SISTEMÁTICA RÁPIDA  
METODOLOGÍAS DE FARMACOVIGILANCIA  
ACTIVA DE VACUNAS (INCLUYENDO LAS DE  
COVID-19)**

**21 DE ENERO 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 Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, 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**

Huérfano-Herrera, César Ricardo. Químico Farmacéutico, MSc en Farmacología, Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Cabrera-Andrade, Betty Katherin. Fisioterapeuta, Magister en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Estrada-Orozco Kelly. Médica, Magister en Epidemiología Clínica, Magister en Neurociencia. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). 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**

Huerfano C; Cabrera B; Estrada-Orozco K. Metodologías de farmacovigilancia activa de vacunas (incluyendo las de Covid-19). 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](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2021



## Tabla de Contenido

1.	Introducción.....	7
1.1.	Condición de salud .....	7
1.1.1.	Definición y epidemiología .....	7
1.1.2.	Agente y transmisión .....	7
1.1.3.	Síntomas y factores de riesgo .....	8
1.1.4.	Diagnóstico.....	9
1.1.5.	Tratamiento .....	9
1.1.6.	Vacuna .....	9
1.1.7.	Registro INVIMA para vacunas.....	10
1.1.8.	Farmacovigilancia de Vacunas .....	11
1.1.9.	Vigilancia .....	11
1.1.10.	Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) 12	
2.	Alcance y objetivos.....	13
2.1.	Objetivo General.....	13
3.	Pregunta de la revisión .....	13
4.	Metodología.....	14
4.1.	Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura .....	14
4.1.1.	Criterios de elegibilidad .....	14
4.1.2.	Criterios de inclusión .....	14
4.1.3.	Criterios de exclusión .....	14
4.2.	Estrategias de búsqueda .....	14
4.2.1.	Métodos de búsqueda complementarios .....	16
4.3.	Gestión documental.....	16
4.4.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	16
4.5.	Evaluación de la calidad de la evidencia.....	16
4.6.	Extracción de datos .....	16
5.	Resultados .....	17
5.1	Búsqueda, tamización y selección de resultados.....	17
5.3	Síntesis de la evidencia.....	17
6.	Discusión.....	27
7.	Conclusiones.....	28
8.	Referencias .....	29
9.	Anexos .....	36
	Anexo 1. Bitácora de búsqueda .....	36



Anexo 2 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.  
39

Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos con las razones para su exclusión.  
..... 40



## Lista de abreviaturas y siglas

.AF.	Todos los campos (All Fields)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEFI	Eventos adversos después de la vacunación
AESI	Evento adverso de interés especial
ARN	Ácido ribonucleico
AVSS	Vigilancia activa de la seguridad de las vacunas
CAEFISS	Sistema Canadiense de Vigilancia de Eventos Adversos Después de la Inmunización
CEM	Monitoreo de eventos de cohorte
CIOMS	Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas
CoV-2	Coronavirus tipo 2
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus 2019
DRM	Titular del registro de medicamentos
EMA	Agencia Europea de medicamentos
ESAVI	Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización
FV	Farmacovigilancia
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
LAV	Vacuna viva atenuada
MERS	Síndrome respiratorio del Medio Oriente
NHS	National Health Service
OMS	Organización Mundial de Salud
OPS	Organización Panamericana de Salud
PCR	Proteína C reactiva
RLC	Países con recursos limitados
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SKG	Brecha de conocimiento significativa
SMS	Servicios de Mensajes cortos
UC	Unidades centinela
VLP	Vacuna de partículas similares a virus



## 1. Introducción

### 1.1. Condición de salud

#### 1.1.1. Definición y epidemiología

El reciente virus denominado Síndrome Respiratorio Agudo Grave Por Coronavirus 2 (SARS- CoV- 2) (por sus siglas en inglés), también conocido como el nuevo Coronavirus 2019 (nCoV- 2019), es un virus con genoma ARN de la familia del coronavirus, que causa la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) (1). En diciembre de 2019, se identificó un primer brote en un grupo de pacientes con neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China. (2–4), desde entonces, ha planteado una amenaza para la salud mundial, provocando graves consecuencias en muchos países y territorios (2).

El 11 de marzo del presente año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la nueva enfermedad COVID-19 como una emergencia de salud pública de interés internacional, por su alta propagación y progresión, ya que se transmite de persona a persona por secreciones respiratorias. De igual manera, advirtió que esta pandemia afectará a todos los sectores productivos y económicos mundiales (5). Desde su aparición, hasta el 20 de enero de 2021, se han reportado más de 191 países afectados con un total de 96.396.565 personas confirmadas, 2.063.594 fallecidos y 69.511.378 recuperados, según el Centro de recursos de coronavirus de la Universidad de Johns Hopkins (6) y la base de datos Worldometers (7).

La epidemia de COVID-19 se inició en Colombia el 6 de marzo 2020, en la actualidad por encima de 10.000 casos diarios son reportados y, a 20 de enero de 2021, se ha registrado un total de 1.939.071 casos confirmados de los cuales 114.295 están activos (8). Se estima que actualmente la letalidad es cerca del 4% o incluso menor, considerando que el número de casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos es varias veces mayor que el número de casos notificados (6). Aunque se estima que la prevalencia podría ser mucho mayor, actualmente en el país se están realizando estudios para determinar la verdadera prevalencia de la condición (9).

#### 1.1.2. Agente y transmisión

Los coronavirus son virus con genoma ARN mono catenarios con sentido positivo, estructuralmente son virus esféricos o pleomórficos, cuyo diámetro varía de 80 a 220 nm de diámetro (10). La envoltura viral tiene picos en forma de corona, de 20 nm de longitud que se asemejan a la corona de sol bajo microscopía electrónica, por lo tanto, se le ha denominado coronavirus (11). Los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae de la familia *Coronaviridae*, esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alpha, Beta, Gamma y Delta; COVID-19 es un *betacoronavirus*, del orden *Nidovirales* (10,12). Estos no habían sido considerados altamente patogénicos en humanos hasta el brote del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) en el 2002 en la provincia de Guangdong en China, los anteriores coronavirus que circulaban antes de este tiempo solo ocasionaban infecciones leves en personas inmunocompetentes (13). Diez años



después del SARS, otro coronavirus altamente patogénico emergió en los países del medio oriente, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Este/ Oriente (MERS- CoV) (12). La secuenciación del genoma completo del SARS-CoV-2 revela que es un nuevo betacoronavirus distinto del SARS-CoV (14). La secuencia de nucleótidos de SARS-CoV-2, mostró una identidad del 79.0% y 51.8% con SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente, y está estrechamente relacionada con el coronavirus similar al SARS de origen murciélago (bat-SL-CoVZC45) con 87.6% - 89% de identidad (15,16). Sin embargo, las proteínas estructurales del virus, ORF8 (open reading frame 8, por sus siglas en inglés) y ORF3b (open reading frame 3b, por sus siglas en inglés) difieren significativamente de otros coronavirus similares a SARS conocidos, lo que puede conferir diferencias en patogenicidad y transmisibilidad del SARS-CoV-2 (17).

La transmisibilidad del SARS-CoV-2 no se conoce con precisión (18). Un meta-análisis reciente sugiere que el número de reproducción básica ( $R_0$ ) del SARS-CoV-2 puede variar de 1.4 a 6.49 (media, 3.23; mediana, 2.79) (19). La acumulación de más datos epidemiológicos puede modificar este valor, pero se espera que  $R_0$  esté entre 2 y 3. El SARS-CoV-2 parece compartir el modo de transmisión con el SARS-CoV y el MERS-CoV, ya que se propaga principalmente a través de la secreción respiratoria o por gotas respiratorias al toser y estornudar (20). Se han descrito otras posibles formas de transmisión vinculadas a la capacidad del virus de permanecer en el aire o en superficies, y otras más, como la diseminación fecal-oral que aún se encuentran en estudio (21). Sin embargo, el patrón de transmisión observado en COVID-19 es distintivo del de SARS-CoV; dicho patrón indica que la propagación puede no controlarse efectivamente aislando al paciente después del inicio de la enfermedad (4); por lo tanto, lograr el tratamiento adecuado para la población ante la COVID-19 se ha convertido en una prioridad.

### 1.1.3. Síntomas y factores de riesgo

La mediana del período de incubación de SARS-CoV-2 es de 5,2 días y varía entre 4 a 7 días (22,23). Los signos y síntomas más comunes de la enfermedad incluyen fiebre, tos, malestar general, fatiga, dolor de garganta, otros signos de infecciones del tracto respiratorio superior y de manera menos frecuente, síntomas gastrointestinales. En algunos casos la infección puede progresar a enfermedad grave con disnea, neumonía y falla multiorgánica (24–26). Se ha sugerido que la población con mayor riesgo puede ser personas con una función inmune deficiente, como las personas mayores y las personas con disfunción renal y hepática (22,27). Así mismo, se ha reportado una mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores ( $\geq 60$  años) y entre aquellos con afecciones coexistentes (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, diabetes, entre otras) (28).

Generalmente, los pacientes con síntomas leves se recuperan después de 1 semana, mientras que los casos graves experimentan insuficiencia respiratoria progresiva debido al daño alveolar causado por el virus, que puede conducir a la muerte (29). El espectro clínico de COVID-19 varía de neumonía asintomática a mortal (29).





#### 1.1.4. Diagnóstico

Las pruebas para el diagnóstico de SARS-CoV-2 generalmente se basan en los resultados derivados de la prueba RT-PCR en muestras respiratorias y las pruebas de detección de antígenos virales en hisopado nasofaríngeo acorde con los lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de laboratorio del Ministerio de Salud y Protección Social (30,31). El cultivo viral, por el costo, tiempo y el nivel de bioseguridad requerido, tiene aplicación únicamente en el ámbito de investigación académica, mas no en diagnóstico clínico (32).

La identificación del ácido ribonucleico (ARN) de SARS-CoV-2 por RT-PCR, presenta una sensibilidad mayor al 95% y una especificidad del 100% en tracto respiratorio inferior, a partir de allí existen múltiples protocolos utilizados para la detección de SARS-CoV-2 por esta técnica (33). Es necesario aclarar que, la sensibilidad de la prueba varía según el lugar de toma de la muestra, siendo positiva en solo 56% (IC 95%: 35 al 77%) de los hisopados orofaríngeos, comparada con un 76% (IC 95%: 56 al 94%) de los hisopados nasofaríngeos, y con más de un 89% (IC 95%: 84-94%) en muestras de tracto respiratorio inferior (aspirado traqueal, lavado bronquial y lavado broncoalveolar) (34). Solo un 15% de los pacientes con neumonía tienen ARN viral detectable en suero (35). También se ha probado el rendimiento de la detección de SARS-CoV-2 por RT-PCR en saliva, encontrando una sensibilidad entre el 69 al 94% comparado con muestras del tracto respiratorio inferior (36).

#### 1.1.5. Tratamiento

Los resultados preliminares del ensayo de tratamientos Solidarity, el mayor ensayo controlado aleatorizado del mundo sobre tratamientos contra COVID-19, coordinado por la OMS, revelaron que regímenes terapéuticos como remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón parecen tener poco o ningún efecto en la mortalidad a los 28 días o en la evolución hospitalaria de los pacientes de COVID-19 (37). En ausencia de vacunas disponibles y tratamientos eficaces, las únicas herramientas de salud pública disponibles para controlar la transmisión de SARS-CoV-2 de persona a persona son el aislamiento, el distanciamiento social y las medidas de contención comunitaria (30).

Una gran variedad de enfoques terapéuticos está actualmente en investigación y se realizan ensayos clínicos y otros estudios para probar tratamientos en los que se sugiere un efecto benéfico (38).

#### 1.1.6. Vacuna

Según la OMS, se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos (39). El desarrollo de una vacuna es un proceso complejo y lento, que se diferencia del desarrollo de los medicamentos convencionales. Normalmente, el período de desarrollo



de una vacuna es de 12 a 15 años (40). Mientras que los medicamentos convencionales están orientados al tratamiento de una enfermedad cuyos síntomas han surgido, las vacunas están destinadas a ser utilizadas en personas que aún no presentan la condición clínica, con el fin de prevenirla (41). Los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de una vacuna se centran en demostrar su capacidad para prevenir la enfermedad, con reacciones adversas mínimas a corto plazo (42). Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios preclínicos que prueban varias vacunas candidatas en modelos animales, se estima que menos del 20% de las vacunas probadas pueden progresar en los ensayos clínicos en humanos (43).

Las vacunas tienen diversos métodos usados para la preparación, pueden ser vacunas tradicionales de patógenos completos o vacunas de nueva generación (38). Las vacunas tradicionales de patógenos completos consisten en vacunas vivas atenuadas (patógenos vivos con virulencia reducida) y vacunas inactivadas (patógenos inactivados térmica o químicamente), ambas son relativamente sencillas en sus procesos de desarrollo (44). Las vacunas vivas atenuadas introducen una infección leve que se asemeja a la infección real, lo que genera una fuerte respuesta inmunitaria y la memoria inmunológica puede durar años; sin embargo, los virus vivos atenuados tienen el potencial de inducir la enfermedad clínica en personas con inmunodeficiencia o revertir a una cepa virulenta (38). Las vacunas inactivadas son relativamente más seguras ya que los patógenos vivos no están involucrados, pero pueden generar menor inmunogenicidad y a menudo requieren múltiples dosis para establecer memoria inmune (45). Las vacunas de nueva generación, incluidas las vacunas de proteínas recombinantes y las vacunas basadas en vectores, solo incorporan un antígeno o antígenos específicos del patógeno, en lugar del patógeno completo, dando un mejor perfil de seguridad (46).

Desde el primer brote en 2002 de SARS-CoV, se ha realizado un trabajo sustancial para encontrar vacunas protectoras contra los coronavirus emergentes, con varias predicciones tempranas de que surgiría otro agente viral nuevo (47,48); dicho esfuerzo ha incluido la evaluación de diversas plataformas y, aunque la mayoría pudo inducir algún nivel de anticuerpos y respuestas de células T, no se informó de inmunidad esterilizante en varios estudios preclínicos y clínicos (49).

El significativo impacto global de la pandemia COVID-19, ha promovido el desarrollo de vacunas a una velocidad sin precedentes (49,50), y una característica importante en el panorama de la investigación y el desarrollo de vacunas para el SARS-COV-2 está representado por la variada gama de plataformas tecnológicas evaluadas (43). Muchas de estas plataformas son actualmente la base de vacunas ya autorizadas, por tanto, la experiencia y evidencia en relación a las plataformas de vacunas previas para otros tipos de infección viral podrían representar oportunidades para aumentar las velocidades de desarrollo y fabricación (43).

#### 1.1.7. Registro INVIMA para vacunas

Hasta la fecha solo un protocolo de investigación clínica con vacunas para infección por SARS-Cov-2 ha sido aprobado por INVIMA (51). Ensayo clínico titulado: “Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3, para evaluar la eficacia y



la seguridad de Ad26.COV2.S para la prevención de COVID-19 mediada por SARS-CoV-2 en adultos a partir de 18 años de edad” NCT04505722 (51).

Mediante la resolución No. 2021000183 del 5 de enero de 2021 emitida por el Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, se otorga la primera autorización Sanitaria de Uso de Emergencia (ASUE) a la vacuna PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE, desarrollada por la compañía farmacéutica Pfizer. Bajo la indicación de inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2, en personas mayores de 16 años de edad. La autorización es concedida por el término de un año y está condicionada a los nuevos conocimientos, en relación con la seguridad y eficacia, que surjan a partir de la investigación y experiencia clínica en el contexto colombiano e internacional (52).

#### 1.1.8. Farmacovigilancia de Vacunas

Se entiende por farmacovigilancia de vacunas la ciencia y actividades relacionadas con sistemas de vigilancia de monitorización permanente, relacionadas con la detección temprana, evaluación, comprensión, prevención y comunicación de eventos adversos después de la inmunización o de cualquier otro problema relacionado con la vacuna o la inmunización (53–55).

#### 1.1.9. Vigilancia

Consiste en la recopilación, cotejo y análisis sistemático y continuo de datos y difusión oportuna a quienes necesitan conocer la información para tomar medidas. El método de recolección de datos determina el tipo de vigilancia (56).

- **Vigilancia pasiva de la seguridad de las vacunas**

Consiste en la notificación espontánea o informes pasivos de eventos adversos posteriores a la inmunización (AEFI) por parte de proveedores de servicios de inmunización, hospitales, profesionales de salud y pacientes en cada país dependiendo de su sistema de vigilancia nacional, esta notificación es voluntaria por lo tanto susceptible de subregistro (57).

- **Vigilancia activa de la seguridad de las vacunas (AVSS)**

Se basa en la búsqueda sistemática de casos, busca conocer completamente el número de eventos adversos mediante un proceso continuo organizado (58).

La vigilancia activa incluye informes estimulados y estudios de cohortes. Estos países deben caracterizarse antes de la introducción de la vacuna y siempre que sea posible, deben utilizarse bases de datos clínicas computarizadas y otras tecnologías (57,58).

La AVSS es iniciada por el ministerio de salud u otra entidad responsable y mantiene un contacto regular con los proveedores de atención médica u otras fuentes de informes relevantes para identificar los casos de interés. Esta solicita regularmente informes de



varios proveedores, desde la recopilación activa como sitios centinela hasta estudios epidemiológicos diseñados que pueden ser retrospectivos o prospectivos (57,58).

Esta estrategia de vigilancia la propone la OMS con el fin que el perfil de seguridad de las vacunas recién disponibles se controle adecuadamente más allá de las etapas de desarrollo clínico (57,58).

Este tipo de vigilancia se usa en contextos tales como (57,58):

- 1) Introducción de vacunas
- 2) Nuevo problema de seguridad
- 3) Cambio en la naturaleza del programa de vacunación
- 4) Sistema de vigilancia pasiva inadecuado

Así el AVSS podría ser apropiado si hay algún aspecto del uso de la vacuna en países con recursos limitados (RLC) que difiera de tal manera que pueda existir una brecha de conocimiento significativa (SKG) (58,59).

#### **1.1.10. Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)**

Un 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 (60).

#### **1.2. Justificación de esta revisión rápida**

A pesar de que la investigación clínica de tratamientos para COVID19 ha sido intensiva, aún no se ha desarrollado y evaluado un fármaco antiviral eficaz en todos los grupos de pacientes. Por lo tanto, la necesidad de una vacuna con una alta eficacia y seguridad para toda la población contra el virus SARS-CoV-2 es urgente, una vacuna segura y eficaz podría ayudar de dos formas distintas: protección directa, donde los grupos de alto riesgo se vacunan para prevenir enfermedades, y protección indirecta, donde quienes están en contacto con individuos de alto riesgo son vacunados para reducir la transmisión (61).

Actualmente, hay más de 200 candidatos a vacunas de COVID-19 en desarrollo y ese número sigue aumentando. Al 4 de enero de 2021, 56 vacunas estaban siendo sometidas en desarrollo clínico y 166 en desarrollo preclínico (38,62). Sin embargo, la obtención de estas vacunas enfrenta una variedad de desafíos relacionados con su desarrollo, fabricación, almacenamiento y distribución, hasta la vacunación masiva (38,62).

El desarrollo de una vacuna segura, en un corto período de tiempo sigue representando serias dificultades y desafíos extraordinarios (63). Entre varios factores, el perfil de seguridad de la vacuna debe ser monitoreado después de que inicie su administración a la población general (63).



Por tanto, este informe presenta el conjunto de la evidencia global disponible con relación a la seguridad de las vacunas según las diferentes plataformas de preparación, con el fin de proporcionar información y antecedentes para la toma de decisiones en relación con las vacunas potencialmente eficaces y que puedan estar disponibles para COVID-19 en Colombia.

## 2. Alcance y objetivos

### 2.1. Objetivo General

Sintetizar la mejor evidencia disponible sobre metodologías de farmacovigilancia activa de vacunas, a fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

## 3. Pregunta de la revisión

**Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO**

¿Cuáles son las diferentes metodologías de farmacovigilancia activa de vacunas para determinar su seguridad o efectividad post-mercadeo?	
<b>P</b>	Individuos vacunados dentro de un respectivo Programa de Vacunación
<b>I</b>	Programas de Farmacovigilancia activa de vacunas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Virus inactivados o vivos atenuados (LAV)</li><li>• Partículas similares a virus (VLP)</li><li>• Basadas en ADN</li><li>• Basadas en ARN</li><li>• De nanopartículas,</li><li>• Con vectores de virus (replicante y no replicante),</li><li>• De subunidades de proteínas</li><li>• Genética</li><li>• Basadas en inmunidad entrenada</li></ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Programas de Farmacovigilancia pasiva de vacunas</li><li>• No ejecución de ningún Programa de Farmacovigilancia de vacunas</li></ul>
<b>O</b>	Seguridad <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos</li><li>• Frecuencia de eventos adversos</li><li>• Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI)</li></ul>

P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés “outcome”)



#### **4. Metodología**

##### **4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura**

###### **4.1.1. Criterios de elegibilidad**

A partir de la pregunta de investigación se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

###### **4.1.2. Criterios de inclusión**

###### Población

- Individuos pertenecientes a poblaciones candidatas a vacunas virales.

###### Intervención de interés

- Metodologías de farmacovigilancia activa de vacunas.

###### Comparadores

- Programas de Farmacovigilancia pasiva de vacunas
- No ejecución de ningún Programa de Farmacovigilancia de vacunas

###### Desenlaces

- Eventos adversos
- Frecuencia de eventos adversos
- Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI)

###### Tiempo

El tiempo de medición de los desenlaces se reportó de acuerdo con lo informado en las diferentes metodologías identificadas.

Las publicaciones objeto de la etapa de búsqueda correspondieron a revisiones sistemáticas, manuales, decretos u resoluciones que describieran los programas de farmacovigilancia activa de vacunas implementados en diferentes países.

###### **4.1.3. Criterios de exclusión**

- Se excluyeron metodologías de farmacovigilancia pasiva de vacunas.
- Se excluyeron metodologías de farmacovigilancia no específicas para vacunas.

##### **4.2. Estrategias de búsqueda**

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración



Cochrane (64) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (65).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, de ser posible incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (Plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (Plataforma Ovid)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP search portal
- ClinicalTrials.gov
- WHO - plataforma de la Iniciativa Global de Seguridad de las Vacunas (GVSI)
- Uppsala Monitoring Centre database
- EVDAS EudraVigilance data analysis system
- FAERS FDA adverse event reporting system
- FPDB French pharmacovigilance database
- ICSRs individual case safety reports
- irAEs immune-related adverse events
- VAERS vaccine adverse event reporting system

Se consultaron los sitios web de diversas agencias sanitarias de referencia, tales como:

- FDA (U.S. Food and Drug Administration): <https://www.fda.gov/>
- EMA (European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/en>
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Brasil): <http://portal.anvisa.gov.br/>
- PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - Japón): <https://www.pmda.go.jp/index.html>
- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Argentina): <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
- HPFB (Health Products and Food Branch of Health Canada): <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate>
- TGA (Therapeutic Goods Administration - Australia): <https://www.tga.gov.au/>

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de las preguntas en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La estrategia se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos según la fuente de información. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.





#### 4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

Se consultaron adicionalmente metodologías de farmacovigilancia postcomercialización en la página web del INVIMA y otras fuentes como Uppsala Monitoring Centre (UMC), MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido) y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Se consultó posible literatura gris sobre el tema en Google Scholar. Adicionalmente se llevó a cabo una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. Las estrategias de búsqueda se pueden consultar en el Anexo No. 1.

#### 4.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. La gestión de las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas electrónicas se realizó en Rayyan®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

#### 4.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Todas las referencias fueron tamizadas por un revisor (BK) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Un segundo revisor (CH) examinó las referencias excluidas por el primer revisor. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (BC) verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. No se identificó múltiples publicaciones de un mismo estudio. Un segundo revisor (CH) examinó las referencias excluidas por texto completo por parte del primer revisor. De manera previa se realizó un piloto para ajustar y optimizar este proceso.

#### 4.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

Las publicaciones que cumplieron los criterios de selección propuestos, se sometieron a un proceso de evaluación de su calidad metodológica. En el caso de revisiones sistemáticas, la herramienta empleada para ello fue el ROBIS (Tool to assess risk of bias in systematic reviews). En el caso de documentos normativos emitidos por agencias sanitarias u otros entes estatales, la evaluación de la calidad es una etapa que no aplica.

#### 4.6. Extracción de datos

La extracción de los datos se realizó de manera independiente por un único revisor para cada desenlace (BC); y posteriormente se verificó por un segundo revisor (CH), las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso. De manera previa se





realizó un piloto para ajustar y optimizar este proceso. En una etapa preliminar, se realizó un piloto de este proceso para realizar los ajustes y optimizaciones a los que hubiere lugar.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas, en consideración de la heterogeneidad de la evidencia, mediante un formato estandarizado; las tablas de resumen de evidencia incluyeron: metodología o programa de vigilancia activa en vacunas, entidad que promulga, desarrolla o publica la metodología, país, año de implementación de la metodología, objetivo de la herramienta o metodología, metodología utilizada, enfoque retrospectivo o prospectivo, si implica o no centros centinelas y el instrumento de notificación.

## **5. Resultados**

### **5.1 Búsqueda, tamización y selección de resultados**

Para la búsqueda enfocada a metodologías de farmacovigilancia activa en vacunas se encontró 1244 estudios potencialmente relevantes para esta revisión de bases de datos electrónicas y 31 mediante métodos complementarios. Luego de eliminar duplicados quedan 934 referencias; tras la tamización por título y resumen fueron incluidos un total de 32 documentos. De estos, posterior a la revisión de texto completo 12 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión propuestos. Finalmente, fueron incluidos 32 referencias para el análisis y síntesis de información. La mayor parte de documentos fueron identificados en las principales agencias reguladoras sanitarias de referencia con 31 documentos y un (1) estudio obtenido de la búsqueda sistemática de bases de datos electrónicas.

Las publicaciones seleccionadas correspondieron a documentos normativos emitidos por diferentes entes sanitarios u estatales, tales como agencias sanitarias, ministerios de salud de diferentes países, entre otros. Estos documentos correspondieron a manuales, resoluciones y reportes que describen los programas de farmacovigilancia activa de vacunas implementados en países como Argentina, Canadá, Estados Unidos, Países Bajos y la Unión Europea.

En el anexo 1 se presenta la bitácora de búsqueda, en el Anexo 2 se muestra el detalle en el diagrama PRISMA, el proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales. En el Anexo 3 se muestra el listado de estudios incluidos y excluidos con las razones para su exclusión.

### **5.3 Síntesis de la evidencia**

A partir de la evidencia encontrada, se pudieron identificar los siguientes programas y metodologías de farmacovigilancia activa de vacunas implementados en diferentes países del mundo (ver Tabla No. 2):



### *Global Vaccine Safety Blueprint*

El objetivo de la Global Vaccine Safety Blueprint (GVSB) es una iniciativa de la OMS para implementar programas de vigilancia de vacunas en países de bajos y medianos ingresos para garantizar su seguridad a través de la detección, notificación y análisis de posibles eventos adversos de estas intervenciones (59). La GVSB propone una serie de estrategias básicas para la implementación de programas de vigilancia de vacunas en países de bajos a medianos ingresos miembros de la OMS, tales como:

- Organizar la vigilancia activa existente y centinela a nivel nacional, regional y mundial para utilizar la variabilidad en las prácticas de vacunación e incrementar su capacidad y la puntualidad.
- Determinar las tasas de antecedentes de eventos de interés en la vigilancia activa y los sistemas centinela.
- Emplear sistemas de vigilancia pasiva como soporte principal para la presentación de informes AEFI (estableciendo los requisitos mínimos y la presentación de informes electrónicos; incentivando la presentación de informes pasivos haciendo que las partes interesadas conozcan el sistema).
- Comunicar los riesgos antes de la vacunación y abordar las inquietudes del receptor de la vacuna, sus cuidadores y el público.
- Desarrollar sistemas para investigar de AEFI para proporcionar datos de alta calidad para la evaluación de causalidad.
- Establecer un proceso en el país para evaluar las señales de seguridad de las vacunas de forma rápida y rigurosa.
- Desarrollar sistemas de vigilancia activa y centinela.

### *The Vaccine Safety Datalink (VSD)*

El Vaccine Safety Datalink (VSD) es un programa de vigilancia de vacunas integrado por la Oficina de Seguridad de Inmunizaciones del CDC y nueve organizaciones de atención médica de los Estados Unidos (66). El CDC y la FDA realizan un seguimiento de la seguridad de las vacunas posterior a la licencia mediante el Sistema de notificación de eventos adversos de las vacunas (VAERS por sus siglas en inglés), un sistema de notificación espontáneo (o pasivo). En cambio, el VSD aplica un programa de farmacovigilancia activa a través de las siguientes estrategias:

- Utilización de centros centinelas a través de los cuales se capta toda la información de los participantes en estudios de manera prospectiva.
- Implementación de bases de datos electrónicas a través de las cuales se consolida la información captada de los pacientes inmunizados en los centros centinelas.
- Análisis de los reportes de AEFIS realizados de manera voluntaria por diferentes actores en el proceso de vacunación como médicos tratantes, enfermeras, pacientes, cuidadores, fabricantes a través de Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) de los Estados Unidos.
- Implementación de encuestas y entrevistas personalizadas a pacientes vacunados en los casos que se considere necesario.



- Todos los estudios realizados por la VSD deben cumplir con requerimientos para el manejo de la información de los pacientes, establecidos por el “CDC Institutional Review Board” y el “Health Insurance Portability and Accountability Act (H1PAA)”.
- Realización de estudios longitudinales y de cohortes de poblaciones vacunadas.
- Seguimiento individualizado a largo plazo en casos específicos que se requiera.

### *Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines*

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en Ingles) lanzó en 2019 el Plan de Farmacovigilancia para Vacunas para COVID-19 (“Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines” en Ingles) (67). Este programa tiene el objetivo de fijar acciones específicas para las vacunas para COVID-19 usando como base las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP), integrando de esta manera los esfuerzos de todas las entidades regulatorias de la Unión Europea. Posee los siguientes componentes:

- Reportes periódicos: envío y consolidación mensual de los reportes captados por cada una de las agencias reguladoras de los países integrantes de la Unión Europea, en términos de reacciones adversas, AEFIS, cifras de personal vacuna, entre otros.
- Realización de estudios observacionales a través de redes de los centros de vacunación y de investigación, lo que se traduce un programa de farmacovigilancia activa. Estos estudios serán apoyados y acompañados por la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP por sus siglas en Ingles).
- Proyecto ACCESS, el cual tiene por objeto hacer un seguimiento constante en términos de seguridad, cobertura y efectividad de las vacunas para COVID-19.

### *IMPACT (Canadian Immunization Program Monitoring ACTive) y CAEFISS (Sistema Canadiense de Vigilancia de Eventos Adversos Después de la Inmunización)*

El Programa IMPACT dentro del programa CAEFFIS en Canadá, una red nacional basada en vigilancia activa en una red de 12 hospitales centinela que busca signos y síntomas en niños buscando la relación temporal con una previa vacunación, dirigida por pediatras e infectólogos, la cual comparte datos con la OMS a través del observatorio Uppsala (68). Tiene por objetivo Detectar cualquier ocurrencia inesperada o inusual que resulte en hospitalización después de administrar las vacunas y proporcionar información sobre qué tan bien funcionan los programas de inmunización canadienses. Está en una posición ideal para monitorear cualquier cambio en las tasas de eventos, nuevas señales de preocupación y enfermedades emergentes

### *Plan Estratégico Para La Vacunación Contra La Covid-19 En La República Argentina*

Es un programa diseñado por el ministerio de salud en este año, tiene el propósito de monitorear seguridad y efectividad de los resultados de vigilancia de ESAVI, con una alerta rápida al equipo de vigilancia que acelera los procesos de detección e



investigación (69). Consiste básicamente en la vigilancia de los AESI en unidades centinela que evaluarán la frecuencia de estos eventos en comparación con el periodo pre vacunación 5 años atrás y seguimiento a estas cohortes.

### *Programa de Gerenciamento de Risco e Tecnologia Farmacêutica*

Es un programa creado por el Ministerio de salud de Brasil en 2020, consiste en seguimiento de datos con hospitales y unidades de salud de la Red Centinela y un llamado Plan de Gestión de Riesgos (PGR) que los laboratorios con registro de vacunas en Brasil remitir a Anvisa en el momento del registro sanitario, en las situaciones previstas en los marcos normativos vigentes (70). El documento debe incluir: especificaciones de seguridad, datos epidemiológicos, descripción de las actividades de farmacovigilancia, descripción de los riesgos potenciales, de medidas específicas para la presentación de información crítica faltante, previsión de la recopilación de información, además de los estudios planificados, descripción de las acciones adicionales propuestas para minimizar los riesgos en la farmacovigilancia, descripción de las acciones de seguridad adoptadas por DRM (71). La priorización de las notificaciones relacionadas con las vacunas contra Covid-19 se llevará a cabo a través de VigiMed, el sistema de Anvisa para notificar eventos adversos de medicamentos y vacunas. Los técnicos de la agencia monitorearán las entradas diarias en el sistema, tratando los casos relacionados con el nuevo coronavirus con primacía. Cuando haya evidencia de evento adverso, se realizará el análisis y la investigación.

### *Vigilance and Risk Management of Medicines (VRMM)*

Es una iniciativa del Reino Unido que tiene como objetivo Garantizar a la Junta Unitaria que el MHRA pueda regular múltiples aplicaciones de la vacuna COVID-19, garantizando el rigor científico y la independencia (72), consiste en una farmacovigilancia proactiva y casi en tiempo real de las vacunas COVID-19, el enfoque de cuatro puntos implica:

#### *Mejora pasiva vigilancia*

- Comparación de las tasas de notificación de la tarjeta amarilla con las tasas de incidencia de fondo - Análisis "observado vs esperado".

#### *Vigilancia activa*

- Basada en la web dirigida (para caracterizar la seguridad en cohortes específicas excluidas de los ensayos clínicos).
- "Análisis de ciclo rápido" de los registros sanitarios electrónicos (vigilancia proactiva de eventos adversos de especial interés en los datos de Clinical Practice Research Datalink (CPRD) para detectar fortalecer rápidamente las señales de seguridad).
- Estudios epidemiológicos ad hoc de preocupaciones importantes de seguridad. (Board Meeting Held In Public).

### *Vaxtracker*



Es un programa desarrollado por Australia en 2011, diseñado para monitorear eficientemente la seguridad de las vacunas nuevas mediante la detección temprana de señales de eventos adversos graves, automatiza el contacto con los padres o cuidadores de niños inmunizados por correo electrónico y/o mensaje SMS a su teléfono (73). Un hipervínculo en el correo electrónico y los mensajes de texto enlazan a una encuesta basada en la web que explora los eventos adversos después de la inmunización y si requiere son contactados por una enfermera. Los datos se recopilan y se analizan casi en tiempo real para identificar cualquier posible seguridad (73).



**Tabla 2. Programas y metodologías de Farmacovigilancia Activa de vacunas**

Metodología o programa de Vigilancia activa en vacunas	Entidad que la promulga, desarrolla o publica	País	Año de implementación	Objetivo	¿Especifica para vacuna SARS-COV-2?	Metodología de Vigilancia	¿Enfoque prospectivo o retrospectivo?	¿Implica centros centinelas?	Instrumento de notificación
Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 (GVS2.0)	OMS	Países de bajos o medianos ingresos	2019	El objetivo de la Global Vaccine Safety Blueprint es implementar programas de vigilancia de vacunas en países de bajos y medianos ingresos para garantizar su seguridad a través de la detección, notificación y análisis de posibles eventos adversos de estas intervenciones.	No	La GVS2.0 propone una serie de estrategias básicas para la implementación de programas de vigilancia de vacunas en países de bajos a medianos ingresos miembros de la OMS, tales como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organizar la vigilancia activa existente y centinela a nivel nacional, regional y mundial para utilizar la variabilidad en las prácticas de vacunación e incrementar su capacidad y la puntualidad.</li> <li>• Determinar las tasas de antecedentes de eventos de interés en la vigilancia activa y los sistemas centinela.</li> <li>• Emplear sistemas de vigilancia pasiva como soporte principal para la presentación de informes AEFI (estableciendo los requisitos mínimos y la presentación de informes electrónicos; incentivando la presentación de informes pasivos haciendo que las partes interesadas conozcan el sistema).</li> <li>• Comunicar los riesgos antes de la vacunación y abordar las inquietudes del receptor de la vacuna, sus cuidadores y el público.</li> <li>• Desarrollar sistemas para investigar de AEFI para proporcionar datos de alta calidad para la evaluación de causalidad.</li> <li>• Establecer un proceso en el país para evaluar las señales de seguridad de las vacunas de forma rápida y rigurosa.</li> <li>• Desarrollar sistemas de vigilancia activa y centinela.</li> </ul>	Prospectivo	Sí	Instrumento de reporte alineado bajo los estándares ICH-E2B (R2 y R3)
The Vaccine Safety Datalink (VSD)	CDC	Estados Unidos	No aplica	El CDC y la FDA realizan un seguimiento de la seguridad de las vacunas posterior a la licencia mediante el Sistema de notificación de eventos adversos de las vacunas (VAERS), un sistema de notificación espontáneo (o pasivo)	No	El Vaccine Safety Datalink (VSD) es un programa de vigilancia de vacunas integrado por la Oficina de Seguridad de Inmunizaciones del CDC y nueve organizaciones de atención médica de los Estados Unidos. El VSD aplica un programa de farmacovigilancia activa de vacunas a través de las siguientes estrategias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización de centros centinelas a través de los cuales se capta toda la información de los participantes en estudios de manera prospectiva.</li> <li>• Implementación de bases de datos electrónicas a través de las cuales se consolida la información captada de los pacientes inmunizados en los centros centinelas.</li> <li>• Análisis de los reportes de AEFIS realizados de manera voluntaria por diferentes actores en el proceso de vacunación como médicos tratantes, enfermeras, pacientes, cuidadores, fabricantes a través de Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) de los Estados Unidos.</li> <li>• Implementación de encuestas y entrevistas personalizadas a pacientes vacunados en los casos que se considere necesario.</li> <li>• Todos los estudios realizados por la VSD deben cumplir con requerimientos para el manejo de la información de los pacientes, establecidos por el "CDC Institutional Review Board" y el "Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)".</li> <li>• Realización de estudios longitudinales y de cohortes de poblaciones vacunadas.</li> <li>• Seguimiento individualizado a largo plazo en casos específicos que se requiera.</li> </ul>	Prospectivo y retrospectivo	Sí	Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines	EMA	Unión Europea	2020	La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en Inglés) lanzó en 2019 el Plan de Farmacovigilancia para Vacunas para COVID-19 ("Pharmacovigilance Plan of the EU")	Sí	Posee los siguientes componentes: Reportes periódicos: envío y consolidación mensual de los reportes captados por cada una de las agencias reguladoras de los países integrantes de la Unión Europea, en términos de reacciones adversas, AEFIS, cifras de personal vacuna, entre otros. Realización de estudios observacionales a través de redes de los centros	Prospectivo y retrospectivo, hay amplia libertad en la posibilidad de realizar distintos	Sí	No especificado



Metodología o programa de Vigilancia activa en vacunas	Entidad que la promulga, desarrolla o publica	País	Año de implementación	Objetivo	¿Específica para vacuna SARS-COV-2?	Metodología de Vigilancia	¿Enfoque prospectivo o retrospectivo?	¿Implica centros centinelas?	Instrumento de notificación
				Regulatory Network for COVID-19 Vaccines" en Inglés). Este programa tiene el objetivo de fijar acciones específicas para las vacunas para COVID-19 usando como base las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP), integrando de esta manera los esfuerzos de todas las entidades regulatorias de la Unión Europea.		de vacunación y de investigación, lo que se traduce un programa de farmacovigilancia activa. Estos estudios serán apoyados y acompañados por la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología Y Farmacovigilancia (ENCEPP por sus siglas en Inglés). Proyecto ACCESS, el cual tiene por objeto hacer un seguimiento constante en términos de seguridad, cobertura y efectividad de las vacunas para COVID-19.	tipos de estudios observacionales		
CAEFISS (Sistema Canadiense de Vigilancia de Eventos Adversos Después de la Inmunización) - IMPACT (Canadian Immunization Program Monitoring ACTive)	The Public Health Agency of Canadá	Canadá	1991	Detectar cualquier ocurrencia inesperada o inusual que resulte en hospitalización después de administrar las vacunas y proporcionar información sobre qué tan bien funcionan los programas de inmunización canadienses. Está en una posición ideal para monitorear cualquier cambio en las tasas de eventos, nuevas señales de preocupación y enfermedades emergentes	No	La red nacional de vigilancia hospitalaria pediátrica involucra 12 centros canadienses IMPACT que tiene un monitor de enfermería que está supervisado por un médico especializado en pediatría y / o enfermedades infecciosas. Otros miembros del personal ayudan con la búsqueda de casos. Los casos de eventos adversos después de la inmunización notificados por los centros IMPACT reflejan asociaciones "temporales", (notifican eventos después de una vacuna), pero estos eventos pueden ser casuales. La notificación no significa que sean causados por la vacuna. La enfermera IMPACT monitorea los informes de eventos adversos después de la inmunización a la salud pública local para su seguimiento y al Sistema Canadiense de Vigilancia de Eventos Adversos Después de la Inmunización (CAEFISS) de la Agencia de Salud Pública de Canadá. Los monitores de enfermería también responden a solicitudes de más información sobre casos seleccionados que son revisados por el Comité Asesor de Evaluación de Causalidad. Este comité revisa los eventos adversos más graves y decide si podrían haber sido causados o no por la vacuna. para buscar activa y sistemáticamente en todos los ingresos hospitalarios determinados AEFI (condiciones neurológicas, trombocitopenia, complicaciones locales o alérgicas de la vacunación, invaginación intestinal), enfermedades prevenibles por vacunación (los casos en los que el fracaso de la vacuna podría ser un factor) y enfermedades infecciosas seleccionadas en niños que son (o pronto serán) prevenibles por vacunación. Se capturan colectivamente más del 90% de todas las admisiones de atención terciaria pediátrica. Los informes resumidos de IMPACT están disponibles para los profesionales de la salud y el público en el sitio web de la Sociedad Canadiense de Pediatría	Retrospectivo	Si	IMPACT: comparten datos de la AEFI con la OMS a través del Observatorio de Uppsala
PLAN ESTRATÉGICO PARA LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19 EN LA REPÚBLICA ARGENTINA	Ministerio de salud de Argentina	Argentina	2021	Monitorear seguridad y efectividad de los resultados de vigilancia de ESAVI	Si	<ul style="list-style-type: none"><li>Vigilancia activa: Basada en el actual sistema de vigilancia de ESAVI en la notificación mediante el SIISA. A fin de facilitar la detección e investigación de los eventos sucedidos luego de la administración de las vacunas contra COVID-19, se incorporó a la plataforma una alerta rápida para el equipo de vigilancia que permita acelerar los procesos de detección e investigación de los mismos. Consiste en la vigilancia de los AESI que se realizarán a través de las unidades centinelas (UC), que evaluarán la frecuencia de estos eventos en comparación con el período pre vacunación, realizarán vigilancia prospectiva de AEFI seleccionados que se compararán con una vigilancia retrospectiva de 5 años en cada institución, lo que permitirá evaluar cambios en la incidencia hospitalaria de dichos eventos. Seguimiento de cohortes: Las personas incluidas serán contactadas a intervalos definidos por un equipo de investigación en forma telefónica con el fin de detectar cualquier evento posible, tanto los definidos previamente como aquellos que no hayan sido descritos, y que los vacunados manifiesten presentar y se completará una ficha de vigilancia, con el</li></ul>	Prospectivo	Si	No aplica, se basa en la notificación descrita en la metodología basada en la plataforma SIISA





Metodología o programa de Vigilancia activa en vacunas	Entidad que la promulga, desarrolla o publica	País	Año de implementación	Objetivo	¿Especifica para vacuna SARS-COV-2?	Metodología de Vigilancia	¿Enfoque prospectivo o retrospectivo?	¿Implica centros centinelas?	Instrumento de notificación
						objetivo de analizar la frecuencia de dichos eventos y poder detectar cambios en la incidencia. Se llevará a cabo inicialmente en el personal de salud.			
Vacina: entenda o Programa de Gerenciamento de Risco e Tecnologia Farmacêutica	Ministerio de salud de Brasil		2020	Verificar si los beneficios relacionados con el uso de medicamentos, como las vacunas, permanecen presentes después de que el producto entra en el mercado.	Si	<p>Ante la pandemia del Covid-19 ya está en marcha el seguimiento de datos con hospitales y unidades de salud de la Red Centinela.</p> <p>• <b>Plan de Gestión de Riesgos (PGR)</b> Los laboratorios con registro de vacunas en Brasil deben presentar el PGR a la Agencia. Este documento deberá ser elaborado y remitido a Anvisa en el momento del registro sanitario, en las situaciones previstas en los marcos normativos vigentes. El documento debe incluir:</p> <p>I - Especificaciones de seguridad y datos de exposición de estudios no clínicos, clínicos y posteriores a la comercialización II - Datos epidemiológicos, que contienen información sobre la población que es probable que esté expuesta al producto (población objetivo) y las comorbilidades pertinentes de esta población III - Descripción de las actividades de farmacovigilancia que debe llevar a cabo el titular del registro de medicamentos (DRM) IV - Descripción de los riesgos potenciales e identificados contemplados en la especificación de seguridad, así como las respectivas medidas de farmacovigilancia propuestas para monitorearlos V - Descripción de medidas específicas para la presentación de información crítica faltante; VI - Previsión de la recopilación de información, además de los estudios planificados, con el objetivo de aumentar el conocimiento de la seguridad de los productos, cuando el DRM lo considere necesario; VII - Descripción de las acciones adicionales propuestas para minimizar los riesgos en la farmacovigilancia, cuando corresponda VIII - Descripción de las acciones de seguridad adoptadas por DRM, resultantes de las medidas reglamentarias adoptadas por autoridades sanitarias extranjeras, cuando corresponda Priorización de notificaciones La priorización de las notificaciones relacionadas con las vacunas contra Covid-19 se llevará a cabo a través de VigiMed, el sistema de Anvisa para notificar eventos adversos de medicamentos y vacunas. Ciudadanos, profesionales de la salud, hospitales e industrias pueden hacer notificaciones. Los técnicos de la agencia monitorearán las entradas diarias en el sistema, tratando los casos relacionados con el nuevo coronavirus con primacía. Cuando haya evidencia de evento adverso, se realizará el análisis y la investigación</p>	Prospectivo	Si	VigiMed
Management of Medicines division (VRMM)	MHRA	Reino Unido	2020	Garantizar a la Junta Unitaria que el MHRA pueda regular múltiples aplicaciones de la vacuna COVID-19 en paralelo. El documento considera que la preparación de la MHRA para cumplir es una prioridad, al tiempo que garantiza que se mantenga el rigor científico y la independencia.	Si	<p>Management of Medicines Division (VRMM) cuenta con una estrategia de farmacovigilancia proactiva y casi en tiempo real de las vacunas COVID-19, con el apoyo del asesoramiento de un grupo de trabajo de expertos del CHM (Commission on Human Medicines) sobre vigilancia de seguridad. El enfoque de vigilancia de cuatro puntos implica:</p> <p>Mejora pasiva vigilancia • Comparación de las tasas de notificación de la tarjeta amarilla con las tasas de incidencia de fondo - Análisis "observado vs esperado" Vigilancia activa • Basada en la web dirigida (para caracterizar la seguridad en cohortes específicas excluidas de los ensayos clínicos)</p>	Prospectivo	No	VRMM





Metodología o programa de Vigilancia activa en vacunas	Entidad que la promulga, desarrolla o publica	País	Año de implementación	Objetivo	¿Específica para vacuna SARS-COV-2?	Metodología de Vigilancia	¿Enfoque prospectivo o retrospectivo?	¿Implica centros centinelas?	Instrumento de notificación
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Análisis de ciclo rápido" de los registros sanitarios electrónicos (vigilancia proactiva de eventos adversos de especial interés en los datos de Clinical Practice Research Datalink (CPRD) para detectar / fortalecer rápidamente las señales de seguridad)</li> <li>• Estudios epidemiológicos ad hoc de preocupaciones importantes de seguridad.</li> </ul>			
Vaxtracker (A novel active online surveillance system)	Australia Government Department of Health, Hunter New England Local Health District, New South Wales	Australia	2011	Diseñado para monitorear eficientemente la seguridad de las vacunas nuevas mediante la detección temprana de señales de eventos adversos graves. El sistema Vaxtracker automatiza el contacto con los padres o cuidadores de niños inmunizados por correo electrónico y/o mensaje SMS a su teléfono inteligente	No	Está diseñado para monitorear eficientemente la seguridad de las vacunas nuevas mediante la detección temprana de señales de eventos adversos graves. El sistema Vaxtracker automatiza el contacto con los padres o cuidadores de niños inmunizados por correo electrónico y/o mensaje SMS a su teléfono. Un hipervínculo en el correo electrónico y los mensajes de texto enlazan a una encuesta basada en la web que explora los eventos adversos después de la inmunización y si requiere son contactados por una enfermera. Los datos se recopilan y se analizan casi en tiempo real para identificar cualquier posible seguridad. La realización de la encuesta en línea permite la recopilación, el análisis y el informe oportuno de los datos del AEFI, así como la detección de señales que indican posibles problemas de seguridad asociados con una vacuna.	Prospectivo	No	Vaxtracker

Fuente: Grupo desarrollador

AEFI(S) Eventos adversos después de la vacunación  
 ANVISA Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria  
 CAEFISS Sistema Canadiense de Vigilancia de Eventos Adversos Después de la Inmunización)  
 CDC Centers for Disease Control and Prevention  
 CHM Commission on Human Medicines  
 CPRD Clinical Practice Research Datalink  
 DRM Titular del registro de medicamentos  
 ENCePP Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología Y Farmacovigilancia  
 ESAVI Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación  
 FDA Food and Drug Administration  
 GVP Buenas Prácticas de Farmacovigilancia  
 GVS2.0 Global Vaccine Safety Blueprint 2.0  
 ICH-E2B Harmonisation for better health - Individual Case Safety Report  
 IMPACT Canadian Immunization Program Monitoring ACTive  
 MHRA Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios  
 OMS Organización Mundial de Salud  
 PGR Plan de gestión de riesgos  
 SIISA Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino  
 UC Unidades Centinelas  
 VAERS Vaccine Adverse Event Reporting System  
 VRMM Management of Medicines Division  
 VRMM Management of Medicines division VRMM  
 VSD The Vaccine Safety Datalink



La salud  
es de todos

Minsalud

VSD

Vaccine Safety



## 6. Discusión

En gran parte de los países se realiza una vigilancia de vacunas de forma pasiva a través de la notificación de los ESAVI, una de las principales desventajas de los programas de farmacovigilancia pasiva es que tienen como principal fuente de información los reportes voluntarios o notificación espontánea que hacen los diferentes actores que participan en el proceso de vacunación (médicos, enfermeras, pacientes, cuidadores, fabricantes). Por otro lado, la vigilancia pasiva se caracteriza por captar estos eventos semanas o meses después de su ocurrencia, después que la información ha surtido todo el proceso desde el reporte voluntario hasta finalmente su análisis causal (74).

Cuando no hay una adecuada educación y promoción de estos reportes voluntarios, puede haber lugar a un subregistro de AEFIS y por lo tanto no permite una cuantificación real del riesgo (75).

Los efectos adversos graves constituyen un importante problema de salud pública como causa de morbilidad, mortalidad y alto gasto médico, lo que refuerza la importancia de la implementación de sistemas de vigilancia activa para la seguridad del paciente (76,77).

Los programas de farmacovigilancia activa de vacunas que existen en diferentes países eliminan esta limitación al contar con fuentes propias de información, estas fuentes son las provenientes de vigilancia centinela, monitoreo de eventos de cohorte, CEM) y enlace de datos, lo que se traduce en información casi en tiempo real. Hasta el momento hay varios países con vigilancia activa en vacunas como el reino unido, estados unidos, Canada, Australia, Brasil y emergentes para Covid-19 en Argentina, entre otros, y han dado cuenta de que esta metodología, aunque no perfecta, ha logrado disminuir la brecha del subregistro de estos eventos, lo que ha dado lugar al control de vacunas (Soltani, M. 2012, CIOMS 2017).

El método seleccionado dependerá de factores como la experiencia, los recursos y la financiación disponibles y los datos necesarios y disponibles para AVSS. (COVID-19 vaccines: SAFETY SURVEILLANCE MANUAL)

En cuanto a temporalidad, la AVSS permite la captación e identificación de posibles reacciones adversas en tiempo real y de esta manera permite tomar decisiones de manera más oportuna. Una situación que ilustra este punto sucedió en el pasado mes de diciembre de 2020, cuando inicio la vacunación para SARS-COV-2 COVID-19 en el Reino Unido y algunos trabajadores del National Health Service (NHS) presentaron reacciones alergias serias. La oportuna actuación del programa de farmacovigilancia permitió emitir una advertencia aclarando que la vacuna no se recomendaba para personas que hayan presentado una reacción alérgica a una vacuna anterior, una dosis previa de vacuna para COVID-19 o cualquier medicamento o cosméticos.



Las limitaciones para esta revisión esta intrínseca a la revisión rápida, lo cual limita una exploración mas a fondo sobre la evidencia y experiencia que existe sobre el tema. Otra limitación es que las herramientas utilizadas para la vigilancia activa no se encuentran detalladamente descritas, no se encontró hasta el momento una revisión sistemática o metanálisis que sintetice la información disponible sobre este tema, y tampoco hay estudios concluyentes sobre la efectividad de esta metodología.

## 7. Conclusiones

- La importancia de la farmacovigilancia activa de vacunas radica en la oportunidad de identificar el AEFI y poder implementar un plan de mejora o solución oportuna frente a estos acontecimientos.
- Los programas de farmacovigilancia activa se basan en monitoreo de eventos de cohorte (CEM) con investigación de los casos con diferentes diseños y en la mayoría de los países se concentran en la estrategia de centros centinelas y enlace de datos.
- La vigilancia activa de vacunas permite establecer el perfil de seguridad de vacunas que es imposible determinar en un estudio en fase III.
- El objetivo de una AVSS s estimar el riesgo de un AEFI en una población expuesta a una vacuna y para evaluar el riesgo de un AEFI en particular, es necesario determinar los riesgos relativos.
- La AVSS permite la estimación del riesgo relativo, las tasas en una cohorte de comparación, o tasas de incidencia.



## 8. Referencias

1. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. American Journal of Clinical Pathology. 2020.
2. Sheng WH. Coronavirus disease 2019 (covid-19). J Intern Med Taiwan. 2020;
3. Glass CA, Cash JC, Mullen J. Coronavirus Disease (COVID-19). In: Family Practice Guidelines. 2020.
4. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. Journal of Medical Virology. 2020.
5. Centro de Prensa - OMS. OVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 2020.
6. Johns Hopkins University. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020.
7. Dadax. Worldometers Coronavirus Update (Live) [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
8. Instituto nacional de salud. Coronavirus en Colombia -Reporte 24-11-2020. 2020.
9. Instituto nacional de salud. Estudio Nacional de Seroprevalencia. ins.gov.co. 2020.
10. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clínica Española. 2020;
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;
12. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl). 2020;
13. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk H-D, et al. SARS--beginning to understand a new virus. Nat Rev Microbiol. 2003 Dec;1(3):209–18.
14. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;
15. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 2020;
16. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M, et al. Molecular Evolution Analysis and Geographic Investigation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Like Virus in Palm Civets at an Animal Market and on Farms. J Virol. 2005;
17. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;
18. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Tropical Medicine and International Health. 2020.
19. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med. 2020;



20. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.
21. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;
22. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;
23. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. 2020.
24. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;
26. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *Journal of Molecular Histology*. 2020.
27. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020.
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;
29. Taisheng Li, Wei Cao, Onli, Hongwei Fan, Juhong Shi. Beijing Union Medical College Hospital on “pneumonia of novel coronavirus infection” diagnosis and treatment proposal (V2.0). *Medical Journal of Beijing Union Medical College Hospital*. 2020.
30. Saavedra C, Acevedo S, Solorzano C, Medina D, Vergara E, Rodriguez G. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24 (3 (S1)):1–146.
31. MinSalud. LINEAMIENTOS PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO DURANTE LA PANDEMIA DEL SARS-COV-2 (COVID-19) EN COLOMBIA Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá. 2020;
32. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging Microbes and Infections*. 2020.
33. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;
34. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Lee MJ, Loeb M, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;
35. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.



36. Nacher M, Mergeay-Fabre M, Blanchet D, Benois O, Pozl T, Sainte-Rose V, et al. Prospective comparison of saliva and nasopharyngeal swab sampling for mass screening 2 for COVID-19 3. medRxiv. 2020;
37. Organization WH. Solidarity Therapeutics Trial produces conclusive evidence on the effectiveness of repurposed drugs for COVID-19 in record time. 2020. 2020.
38. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. AAPS PharmSciTech. 2020.
39. Arrazola MP, de Juanes JR, García de Codes A. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;
40. Han S. Clinical vaccine development. Clin Exp Vaccine Res. 2015;
41. Kamal AM, Mitruț P, Docea AO, Șoșoi S Șerban, Kamal CK, Mitruț R, et al. Double therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. A pharmacogenetic guide for predicting adverse events. Farmacia. 2017;
42. Black S. The costs and effectiveness of large Phase III pre-licensure vaccine clinical trials. Expert Review of Vaccines. 2015.
43. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). International journal of molecular medicine. 2020.
44. Murphy K. Janeway's Immunobiology. Janeway's Immunobiology. 2016.
45. Offit PA. The Cutter Incident, 50 Years Later. N Engl J Med. 2005;
46. Vartak A, Sucheck SJ. Recent advances in subunit vaccine carriers. Vaccines. 2016.
47. Burton DR, Walker LM. Rational Vaccine Design in the Time of COVID-19. Cell Host Microbe. 2020;
48. Gretebeck LM, Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses. Current Opinion in Virology. 2015.
49. Al-Kassmy J, Pedersen J, Kobinger G. Vaccine candidates against coronavirus infections. Where does COVID-19 stand? Viruses. 2020.
50. Kochhar S, Salmon DA. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. Vaccine. 2020.
51. Invima. Protocolos de investigación clínica con vacunas 2014-2020 - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Dispositivos médicos y equipos biomédicos. 2020.
52. INVIMA. Invima otorga la primera Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE, para vacunas contra COVID-19 - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.invima.gov.co/invima-otorga-la-primera-autorizacion-sanitaria-de-uso-de-emergencia-asue-para-vacunas-contra-covid-19>
53. WHO/CIOMS. Definitions and Applications of Terms for Vaccine Pharmacovigilance [Internet]. 2012. Available from: <https://cioms.ch/publications/product/definitions-and-applications-of-terms-for-vaccine-pharmacovigilance/>
54. Moro PL, Haber P, McNeil MM. Challenges in evaluating post-licensure vaccine safety:



- observations from the Centers for Disease Control and Prevention. Expert Review of Vaccines. 2019.
55. Bahri P, Rågo L. CIOMS Guide To Vaccine Safety Communication – Executive summary. In: Vaccine. 2019.
  56. WHO. Global vaccine safety blueprint. World Health Organization. 2016.
  57. World Health Organization. Global Manual on surveillance of Adverse Events Following Immunization. 2016;(WA 115):13,15,38,43. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/Global\\_Manual\\_revised\\_12102015.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1)
  58. Of C for IO, Medical Sciences (CIOMS). CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance. 2017.
  59. (WHO). WHO. Global vaccine safety blueprint [Internet]. 2012. Available from: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)
  60. Vacunación segura: Módulos de capacitación, Módulo IV, aspectos técnicos y clínicos de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). 2007.
  61. Lipsitch M, Dean NE. Understanding COVID-19 vaccine efficacy. Science (80- ). 2020;
  62. Gavi.org. The Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) - COVID 19. Vaccine. 2020.
  63. Dagotto G, Yu J, Barouch DH. Approaches and Challenges in SARS-CoV-2 Vaccine Development. Cell Host and Microbe. 2020.
  64. Garritty C, Stevens A, Gartlehner G, King V, Kamel C. Cochrane Rapid Reviews Methods Group to play a leading role in guiding the production of informed high-quality, timely research evidence syntheses. Systematic Reviews. 2016.
  65. Díaz D, Peña E, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2018.
  66. Yih WK, Kulldorff M, Fireman BH, Shui IM, Lewis EM, Klein NP, et al. Active surveillance for adverse events: The experience of the vaccine safety datalink project. Pediatrics. 2011;127(SUPPL. 1).
  67. EMA. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. 2020;31(0):1–8. Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
  68. Bettinger J, Halperin S, Vaudry W, Law LB, Scheifele SD. The Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT): Active surveillance for vaccine adverse events and vaccine-preventable diseases. Canada Commun Dis Rep. 2014;40(S3):41–4.
  69. Ministerio de Salud Argentina. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 2020.
  70. Vacina: entenda o Programa de Gerenciamento de Risco e Tecnologia Farmacêutica — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/o-que-vem-apos-o-registro-de-uma-vacina-contr-covid-19>
  71. FARMACO VIGILÂNCIA [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/194json-file-1>





72. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Vigilance and Risk Management of Medicines (VRMM) [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
73. Munnoch S-A, Cashman P, Peel R, Attia J, Hure A, Durrheim DN. Participant-Centered Online Active Surveillance for Adverse Events Following Vaccination in a Large Clinical Trial: Feasibility and Usability Study. J Med Internet Res [Internet]. 2019 Oct 23 [cited 2021 Jan 13];21(10):e14791. Available from: <https://www.jmir.org/2019/10/e14791>
74. Coronavirus (COVID-19) vaccine - NHS [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/>
75. Macías, Diego Rojas R. Estrategias de vigilancia pasiva y activa [Internet]. 2020. Available from: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513900/9.\\_Estrategias\\_de\\_vigilancia\\_activa\\_y\\_pasiva.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513900/9._Estrategias_de_vigilancia_activa_y_pasiva.pdf)
76. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. J Am Med Inform Assoc. 1998;5(3):305–14.
77. Hwang S-H, Lee S, Koo H-K, Kim Y. Evaluation of a computer-based adverse-drug-event monitor. Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm. 2008 Dec;65(23):2265–72.
78. Vaccine Safety Datalink (VSD) | VSD | Monitoring | Ensuring Safety | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html>
79. (WHO). WHO. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI) [Internet]. 2nd ed. 2018. 48 p. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/)
80. UMC | Vaccine surveillance in VigiFlow [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/vaccine-surveillance-in-vigiflow/>
81. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://vaers.hhs.gov/>
82. Baggs J, Gee J, Lewis E, Fowler G, Benson P, Lieu T, et al. The vaccine safety datalink: A model for monitoring immunization safety. Pediatrics. 2011;127(SUPPL. 1).
83. Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Project | CISA | Monitoring | Ensuring Safety | Vaccine Safety | CDC [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html>
84. Agency EM. GUIDELINE ON THE CONDUCT OF PHARMACOVIGILANCE FOR VACCINES FOR PRE- AND POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS AGAINST INFECTIOUS DISEASES [Internet]. London; 2009. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-conduct-pharmacovigilance-vaccines-pre-post-exposure-prophylaxis-against-infectious\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-conduct-pharmacovigilance-vaccines-pre-post-exposure-prophylaxis-against-infectious_en.pdf)
85. Sanidad A española de medicamentos y productos sanitarios /Ministerio de. Vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 [Internet]. Madrid; 2020. Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia\\_seguridad\\_vacunas\\_COVID-19.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf)



86. La EMA publica un plan de seguridad y una guía para vacunas Covid-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.actasanitaria.com/ema-plan-seguridad-guia-vacunas-covid/>
87. Good pharmacovigilance practices | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
88. Board Meeting Held In Public [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/934190/1020\\_BOARD\\_PACK\\_-\\_FINAL\\_-\\_WEB-READY.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/934190/1020_BOARD_PACK_-_FINAL_-_WEB-READY.pdf)
89. Overview P. Cora PharmacoVigilance Protect patients , cut costs.
90. COVID-19 vaccine monitoring program limited to English speakers - The Verge [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.theverge.com/2020/12/17/22187543/covid-coronavirus-vaccine-vs-safe-cdc-language-safety-data>
91. Immunization and vaccine awareness poster: Vaccine safety - Canada.ca [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-safety-poster.html>
92. Reporting Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Canada - Canada.ca [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/reporting-adverse-events-following-immunization/form.html>
93. Surveillance | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.cps.ca/en/impact>
94. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS) - Canada.ca [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/canadian-adverse-events-following-immunization-surveillance-system-caefiss.html>
95. Vaccine safety: Canada's system | Caring for kids [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: [https://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization/vaccine\\_safety](https://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization/vaccine_safety)
96. ¿Cómo sabemos si las vacunas son seguras? | Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/seguridad>
97. Boletín de Inmunización Volumen XLII Número 3 Septiembre del 2020 Organización Panamericana de la Salud 2. 2020.
98. FARMACO VIGILÂNCIA REQUISITOS DA OMS PARA UM SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA FUNCIONAL 12 12 APRESENTAÇÃO.
99. Saldaña A, Rodríguez M, Roldán J, Lobos C, González C, Avendaño M, et al. Farmacovigilancia de vacunas y su aplicación en Chile. Rev Médica Clínica Las Condes. 2020 May 1;31(3):240–55.
100. Bravo-Alcántara P, Pérez-Vilar S, Molina-León HF, Sturkenboom M, Black S, Zuber PLF, et al. Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: A hospital-based multi-country network. Vaccine. 2018 Jan 8;36(3):363–70.
101. Duong TN, Cam NN, Nghia ND, Tu NH, Tung TM. Assessment of adverse events following immunization of Quinvaxem vaccine for infants under one year of age in Hanoi , 2013 Assessment of adverse events following immunization of Quin- vaxem vaccine for infants under one year of age in Hanoi , 2013. 2017;(August).



102. Ateudjieu Aus Yaounde J, Basel K, Schibler J. Pharmacovigilance during mass immunization campaign with MenAfrivac TM in Cameroon INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie vorgelegt der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel. 2015.
103. Robert CGJS, Tom. Pharmacoepidemiologic Studies of Vaccine Safety [Internet]. 2019. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch20>
104. Cherian T, Mantel C. National immunization programmes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2020 Jan;63(1):16–24.



## 9. Anexos

## Anexo 1. Bitácora de búsqueda

Tipo de búsqueda	Búsqueda sistemática de la literatura																																																																																					
Base de datos	COCHRANE LIBRARY a través de OVID																																																																																					
Fecha de búsqueda	5-01-2021																																																																																					
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite de fecha																																																																																					
Otros límites	Idioma: inglés, español																																																																																					
Estrategia de búsqueda	<table> <tr><td>1</td><td>exp Pharmacovigilance/</td><td>20</td></tr> <tr><td>2</td><td>Pharmacovigilance*.mp.</td><td>458</td></tr> <tr><td>3</td><td>exp Product Surveillance, Postmarketing/</td><td>207</td></tr> <tr><td>4</td><td>(Product adj5 Surveillance\$ adj5 Post-Marketing).ab,ti.</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>(Evaluation adj5 Stud\$ adj5 Postmarketing).mp.</td><td>6</td></tr> <tr><td>6</td><td>(Drug adj5 Surveillance\$ adj5 Postmarketing).mp.</td><td>67</td></tr> <tr><td>7</td><td>(Drug adj5 Surveillance\$).mp.</td><td>718</td></tr> <tr><td>8</td><td>Safety.mp.</td><td>257303</td></tr> <tr><td>9</td><td>(Postmarketing adj5 surveillance).mp.</td><td>756</td></tr> <tr><td>10</td><td>(post adj5 market adj5 surveillance).mp.</td><td>58</td></tr> <tr><td>11</td><td>(Monitoring adj5 Program\$).mp.</td><td>1239</td></tr> <tr><td>12</td><td>(Adverse adj5 event\$ adj5 following).mp.</td><td>121247</td></tr> <tr><td>13</td><td>(Immunization adj5 safety).mp.</td><td>291</td></tr> <tr><td>14</td><td>(quality adj5 defect-related adj5 reaction).ab,ti.</td><td>0</td></tr> <tr><td>15</td><td>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14</td><td>309390</td></tr> <tr><td>16</td><td>(Adverse adj5 event\$ adj5 following adj5 immunization).mp.</td><td>125</td></tr> <tr><td>17</td><td>AEFI.mp.</td><td>36</td></tr> <tr><td>18</td><td>(Adverse adj5 event\$ adj5 following).mp.</td><td>121247</td></tr> <tr><td>19</td><td>16 or 17 or 18</td><td>121253</td></tr> <tr><td>20</td><td>exp Vaccines/</td><td>12922</td></tr> <tr><td>21</td><td>Vaccine*.mp.</td><td>25074</td></tr> <tr><td>22</td><td>Immunization*.mp.</td><td>8397</td></tr> <tr><td>23</td><td>inoculation.mp.</td><td>1226</td></tr> <tr><td>24</td><td>20 or 21 or 22 or 23</td><td>27776</td></tr> <tr><td>25</td><td>15 and 19</td><td>121248</td></tr> <tr><td>26</td><td>24 and 25</td><td>4398</td></tr> <tr><td>27</td><td>remove duplicates from 26</td><td>4237</td></tr> <tr><td>28</td><td>limit 27 to full text [Limit not valid in CDSR,CCA,CLCMR; records were eliminated]</td><td>823</td></tr> </table>		1	exp Pharmacovigilance/	20	2	Pharmacovigilance*.mp.	458	3	exp Product Surveillance, Postmarketing/	207	4	(Product adj5 Surveillance\$ adj5 Post-Marketing).ab,ti.	0	5	(Evaluation adj5 Stud\$ adj5 Postmarketing).mp.	6	6	(Drug adj5 Surveillance\$ adj5 Postmarketing).mp.	67	7	(Drug adj5 Surveillance\$).mp.	718	8	Safety.mp.	257303	9	(Postmarketing adj5 surveillance).mp.	756	10	(post adj5 market adj5 surveillance).mp.	58	11	(Monitoring adj5 Program\$).mp.	1239	12	(Adverse adj5 event\$ adj5 following).mp.	121247	13	(Immunization adj5 safety).mp.	291	14	(quality adj5 defect-related adj5 reaction).ab,ti.	0	15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	309390	16	(Adverse adj5 event\$ adj5 following adj5 immunization).mp.	125	17	AEFI.mp.	36	18	(Adverse adj5 event\$ adj5 following).mp.	121247	19	16 or 17 or 18	121253	20	exp Vaccines/	12922	21	Vaccine*.mp.	25074	22	Immunization*.mp.	8397	23	inoculation.mp.	1226	24	20 or 21 or 22 or 23	27776	25	15 and 19	121248	26	24 and 25	4398	27	remove duplicates from 26	4237	28	limit 27 to full text [Limit not valid in CDSR,CCA,CLCMR; records were eliminated]	823
1	exp Pharmacovigilance/	20																																																																																				
2	Pharmacovigilance*.mp.	458																																																																																				
3	exp Product Surveillance, Postmarketing/	207																																																																																				
4	(Product adj5 Surveillance\$ adj5 Post-Marketing).ab,ti.	0																																																																																				
5	(Evaluation adj5 Stud\$ adj5 Postmarketing).mp.	6																																																																																				
6	(Drug adj5 Surveillance\$ adj5 Postmarketing).mp.	67																																																																																				
7	(Drug adj5 Surveillance\$).mp.	718																																																																																				
8	Safety.mp.	257303																																																																																				
9	(Postmarketing adj5 surveillance).mp.	756																																																																																				
10	(post adj5 market adj5 surveillance).mp.	58																																																																																				
11	(Monitoring adj5 Program\$).mp.	1239																																																																																				
12	(Adverse adj5 event\$ adj5 following).mp.	121247																																																																																				
13	(Immunization adj5 safety).mp.	291																																																																																				
14	(quality adj5 defect-related adj5 reaction).ab,ti.	0																																																																																				
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	309390																																																																																				
16	(Adverse adj5 event\$ adj5 following adj5 immunization).mp.	125																																																																																				
17	AEFI.mp.	36																																																																																				
18	(Adverse adj5 event\$ adj5 following).mp.	121247																																																																																				
19	16 or 17 or 18	121253																																																																																				
20	exp Vaccines/	12922																																																																																				
21	Vaccine*.mp.	25074																																																																																				
22	Immunization*.mp.	8397																																																																																				
23	inoculation.mp.	1226																																																																																				
24	20 or 21 or 22 or 23	27776																																																																																				
25	15 and 19	121248																																																																																				
26	24 and 25	4398																																																																																				
27	remove duplicates from 26	4237																																																																																				
28	limit 27 to full text [Limit not valid in CDSR,CCA,CLCMR; records were eliminated]	823																																																																																				

Fuente: Grupo desarrollador

Tipo de búsqueda	Búsqueda sistemática de la literatura
Base de datos	Biblioteca virtual en salud (BVS)
Fecha de búsqueda	5-01-2021



Rango de fecha de búsqueda	Sin limite de fecha														
Otros límites	Idioma: inglés, español														
Estrategia de búsqueda	<table><tr><td>1</td><td>(tw:((tw:(vigilancia de productos comercializados )) OR (tw:(farmacovigilancia)) OR (tw:(espera vigilante)) OR (tw:(vigilancia inmunológica )) OR (tw:(prevención &amp; control)) OR (tw:(resultado del tratamiento)))) AND ( db:("LILACS" OR "PAHO") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))</td><td>22026</td></tr><tr><td>2</td><td>((tw:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento))) OR ((tw:(evento adverso))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("es" OR "en" OR "pt"))</td><td>496</td></tr><tr><td>3</td><td>((tw:(inmunoterapia activa))) OR ((tw:(vacuna))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS" OR "WHOLIS" OR "PAHO") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))</td><td>2774</td></tr><tr><td>4</td><td>((tw:(vigilancia de productos comercializados )) OR (tw:(farmacovigilancia)) OR (tw:(espera vigilante)) OR (tw:(vigilancia inmunológica )) OR (tw:(prevención &amp; control)) OR (tw:(resultado del tratamiento))) AND ((tw:(inmunoterapia activa)) OR (tw:(vacuna))) AND ((tw:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento)) OR (tw:(evento adverso))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))</td><td>12</td></tr></table>			1	(tw:((tw:(vigilancia de productos comercializados )) OR (tw:(farmacovigilancia)) OR (tw:(espera vigilante)) OR (tw:(vigilancia inmunológica )) OR (tw:(prevención & control)) OR (tw:(resultado del tratamiento)))) AND ( db:("LILACS" OR "PAHO") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))	22026	2	((tw:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento))) OR ((tw:(evento adverso))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("es" OR "en" OR "pt"))	496	3	((tw:(inmunoterapia activa))) OR ((tw:(vacuna))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS" OR "WHOLIS" OR "PAHO") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))	2774	4	((tw:(vigilancia de productos comercializados )) OR (tw:(farmacovigilancia)) OR (tw:(espera vigilante)) OR (tw:(vigilancia inmunológica )) OR (tw:(prevención & control)) OR (tw:(resultado del tratamiento))) AND ((tw:(inmunoterapia activa)) OR (tw:(vacuna))) AND ((tw:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento)) OR (tw:(evento adverso))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))	12
1	(tw:((tw:(vigilancia de productos comercializados )) OR (tw:(farmacovigilancia)) OR (tw:(espera vigilante)) OR (tw:(vigilancia inmunológica )) OR (tw:(prevención & control)) OR (tw:(resultado del tratamiento)))) AND ( db:("LILACS" OR "PAHO") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))	22026													
2	((tw:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento))) OR ((tw:(evento adverso))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("es" OR "en" OR "pt"))	496													
3	((tw:(inmunoterapia activa))) OR ((tw:(vacuna))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS" OR "WHOLIS" OR "PAHO") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))	2774													
4	((tw:(vigilancia de productos comercializados )) OR (tw:(farmacovigilancia)) OR (tw:(espera vigilante)) OR (tw:(vigilancia inmunológica )) OR (tw:(prevención & control)) OR (tw:(resultado del tratamiento))) AND ((tw:(inmunoterapia activa)) OR (tw:(vacuna))) AND ((tw:(efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento)) OR (tw:(evento adverso))) AND ( fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("en" OR "es" OR "pt"))	12													

Fuente: Grupo desarrollador

Tipo de búsqueda	Búsqueda sistemática de la literatura																								
Base de datos	<b>MEDLINE y EMBASE a través de OVID</b>																								
Fecha de búsqueda	06/01/2020																								
Rango de fecha de búsqueda	2010 -2020																								
Restricciones de lenguaje	Ninguna																								
Otros límites	Revisiones sistemáticas, estudios primarios																								
Estrategia de búsqueda	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Pharmacovigilance exp/</td></tr> <tr><td>2</td><td>Pharmacovigilance\$.ab,ti</td></tr> <tr><td>3</td><td>Product Surveillance, Postmarketing/exp</td></tr> <tr><td>4</td><td>(Product ad5 Surveillance\$ adj5 Post-Marketing).ab,ti</td></tr> <tr><td>5</td><td>(Evaluation adj5 Stud\$ adj5 Postmarketing).ab,ti</td></tr> <tr><td>6</td><td>(Drug adj5 Surveillance\$ adj5 Postmarketing).ab,ti</td></tr> <tr><td>7</td><td>(Drug adj5 Surveillance\$).ab,ti</td></tr> <tr><td>8</td><td>Safety.ab,ti</td></tr> <tr><td>9</td><td>(Postmarketing adj5 surveillance).ab,ti</td></tr> <tr><td>10</td><td>(post adj5 market adj5 surveillance).ab,ti</td></tr> <tr><td>11</td><td>(Monitoring adj5 Program\$).ab,ti</td></tr> <tr><td>12</td><td>(Adverse adj5 event\$ adj5 following).ab,ti</td></tr> </table>	1	Pharmacovigilance exp/	2	Pharmacovigilance\$.ab,ti	3	Product Surveillance, Postmarketing/exp	4	(Product ad5 Surveillance\$ adj5 Post-Marketing).ab,ti	5	(Evaluation adj5 Stud\$ adj5 Postmarketing).ab,ti	6	(Drug adj5 Surveillance\$ adj5 Postmarketing).ab,ti	7	(Drug adj5 Surveillance\$).ab,ti	8	Safety.ab,ti	9	(Postmarketing adj5 surveillance).ab,ti	10	(post adj5 market adj5 surveillance).ab,ti	11	(Monitoring adj5 Program\$).ab,ti	12	(Adverse adj5 event\$ adj5 following).ab,ti
1	Pharmacovigilance exp/																								
2	Pharmacovigilance\$.ab,ti																								
3	Product Surveillance, Postmarketing/exp																								
4	(Product ad5 Surveillance\$ adj5 Post-Marketing).ab,ti																								
5	(Evaluation adj5 Stud\$ adj5 Postmarketing).ab,ti																								
6	(Drug adj5 Surveillance\$ adj5 Postmarketing).ab,ti																								
7	(Drug adj5 Surveillance\$).ab,ti																								
8	Safety.ab,ti																								
9	(Postmarketing adj5 surveillance).ab,ti																								
10	(post adj5 market adj5 surveillance).ab,ti																								
11	(Monitoring adj5 Program\$).ab,ti																								
12	(Adverse adj5 event\$ adj5 following).ab,ti																								



	13 (Immunization adj5 safety).ab,ti
	14 (quality adj5 defect-related adj5 reaction).ab,ti
	15 OR 1/14
	16 (Adverse adj5 event\$ adj5 following adj5 immunization).ab,ti
	17 Adverse adj5 event\$ adj5 following).ab,ti
	18 AEFI.ab,ti
	19 OR 16/18
	20 Vaccine /exp
	21 Vaccine\$.ab,ti
	22 Immunization\$.ab,ti
	23 inoculation.ab,ti
	24 OR 20/23
	25) 15 OR 19
	26) 25 AND 24
Referencias identificadas	432

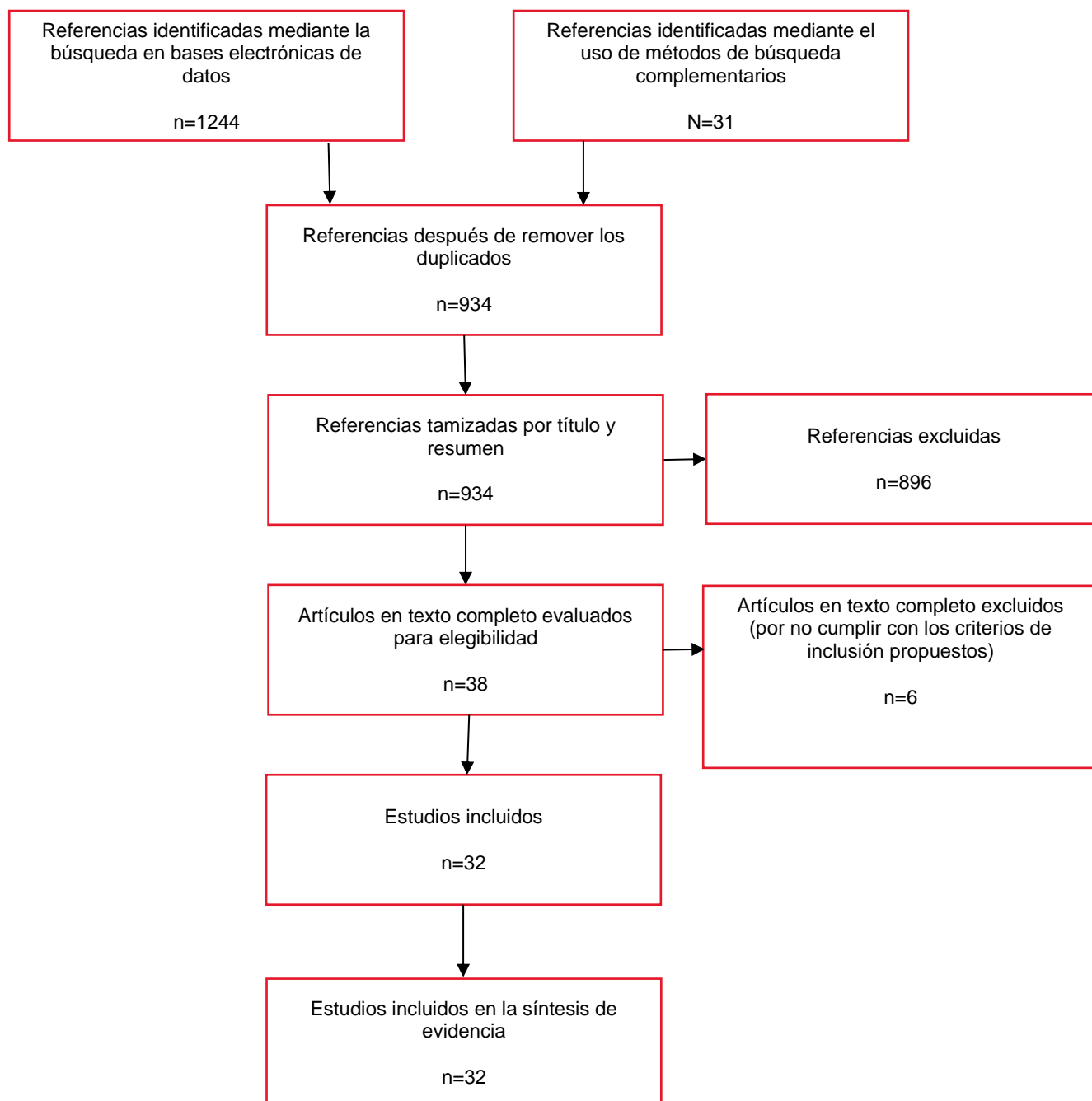
Fuente: Grupo desarrollador

Tipo de búsqueda	Búsqueda sistemática de la literatura	
Motor de búsqueda	GOOGLE Académico	
Fecha de búsqueda	5-01-2020	
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite de fecha	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda		
	1	Pharmacovigilance OR Postmarketing Surveillance OR Drug Surveillance OR Surveillance OR Safety OR Monitoring Program OR Adverse event following OR Immunization safety OR quality defect-related reaction OR active surveillance 69
	2	Adverse event following immunization OR Adverse event following OR AEFI 3530000
	3	Vaccine OR Vaccines OR Immunization OR inoculation 3010000
	4	Pharmacovigilance OR Postmarketing Surveillance OR Drug Surveillance OR Surveillance OR Safety OR Monitoring Program OR Adverse event following OR Immunization safety OR quality defect-related reaction OR active surveillance AND Adverse event following immunization OR Adverse event following OR AEFI 69
	5	3 AND 4 9

Fuente: Grupo desarrollador



**Anexo 2 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.**



Fuente: Grupo desarrollador



## Anexo 2. Listado de estudios incluidos y excluidos con las razones para su exclusión.

Artículos incluidos
Global Vaccine Safety Blueprint (GVSB) 2.0 Drafting Group. World Health Organization. Disponible en: <a href="https://www.who.int/vaccine_safety/gvs_blueprint-consultation/en/">https://www.who.int/vaccine_safety/gvs_blueprint-consultation/en/</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (59)
Centers for Disease Control and Prevention. The Vaccine Safety Datalink (VSD). Disponible en: <a href="https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html">https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (78)
European Medicines Agency. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. Disponible en: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf</a> . Consultado el 08 de enero de 2021. (67)
Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI) - User manual for the revised WHO classification. Disponible en: <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/259959">https://apps.who.int/iris/handle/10665/259959</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (79)
Vaccine surveillance in VigiFlow: Use VigiFlow to support your vaccine safety surveillance in a timely and efficient manner. Disponible en: <a href="https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/vaccine-surveillance-in-vigiflow/">https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/vaccine-surveillance-in-vigiflow/</a> Consultado el 10 de enero de 2021. (80)
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Disponible en: <a href="https://vaers.hhs.gov">https://vaers.hhs.gov</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. Consultado el 10 de enero de 2021. (81)
The Vaccine Safety Datalink (VSD). Disponible en: <a href="https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html">https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (78)
The Vaccine Safety Datalink: a model for monitoring immunization safety. Disponible en: <a href="https://sci-hub.se/10.1542/peds.2010-1722h">https://sci-hub.se/10.1542/peds.2010-1722h</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (82)
Active Surveillance for Adverse Events: The Experience of the Vaccine Safety Datalink Project. Disponible en: <a href="https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/127/Supplement_1/S54.full.pdf">https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/127/Supplement_1/S54.full.pdf</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (66)
Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Project. Disponible en: <a href="https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html">https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (83)
Guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines or pre- and post-exposure prophylaxis against infectious diseases. Disponible en: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-conduct-pharmacovigilance-vaccines-pre-post-exposure-prophylaxis-against-infectious_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-conduct-pharmacovigilance-vaccines-pre-post-exposure-prophylaxis-against-infectious_en.pdf</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (84)
Vigilancia de la Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. Disponible en: <a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (85)
La EMA publica un plan de seguridad y una guía de gestión de riesgos para las vacunas Covid-19. Disponible en: <a href="https://www.actasanitaria.com/ema-plan-seguridad-guia-vacunas-covid/">https://www.actasanitaria.com/ema-plan-seguridad-guia-vacunas-covid/</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (86)
Good pharmacovigilance practices. Disponible en: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (87)
BOARD MEETING HELD IN PUBLIC. Disponible en: <a href="https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/934190/1020_BOARD_PACK_-_FINAL_-_WEB-READY.pdf">https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/934190/1020_BOARD_PACK_-_FINAL_-_WEB-READY.pdf</a> . Consultado el 10 de enero de 2021. (88)





Cora Pharmacovigilance Smarter case processing for safer drugs. Disponible en: <https://www.genpact.com/downloadable-content/insight/cora-pharmacovigilance.pdf>. Consultado el 10 de enero de 2021. (89)

COVID-19 vaccine monitoring program limited to English speakers. Disponible en: <https://www.theverge.com/2020/12/17/22187543/covid-coronavirus-vaccine-vs-safe-cdc-language-safety-data>. Consultado el 10 de enero de 2021. (90)

Immunization and vaccine awareness poster: Vaccine safety. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-safety-poster.html>. Consultado el 10 de enero de 2021. (91)

Reporting Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Canada. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/reporting-adverse-events-following-immunization/form.html>. Consultado el 10 de enero de 2021. (92)

Surveillance. Disponible en: <https://www.cps.ca/en/impact> Consultado el 10 de enero de 2021. (93)

Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS). Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/canadian-adverse-events-following-immunization-surveillance-system-caefiss.html>. Consultado el 10 de enero de 2021. (94)

Vaccine safety: Canada's system. Disponible en: [https://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization/vaccine\\_safety](https://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization/vaccine_safety). Consultado el 10 de enero de 2021. (95)

¿Cómo sabemos si las vacunas son seguras? Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/seguridad> (96)

Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/covid19-lineamientos-tecnicos-para-campania-nacional-de-vacunacion-contra-covid19.pdf>. Consultado el 10 de enero de 2021. (69)

Boletín del consumidor. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52956/EPIv42n32020\\_spa.pdf?sequence=5](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52956/EPIv42n32020_spa.pdf?sequence=5). Consultado el 10 de enero de 2021. (97)

Farmacovigilância de vacinas. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/194json-file-1>. Consultado el 10 de enero de 2021. (71)

Requisitos da OMS para um sistema nacional de farmacovigilância funcional. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/195json-file-1>. Consultado el 10 de enero de 2021. (98)

Vaxtracker: Active on-line surveillance for adverse events following inactivated influenza vaccine in children. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14010135>. Consultado el 11 de enero de 2021. (73)

Vacina: entenda o Programa de Gerenciamento de Risco e Tecnologia Farmacêutica. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/o-que-vem-apos-o-registro-de-uma-vacina-contra-covid-19>. Consultado el 10 de enero de 2021. (70)

Artículos excluidos	Razón para la exclusión
Saldaña A, et al. Farmacovigilancia de vacunas y su aplicación en Chile. Revista Médica Clínica Las Condes. Volume 31, Issue 3, May–August 2020, Pages 240-255. (99)	No cumple con los criterios de inclusión propuestos
Bravo-Alcántara P et al. Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: A hospital-based multi-country network. Vaccine. 2018 Jan 8;36(3):363-370. (100)	No cumple con los criterios de inclusión propuestos
Chung T, et al. Assessment of adverse events following immunization of Quinvaxem vaccine for infants under one year of age in Hanoi, 2013. VJPM. 2017 27 (4): 42 – 49. (101)	No evalúa metodologías de vigilancia activa en vacunas.
Ateudjieu J, et al. Pharmacovigilance during mass immunization campaign with MenAfrivac tm in Cameroon. 2015.(102)	No evalúa metodologías de vigilancia activa en vacunas.



Robert, C, et al. Pharmacoepidemiologic Studies of Vaccine Safety. 2019 Oct <a href="https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119413431.(103)">https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119413431.(103)</a>	No evalúa metodologías de vigilancia activa en vacunas.
Cherian T, et al. National immunization programmes. 2020 Jan;63(1):16-24. English. doi: 10.1007/s00103-019-03062-1. PMID: 31792552.(104)	No evalúa metodologías de vigilancia activa en vacunas.

Fuente: Grupo desarrollador



La salud  
es de todos

Minsalud



MINSALUD



[www.minsalud.gov.co](http://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](http://www.iets.org.co)



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



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.youtube.com/user/ietscolombia)



**Análisis parcial de productos Componente 2 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el párrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR 2 adaptada siguiendo las consideraciones Cochrane para revisiones rápidas.**

**¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?**

Parcial, se hacen sugerencias respecto a los componentes PICO seleccionados, si bien se observa coherencia entre la pregunta y los objetivos como tal.

**¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?**

No. Deben mencionar y argumentar que tipo de documentos eran elegibles en la revisión.

**¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva, aunque siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?**

Si, el Anexo1 describe detalladamente cada estrategia utilizada siguiendo los lineamientos para estas revisiones, destaca el uso de fuentes de información más allá de bases de datos de revistas electrónicas dado el tipo de pregunta y objetivos.

**¿La selección de los estudios se realiza por duplicado, aunque siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?**

Parcial, se sugiere describir si la selección se realizó por duplicado siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas, dado que indican que un porcentaje de documentos sean leídos por separado por cada revisor y el resto por uno solo con lectura de excluidos por parte del otro. Se sugiere describir si se realizó un piloto del proceso.

**¿Se realiza la extracción siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?**

Parcial, se utiliza una herramienta estandarizada, dos investigadores realizaron la extracción con un tercer revisor. Se sugiere indicar si se realizó un piloto.

**¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?**

Si, el Anexo 3 contiene el listado de los estudios excluidos tras lectura de texto completo y la debida justificación.



**¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?**

Parcial, se describen las metodologías encontradas y se listan los documentos incluidos por separado, se recomienda relacionar en una sola tabla para ilustrar mejor de que documento viene cada método.

**¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?**

Parcial, no mencionan esta parte, se infiere que por el tipo de documentos incluidos no aplica, pero se recomienda quede explícito.

**¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?**

No, si bien por el tipo de documentos y al no tratarse de estudios de las vacunas en sí podría ser opcional.

**¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?**

No aplica, en caso de no poder evaluar el riesgo de sesgos por el tipo de documentos esta parte no podría hacerse.

**¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?**

Si, se discuten los diferentes métodos encontrados.

**Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?**

No aplica, se realizó una síntesis narrativa de los resultados de los documentos.

**¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?**

Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres