

EFFECTOS SECUNDARIOS POSTVACUNACIÓN CONTRA COVID-19

MONOGRAFÍA

**Hoobert Alexander Chin Guillen
Hugo Daniel Segura Maradiaga
José Manuel Vásquez Saravia**

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2021



USAC
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

- | | | |
|-----------------------------------|-----------|---------------|
| 1. HOOBERT ALEXANDER CHIN GUILLEN | 201210403 | 2520501420101 |
| 2. HUGO DANIEL SEGURA MARADIAGA | 201219894 | 2134040440301 |
| 3. JOSÉ MANUEL VÁSQUEZ SARAVIA | 201500430 | 3045203140114 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

EFFECTOS SECUNDARIOS POST-VACUNACIÓN COVID19

Trabajo asesorado por el Dr. Jair Alfredo Toledo Cumez y, revisado por el Dr. Marco Antonio Larios Rivera, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el seis de septiembre del año dos mil veintidós.



Magda Francisca Velásquez Tohom
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Jorge Fernando Orellana Oliva
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano



noys
0.139-22
200_21MZKSU



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. HOOBERT ALEXANDER CHIN GUILLEN 201210403 2520501420101
2. HUGO DANIEL SEGURA MARADIAGA 201219894 2134040440301
3. JOSÉ MANUEL VÁSQUEZ SARAVIA 201500430 3045203140114

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

EFFECTOS SECUNDARIOS POST-VACUNACIÓN COVID19

El cual ha sido revisado y aprobado por la Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el seis de septiembre del año dos mil veintidós.

"**ID Y ENSEÑAD A TODOS**"



Magda Francisca Velásquez Tonom

Dra. Magda Francisca Velásquez Tonom
Coordinadora

200_21MZKSU



Guatemala, 6 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. HOOBERT ALEXANDER CHIN GUILLEN
2. HUGO DANIEL SEGURA MARADIAGA
3. JOSÉ MANUEL VÁSQUEZ SARAVIA

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

EFFECTOS SECUNDARIOS POST-VACUNACIÓN COVID19

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Jair Alfredo Toledo Cumez

Revisor:
Dr. Marco Antonio Larios Rivera
Registro de personal: 940131

Dr. JAIR ALFREDO TOLEDO CUMEZ
MEDICINA INTERNA
Col. 11570

Dr. MARCO A. LARIOS RIVERA
MEDICINA INTERNA
Col. 7700

eavs
200_21MZKSU

DEDICATORIA

- A:
- DIOS: Nos ha dado la fortaleza necesaria para salir adelante en los peores momentos y ha estado ahí en los buenos momentos.
- MADRES Y PADRES Por el incondicional apoyo a lo largo de este camino elegido.
- HERMANOS Ya que han sido compañeros y confidentes, nos han apoyado en todo momento y han mantenido el buen ánimo con nosotros.
- AMIGOS A nuestros amigos y compañeros ya que ellos han sido parte fundamental a lo largo de estos años. Acompañado de ellos, hemos sido parte de incontables anécdotas que estarán siempre en nuestra memoria.

AGRADECIMIENTOS

A:

- Nuestro asesor, Dr. Jair Toledo, por su valioso apoyo y sus sugerencias oportunas para el enriquecimiento del presente documento.
- Nuestra revisora, Dra. Karin Slowing, por su incondicional apoyo, sugerencias y enseñanzas para el enriquecimiento del presente documento.
- Nuestro revisor, Dr. Larios, por su incondicional apoyo, sugerencias y enseñanzas para el enriquecimiento del presente documento.

ÍNDICE

PRÓLOGO	2
INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
OBJETIVOS	10
MÉTODOS Y TÉCNICAS	12
CAPÍTULO I	14
COVID-19: CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS SARS-COV2	14
1.1 El virus Sars-Cov-2: estructura y mecanismo de acción.....	14
1.2 Variantes del SARS- CoV2.....	18
1.3 Variantes víricas y su relación con la vacuna.....	25
CAPÍTULO II	27
VACUNA CONTRA COVID-19: RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO, CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS Y LA ELABORACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE VACUNACIÓN	27
2.1 COVID-19 y factores de riesgo.....	27
2.2 Vacunas y su relación con el virus.....	28
2.3 Características de las vacunas contra COVID-19	30
2.4 Elaboración del Plan Estratégico Nacional de Vacunación en Guatemala.....	34
CAPÍTULO III	37
EFFECTOS ADVERSOS: CLASIFICACIÓN SEGÚN LA OMS, FACTORES DE RIESGO Y SU RELACIÓN CON EFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES PARA PERSONAS ALÉRGICAS	37
3.1 Clasificación de la OMS de los efectos adversos.....	38
3.2 Variables individuales y factores de riesgo asociados a la presencia de efectos adversos postvacunación contra la COVID-19.....	38
3.3 Identificación de los efectos adversos notificados por tipo de vacuna utilizada	39
3.4 Recomendaciones para personas alérgicas a alguno de los ingredientes de la vacuna	41
3.5 Alergias no relacionadas con las vacunas	42
CAPÍTULO IV	43
SISTEMAS DE NOTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO, REPORTE DE LOS EFECTOS ADVERSOS Y TRATAMIENTOS DERIVADOS	43
4.1 Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Estados Unidos de Norteamérica y reporte de casos	43

4.2 Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Europa y reporte de casos	46
4.3 Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Latinoamérica y reporte de casos	48
4.4 Sistema de vigilancia y seguimiento de ESAVI en Guatemala y reporte de casos	51
4.5 Tratamiento de efectos adversos	55
ANÁLISIS	59
CONCLUSIONES	61
RECOMENDACIONES	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS	75
ÍNDICE DE TABLAS	75
ANEXO 1	76
ANEXO 2	77



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

A más de dos años del inicio de la pandemia de COVID-19, científicos de todo el mundo han avanzado rápidamente en el desarrollo de vacunas seguras y eficaces que han contribuido a reducir las enfermedades, las hospitalizaciones y las muertes asociadas a la COVID-19. Dichas vacunas han ayudado significativamente a proteger y promocionar el bienestar humano, además de retomar de forma progresiva las actividades sociales, económicas, laborales y familiares.

La vacunación contra el COVID-19 ayuda a proteger a las personas de enfermarse gravemente a causa del COVID-19. Sin embargo, una de las razones por la que no ha sido posible alcanzar una cobertura total de vacunación ha sido el abstencionismo, debido a que después de recibir cualquier vacuna, incluida la vacuna contra el COVID-19, pueden aparecer efectos secundarios y reacciones adversas.

La presente monografía constituye un trabajo de compilación de tipo descriptivo, elaborado con el objetivo de documentar y analizar lo que se conoce a la fecha sobre los efectos adversos secundarios a la vacunación contra la COVID-19.

El presente documento consta de seis capítulos, relativos a la definición de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), sus variantes víricas y su relación con las vacunas; variables individuales, factores de riesgo preexistentes y severidad de los efectos adversos tras la vacunación contra la COVID-19; reportes de efectos adversos, casos de anafilaxia y tratamientos instituidos para el control de los efectos adversos tras la vacunación contra la COVID-19; seguimiento a los pacientes que presentaron efectos luego de la vacunación y desarrollo del análisis final.

El estudio de estos acontecimientos y muchos otros factores ligados a la vacunación por COVID-19 conforma un panorama necesario. En ese sentido el modesto objetivo de la presente obra consiste en llevar hasta el lector, una fuente bibliográfica sobre la información existente en la actualidad, para que posteriores trabajos que pudiesen permitir expandir o actualizar la información con la que se cuenta en estos momentos, a la espera de contribuir con la información presente, para los futuros años de lucha contra la enfermedad.

Dr. Jair Alfredo Toledo Cumez

INTRODUCCIÓN

Los virus son agentes infecciosos microscópicos que se replican dentro de las células de otros organismos. Los virus están constituidos por genes que contienen ácidos nucleicos que forman moléculas largas de ADN o ARN rodeadas de proteínas. Son causantes de muchas enfermedades humanas como la gripe, varicela o el sida. Al infectar una célula los genes víricos hacen que la célula anfitriona sintetice los ácidos nucleicos y proteínas del virus para formar nuevos virus. Los coronavirus son una familia de virus que pueden causar enfermedades como el resfriado común, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). En 2019 se identificó un nuevo coronavirus como el causante de una pandemia cuya enfermedad se originó en China. El virus en cuestión se conoce como Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y la enfermedad se llamó comúnmente 'enfermedad por coronavirus 2019' (COVID – 19). En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de la COVID-19 como pandemia.

Debido al tropismo que el SARS-CoV2 tiene por las células del sistema respiratorio (ACE2; enzima convertidora de angiotensina II) la persona infectada suele padecer síntomas leves parecidos a los de la influenza, o resfriado común, o bien, tener presentación clínica de una neumonía atípica y síndrome respiratorio agudo severo, que puede tener consecuencias fatales; en la mayoría de los casos atribuidas a comorbilidades previas (diabetes mellitus II, enfermedades cardiovasculares; hipertensión arterial, obesidad). Estas se han reportado como factores predominantes para que un paciente con COVID-19 ingrese a unidades de cuidados intensivos; por ende, con un pronóstico no favorable.

Desde que se detectó el primer caso positivo de COVID-19 en Wuhan China en diciembre de 2019 se han reportado más de 579 millones de casos y más de 6 millones de personas han muerto por la complicación de la enfermedad (al desarrollar el síndrome respiratorio agudo grave, SARS) a nivel mundial.

La OMS define como vacuna a aquella preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad al estimular la producción de anticuerpos. La forma más habitual para administrar las vacunas es la inyección. Las vacunas son la forma más efectiva de prevenir enfermedades, gracias a ellas se ha logrado controlar algunas como la viruela, la rabia, la colera,

el tétano, la difteria, la peste, la tuberculosis, el tifus, la poliomielitis, el sarampión, las paperas, la rubeola, la meningitis, la hepatitis A y B o la gripe.

El desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 supuso un reto para la ciencia moderna debido a la emergencia suscitada por la enfermedad, las altas tasas de incidencia y muerte y la poca información que se tenía en ese momento. Al inicio de la pandemia, al no contar con vacunas que ayudarán a disminuir la gravedad de la enfermedad se optó por medidas preventivas a nivel mundial que incluían en muchos casos cuarentenas impuestas de forma general por los diferentes gobiernos y medidas personales como el uso de mascarillas y el distanciamiento físico.

Mientras el número de casos de incidencia y mortalidad por COVID-19 continuaba en aumento, la comunidad científica se ocupaba de desarrollar y ofrecer al público vacunas con las cuales disminuir la gravedad de la enfermedad. Para distribuir de una vacuna se requieren de muchos pasos como el desarrollo de la vacuna, los ensayos clínicos, la autorización o aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, su fabricación y distribución.

Después del desarrollo inicial las vacunas pasan por tres fases de ensayos clínicos para garantizar su efectividad y seguridad, normalmente estas tres fases de ensayos suelen realizarse una por una; sin embargo, durante el proceso de desarrollo de las vacunas contra el COVID-19 estas fases se superpusieron para acelerar el proceso de manera que las vacunas pudieran utilizarse lo antes posible para controlar la pandemia. Los ensayos clínicos no mostraron problemas graves de seguridad dentro de las 8 semanas posteriores a la vacunación.

Ahora que las vacunas contra el COVID-19 están disponibles para el público, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y la FDA continúan con el monitorio de su seguridad y alertan al público acerca de los problemas de salud notificados luego de la vacunación.

Al ser un fenómeno moderno y que actualmente aún se encuentra bajo investigación científica con información nueva que surge continuamente; el presente trabajo monográfico es una recopilación bibliográfica con información actualizada hasta la fecha sobre el COVID-19, su desarrollo e impacto, las vacunas actualmente disponibles, su desarrollo, su impacto en la lucha contra la enfermedad y los factores de riesgo y variables individuales asociadas al desarrollo de complicaciones vinculadas a la vacunación, su gravedad y tratamiento. Asimismo, este trabajo pretende ser una primera guía que permita acceder de una forma más accesible a la información mundial y nacional para facilitar el desarrollo de futuros trabajos científicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales. Se considera que pueden ser transmitidos de los animales a los humanos. Los coronavirus que afectan a los seres humanos pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común hasta otros más graves como son los producidos por los virus del síndrome respiratorio agudo severo. El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad llamada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), se identifica como un miembro de la familia Coronaviridae.¹

Según información oficial, la COVID-19 se detectó en diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan, en China; luego de su investigación, la Organización Mundial de la Salud determinó que la mayoría de las personas infectadas por el virus de la COVID-19 presentaban cuadros respiratorios de leves a moderados y se recuperaban sin tratamiento especial; sin embargo, también, se determinó que quienes se encuentran en riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y complicaciones asociadas a la misma son las personas con un sistema inmunológico comprometido o con comorbilidades, los cuales, pueden presentar cuadros graves que requieren hospitalización y asistencia respiratoria, que aumentan probabilidad de morir.¹

El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona, a través de gotitas respiratorias que se producen cuando el paciente tose, estornuda o habla. Estas gotitas parecen no viajar más de dos metros. También, puede haber contagio al tocar superficies contaminadas y pasarse las manos por boca, nariz u ojos. Existen reportes recientes de contagio por virus que se mantienen en el aire en suspensión, por minutos u horas, en espacios mal ventilados. Esta vía se denomina transmisión aérea, y dificulta más el control de la enfermedad.²

COVID-19 se puede presentar como una influenza con síntomas respiratorios leves. La fiebre está presente en el 30 % y 90 % de los pacientes, fue más frecuente entre quienes se hospitalizan y menos entre pacientes ambulatorios y de mayor edad. La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas más comúnmente reportados entre los pacientes ambulatorios, mientras que la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis, también, son síntomas frecuentes. Muchos pacientes con COVID-19 tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, antes que aparezcan la fiebre y los síntomas respiratorios inferiores, al igual que la anosmia y la ageusia. Estos últimos síntomas se ven frecuentemente en pacientes de edad media que no

requieren hospitalización. La anosmia aparece como un síntoma muy específico de COVID-19. Otros síntomas neurológicos además de la cefalea son: alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos.^{3,4}

En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una convocatoria de investigadores a nivel mundial para definir la agenda de investigación de medicamentos y vacunas contra el SARS-Cov-2, a través del proyecto de investigación y desarrollo (R&D Blueprint). El desarrollo de vacunas a través del proyecto R&D Blueprint incluía modelos animales en quienes evaluar la eficacia de la vacuna; pruebas homologadas para apoyar el desarrollo de vacunas, particularmente, la evolución de la respuesta inmune; protocolos multipaís para los ensayos clínicos, con el objetivo de facilitar la coordinación y eficiencia; estudios de potencia y procesos de producción para poder producir grandes cantidades de vacunas.¹

Para abril de 2020, existían alrededor de 54 vacunas candidatas contra la COVID-19, de las cuales, 51 se encontraban en fase preclínica y 3 habían iniciado los ensayos clínicos en fase 1 en humanos. El 31 de diciembre de 2020 la OMS creó la lista para uso en emergencias (EUL, por sus siglas en inglés) de la vacuna Comirnaty de Pfizer/BioNTech; el 15 de febrero se incluyó en la lista la vacuna Covishield del SII y la vacuna AZD1222 AstraZeneca (desarrollada por AstraZeneca/Oxford). El 12 de marzo se agregó a la lista la vacuna Janssen/Ad26.COV2.S desarrollada por Johnson & Johnson. El 30 de abril se añadió a la lista la vacuna mRNA-1273 de Moderna y el 7 de mayo la de Sinopharm del Beijing Bio-Institute of Biological Products Co Ltd.⁶ Desde entonces, al mes de enero 2022, se cuenta con 8 vacunas aprobadas para uso de emergencia.

Todos los esfuerzos científicos realizados para desarrollar una vacuna se enfocaron en proveer a la población un inmunizante que permitiera una menor probabilidad de desarrollar un padecimiento de gran severidad que afectara su salud que requiriera hospitalización. Sobre todo, evitar el deceso de personas, principalmente, de quienes tienen un sistema inmune debilitado. Se realizó un proceso de ensayos estandarizados, a la espera que el inmunizante que se desarrollara fuera dirigido al virus específicamente y que los efectos adversos fueran los menores.

El proceso para la elaboración y aprobación de las vacunas consta de 5 etapas:

1. Desarrollo inicial: en el cual las vacunas son elaboradas en laboratorios.
2. Ensayos clínicos: en la cual una vez desarrollada la vacuna debe pasar 3 fases de ensayos clínicos para garantizar su efectividad y seguridad.

3. Autorización o aprobación: en la cual la FDA evalúa los resultados de los ensayos clínicos antes de que se pongan a disposición de las personas en entornos reales.
4. Fabricación y distribución: una vez aprobadas por la FDA los gobiernos invierten recursos para la fabricación, adquisición y distribución de las diversas vacunas por todo su territorio.
5. Seguimiento de seguridad a través de sistemas de monitoreo, la cual se lleva a cabo cuando las vacunas se distribuyen fuera de los ensayos clínicos, haciéndoles el seguimiento correspondiente para garantizar su seguridad y efectividad.

Las vacunas tienen como objetivo conferir inmunidad sin correr el riesgo de presentar la enfermedad contra la que protegen. Tras vacunarse, algunas personas presentan síntomas de leves a moderados, como febrícula o dolores musculares. Estos suelen ser considerados normales y no deben causar alarma pues indican que el sistema inmunitario responde a la vacuna o, más concretamente, al antígeno (la molécula que desencadena la respuesta inmunitaria) y que se prepara para luchar contra el virus. Por lo general, los efectos secundarios desaparecen espontáneamente a los pocos días.⁷

El Centro para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC) clasifica los efectos adversos comunes en relación con la extensión de estos en 'locales' y 'sistémicos'. Dentro de los síntomas locales (en el brazo donde se recibió la vacuna inyectable) se encuentran el dolor, enrojecimiento e hinchazón. Los síntomas sistémicos (en el resto del cuerpo) incluyen el cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, fiebre y náuseas.⁸

La presente investigación se establece por la necesidad de conocer cuáles son los efectos secundarios luego de la vacunación contra COVID-19. Actualmente, no se conoce suficiente en el país acerca del conjunto de evidencia disponible con relación a las variables individuales y los factores de riesgo detrás de la presentación de efectos secundarios. Además, de conocer el grado de severidad de los síntomas presentados y su relación con las variables y factores de riesgo previamente establecidos; los tratamientos implementados para dichos efectos adversos, así como el seguimiento que se ha dado a los casos reportados.

Mediante el desarrollo de la investigación monográfica compilatoria se adquirió información actualizada de estudios de carácter científico, al obtener datos de artículos publicados a nivel mundial de los médicos e investigadores, que permitieron identificar categorías de análisis y sus vinculaciones para un posterior análisis de resultados.

El objeto de estudio de la monografía son los efectos secundarios a la vacunación contra COVID-19; se ha evidenciado, en una revisión preliminar efectuada, que han existido efectos

adversos como hinchazón, urticaria y sibilancias (dificultad respiratoria) y una reacción alérgica que se considera grave cuando una persona necesita ser tratada con epinefrina o debe acudir al hospital. Suele hacerse referencia a las reacciones alérgicas graves con el término anafilaxia y, como recomiendan los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC, que los proveedores de vacunas contra la COVID-19 deben estar preparados ante la posibilidad de una reacción alérgica grave. ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes? ¿Quiénes los presentan? ¿Cuánto tiempo después aparecen esos efectos secundarios? ¿Son mortales? Son preguntas que se pretenden responder.

El problema de investigación se centra en el inicio de la vacunación a nivel mundial que ocurrió entre diciembre 2020, enero, febrero y marzo 2021, según el país. Es en este momento que comienzan a surgir las investigaciones sobre los efectos adversos.

OBJETIVOS

1. Objetivo general

Analizar los efectos adversos secundarios reportados a la vacunación contra COVID-19 que se han documentado a nivel mundial.

2. Objetivos específicos

1. Identificar las variables individuales y factores de riesgo preexistentes asociados con una mayor frecuencia de efectos adversos tras la vacunación de COVID-19, que se han documentado a nivel mundial.
2. Establecer el grado de severidad de los efectos adversos tras la vacunación contra COVID-19.
3. Documentar los tratamientos implementados para los efectos adversos tras la vacunación contra la COVID-19.
4. Describir el seguimiento realizado a los pacientes que presentaron efectos adversos luego de la vacunación de COVID-19.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

El proceso de investigación refiere una monografía de tipo compilatorio, descriptivo, para la cual se realizó un proceso de indagación a partir de la información de artículos científicos que dieran respuesta a la pregunta general y a los objetivos de la investigación.

Los descriptores de la investigación incluyeron términos relacionados estrictamente con las variables de estudio, se utilizaron varios sitios web para publicaciones sobre temas de salud, descriptores en Ciencias de la Salud -DeCS- para términos en español y los encabezados de temas médicos -MeSH- para términos en inglés, se hizo uso de términos básicos como COVID-19, efectos adversos, vacunación. Asimismo, lo relacionado con los efectos secundarios por las vacunas: la forma en la cual estos se presentan, las características, tratamientos, grado de severidad y seguimiento efectuado; se emplearon conectores lógicos y sinónimos de términos. Toda la información identificada fue verificada se determinó que la revista fuera confiable y sus publicaciones revisadas.⁹

Según el principio de monografía compilatoria las fuentes de información fueron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y metaanálisis. Como fuentes secundarias se utilizaron tesis y revistas científicas; libros y tratados médicos relacionados a vacunas y efectos secundarios, con prioridad en el tema de COVID-19, no se realizó ninguna discriminación y se aceptaron publicaciones a nivel mundial, para cumplir el abordaje de las variables de estudio en las diversas investigaciones existentes sobre el tema, así como los libros y demás fuentes que abordaron el estudio de efectos secundarios sobre vacunas; gracias a la tecnología se facilitó la búsqueda y se utilizaron distintas bases de datos como PubMed, Cochrane, EBSCO, UpToDate y revistas médicas electrónicas como New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, Medigraphic. La búsqueda preliminar efectuada está consignada en la tabla 1.

En la búsqueda de información se emplearon palabras clave y sinónimos, para lo cual, se consultaron fuentes en español e inglés en donde se analizó información actualizada y verificada acerca del tema, se implementaron controles estrictos para incluir datos de fuentes confiables a través de medios electrónicos y físicos; motores de búsqueda de salud, para identificar estudios y libros similares, para registrar fuentes bibliográficas.

En la selección de material utilizado se definieron como criterios de inclusión, publicaciones en idioma español, inglés, portugués, francés, chino mandarín e italiano; debido a

que la pandemia inició en el 2020 y la vacunación unos meses después los años de publicaciones permitidos desde el 2020 hasta los actuales en el año 2022.^{9,10}

La metodología se apegó estrictamente a los criterios de una monografía de compilación, se cumplió con la revisión preliminar y establecimiento de estudios sobre efectos adversos de las vacunas. Toda la información obtenida se analizó y se colocó en el contenido de la monografía, se revisaron los criterios de inclusión, se integraron las citas y se incluyó la bibliografía en el sistema Vancouver, los capítulos se ordenaron según los objetivos planteados (ver anexo 1).

CAPÍTULO I

COVID-19: CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS SARS-COV2

Sumario:

- El virus SARS-COV2, estructura y mecanismo de acción
- Variantes del SARS-COV2
- Las variantes y su relación con la vacuna

El presente capítulo describe las características del nuevo coronavirus SARS-Cov2; su etiología, definición, síntomas y signos, conformación genética, métodos de propagación, variantes y mutaciones del virus SARS CoV2. Se describe el proceso desde el primer caso detectado en Wuhan, China en el año 2019, su evolución durante estos años y la respuesta del ser humano con esta enfermedad. Posteriormente, se describe cómo se da la creación de vacunas y la implementación de los procesos de inmunización. Se revisa la literatura mundial sobre factores de riesgo que ya se han identificado, se incluyen variables individuales relevantes y su relación con la presencia de efectos adversos secundarios postvacunación.

1.1 El virus Sars-Cov-2: estructura y mecanismo de acción

Los coronavirus (CoV) son una gran familia y variedad de virus que pueden provocar afecciones de sintomatología de resfriado común hasta padecimientos de mayor severidad como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio Coronavirus (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-coronavirus). Ha aparecido una forma nueva de esta familia de virus, una cepa de coronavirus que nunca se había documentado previamente en el ser humano. Esta nueva forma de coronavirus es ahora denominada SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19.¹

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo (su secuencia es homóloga al ARNm viral, las secuencias genéticas de ARN sentido positivo tienen la característica de ser traducido por la maquinaria de la célula hospedera), de cadena sencilla relativamente grande (~ 30 kb). Su membrana tiene aspecto de corona dándole su nombre; a causa de su decoración con espigas de glucoproteína. En el extremo 5 de la hebra de ARN, dos terceras partes de la secuencia

genética del SARS-CoV-2 codifican 2 proteínas primarias (poliproteínas que son escindidas por proteínas virales) los cuales son: pp1a y pp1ab, que tienen por nombre replicasa. Estas poliproteínas se fraccionan en 16 proteínas no estructurales, junto a estas proteínas se pueden incluir a la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que sufren proteólisis por 2 proteasas virales esenciales: la proteasa tipo papaína (PLpro) y la proteasa tipo 3C (3CLpro). Del otro lado o en el extremo 3 de la hebra de ARN, la tercera parte restante de la secuencia genética (genoma) del SARS-CoV-2, como otros beta (β) coronavirus, tienen como función la de codificar cuatro proteínas importantes estructurales y una diversidad de proteínas complementarias, encargadas de interrumpir la reacción inmune innata del hospedero. Estas proteínas estructurales son:

- Glucoproteínas de espiga (S): son las estructuras más grandes del virus y son vitales en el papel de entrada en las células huésped.
- Proteínas de envoltura pequeña (E): no se encuentran en grandes cantidades y solo tienen función como canales iónicos; sin embargo, son esenciales para la patogénesis, pero no tienen importancia en la replicación viral.
- Proteínas de membrana/matriz (M): son las que se encuentran en mayor cantidad en la estructura del virus y son responsables de la curvatura de la membrana del virus y su unión con la nucleocápside
- Proteínas de la nucleocápside (N): se enlazan al genoma viral de ARN y se encargan del mantenimiento del ARN en una conformación '*beads-on-a-string*' (cuentas en una cuerda).^{2,3}

La persona al ser infectada por el virus SARS-Cov-2 es víctima de un proceso respiratorio denominado enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19); en este proceso se da lugar a un ciclo de infección en el cual la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el objetivo de este virus por ser el receptor celular que se expresa en las células de los pulmones, arterias, corazón, riñones e intestino. La proteína viral (S) se ancla junto ACE 2, fue este el receptor específico de entrada de la célula hospedera para SARS-CoV-2 en el humano. Con mayor precisión, la proteína S se fracciona en dos subunidades, S1 y S2, por una proteasa extracelular. Mientras S1 se ensambla a ACE2, S2 se distiende separándolas más. En el ciclo de infección la TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped) activa a la subunidad S2 de la proteína (S). Simultáneamente, estos hechos tienen como desenlace la unión de la membrana del virus con el huésped y el genoma viral de ARN se desprende en el citoplasma huésped. Para que así la maquinaria de traducción hospedera sea capturada para la

posterior traducción de las proteínas primarias virales (poliproteínas) y proteasas virales esenciales.^{2,3}

Los polímeros originales del virus (pp1a y pp1ab) se seccionan en 16 proteínas efectoras no estructurales por medio 3CLpro y PLpro, lo que les confiere la habilidad de formar el complejo de replicación a lado de la ARN polimerasa dependiente de ARN, que forma de manera completa la primera plantilla de cadena negativa de ARN. Esta se emplea para replicar el genoma completo de ARN y así formar las plantillas individuales de ARNm subgenómico imprescindibles para la traducción de las proteínas estructurales y complementarias virales. Las proteínas recién formadas (estructurales y complementarias) en el retículo endoplasmático son enviadas al aparato de Golgi y así sintetizar nuevos viriones.^{2,3}

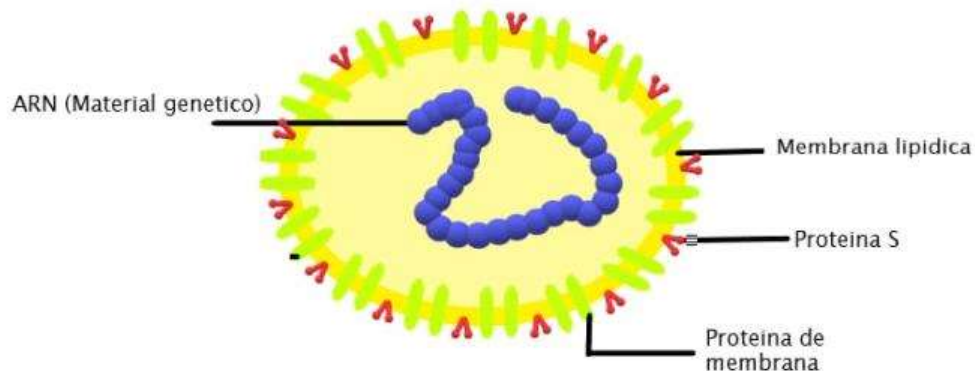


Figura No 1. Conformación estructural del virión de SARS-CoV-2. Ilustración propia

El virus SARS-CoV-2 se esparce de persona a persona, por medio de gotitas respiratorias que se crean cuando el paciente tose, habla o estornuda. Estas gotitas no viajan más de dos metros. También, se puede producir el contagio al tener contacto con superficies contaminadas y poner las manos en mucosas como boca, nariz u ojos.² Existen documentación de probabilidad contagio por la permanencia del virus en el aire, este se puede encontrar en determinado periodo de tiempo (minutos hasta horas) en lugares mal ventilados. Esta forma de transmisión se denomina transmisión aérea y obstaculiza más el control de la enfermedad.

El período donde el virus es contagioso se da alrededor de dos días antes de la aparición de síntomas, donde este llega a su punto máximo de contagiosidad se da en el primer día de manifestar síntomas y la infectividad decrece en los 7 días posteriores. Es muy poco probable el

contagio después de 10 días de síntomas en casos de infecciones de leve severidad.³ Luego de la exposición, el período de incubación es de hasta 14 días, fue el 4 y 5to día para la mayoría de los casos. El estadio de contagio puede variar según los síntomas, severidad y variante del virus presentado en los diferentes pacientes:

- Asintomáticos: la capacidad de transmisión del virus de la COVID-19 se da generalmente del 5 – 6 día posterior a la exposición con un caso positivo; desde ese periodo, el estadio de contagio llega a su punto máximo, con permanencia de 6 días.
- Sintomáticos leves o casos leves: el contagio por medio de estos pacientes se da desde el 4to. día después de haber tenido contacto con un caso positivo para la COVID-19.
- Sintomáticos graves o casos graves: estos pacientes tienen un gran nivel de contagiosidad y el periodo es similar al de los sintomáticos leves.
- Casos críticos: los pacientes que se encuentran en estado crítico tienen un alto nivel de contagiosidad que se extiende hasta por 30 días; comienza a partir del 4to. día, como los pacientes leves y graves.³

1.1.1 Presentación clínica

La COVID-19 se puede manifestar como una influenza con síntomas respiratorios leves. La fiebre es el síntoma que prevalece entre el 30 % y 90 % de los pacientes, fue prevalente en los que se hospitalizan y de menor presencia entre pacientes ambulatorios y de mayor edad. La adinamia, las mialgias y cefalea son los síntomas prevalentes en pacientes ambulatorios, otros síntomas que se presentan con bastante regularidad asociado a los anteriores son: la rinorrea odinofagia también, la conjuntivitis. En la mayoría de los casos los pacientes con COVID-19 presentan síntomas de carácter digestivo tales como vómitos, indigestión, náuseas y/o diarrea, antes de presentar fiebre y síntomas respiratorios inferiores, asimismo, la ageusia y la anosmia; síntomas patognomónicos de COVID-19. Esta sintomatología es la más presentada en pacientes adultos jóvenes/ mayores que no ameritan ingreso hospitalario.⁸ Además de estos, también, se puede encontrar sintomatología neurológica entre estos se puede mencionar la cefalea, ya que fue la más común, mareos y signos meníngeos en menor prevalencia.¹³

En los pacientes pediátricos, la enfermedad tiene una presentación clínica leve, con predominio de síntomas respiratorios altos. Sin embargo, se han documentado casos de mayor severidad, incluso con mortalidad especialmente en menores de 1 año. En esta población se ha

descrito un síndrome de inflamación multisistémica, con compromiso del sistema cardiovascular, riñones, cerebro, piel o tubo digestivo.¹⁴ Se encuentra como hallazgo en el examen físico: fiebre, disnea y disminución de la saturación de oxígeno. El examen físico pulmonar tiene poca sensibilidad al presentar información equívoca sobre la disnea del paciente. No obstante, la COVID-19 podría presentarse en estos pacientes de forma asintomática hasta en un 40 %, aunado a esto la fase de contagio aparece antes de mostrar sintomatología, por lo que el control de esta infección se hace aún más difícil para el manejo terapéutico.^{9,15}

1.2 Variantes del SARS- CoV2

Los cambios y mutaciones en el genoma de SARS-CoV-2 pueden transformar al gen que codifica el antígeno espicular (S), ya que es este el que se une con el receptor específico de la célula huésped, estas mutaciones mejoran su capacidad infectiva, lo cual, incrementa el potencial patógeno, asimismo, aumenta la habilidad de resistir y escapar de los anticuerpos neutralizantes. El método de detección más específico para identificar mutaciones del virus; es la decodificación de la secuencia genética del genoma viral. donde la técnica de PCR (se utiliza la reacción en cadena del conjunto de enzimas polimerasa por sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*) en tiempo real sea ha convertido en la de elección para la determinación de las mutaciones específicas.⁴

El surgimiento de estas variantes genéticas del virus ha suscitado preocupación en los programas globales de vacunación. Con la llegada de estas, se cree que las mutaciones en las regiones concretas (proteína S) podrían tener un efecto limitado en la respuesta de la vacuna frente a este antígeno S a la cual, las vacunas tienen por objetivo. Entre las estrategias futuras se han planteado para la inmunoprotección, como sugerencia, el aumento del número de dosis, el cambio de diversas vacunas y el desarrollo de vacunas específicas frente a diferentes variantes. En la nomenclatura para denominar las variantes se ha empleado de forma coloquial el lugar de origen, el código 'Pangolín' que hace referencia a la base de datos junto con uno de la página 'Nextstrain'. Entre el surgimiento de nuevas variantes que se han esparcido internacionalmente se puede mencionar la variante británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1) con su respectiva denominación al igual que la variante sudafricana B.1.351 (20H/501.V2), la variante proveniente de Brasil P.1 (20J/501Y.V3), las oriundas de California B.1.427 y B.1.429 (20C/S:452R) y la variante proveniente de la India B.1.617 (VUI-21APR-01).⁴

Este sistema de nomenclatura para denominar variantes ha resultado un tanto confuso. A causa esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) se dio a la tarea de realizar otro sistema para nombrar variantes simplificadas con el uso del alfabeto griego.

TABLA 2. VARIANTES GENÉTICAS DEL VIRUS SARS-COV2 ADOPTADAS POR LA OMS				
	Nivel de la OMS	Linaje Pangolín	Clado Nextstrain	*GISAID clado/linaje
Variantes de preocupación	Alpha	B.1.1.7	20I/S: 501.V1	GRY (previamente GR/501Y.V1)
	Beta	B.1.351	20H/S: 501.V2	GH/501.V2
	Gamma	P.1	20J/S: 501.V3	GH/501.V3
	Delta	B.1.617.2	21A/S:478K	G/452R.V3
Variantes de interés	Épsilon	B1.427/B.1.429	20C/S.452R	GH/452R.V1
	Zeta	P.2	20B/S.484K	GR
	Eta	B.1.525	20A/S484K	G/484K.V3
	Theta	P.3	20B/S:265C	GR
	Iota	B.1.526	20C/S:484K	GH
	Kappa	B.1.617.1	21A/S:154K	G/452R.V3

Clasificación de variantes genéticas del virus SARS- CoV2 adoptadas por la Organización Mundial de la Salud.⁴

A las distintas variaciones que tienen cambios en los aminoácidos se le distingue con una clave alfanumérica determinada por el código de una letra en mayúscula del aminoácido que se sustituyó, un número que hace referencia en la posición en la que sucedió el cambio y por último la letra mayúscula que correspondería al nuevo código aminoácido. Por ejemplo, la variación N501Y indica que el aminoácido asparagina (N) se sustituyó por la tirosina (Y) en la posición 501.⁴ Las diversas variantes de SARS-CoV-2 se clasifican según su nivel de impacto e importancia epidemiológica:

- Variantes de interés (VOI): se denominan variantes de interés a las que se han asociado con alteración del receptor de unión del virus con la célula huésped, disminuye la capacidad de ser neutralizada por los anticuerpos del hospedero producidos de forma natural al haber sido infectado (inmunidad natural) o por la vacunación (artificial), también, se le denomina variantes de interés a los que son más resistentes a los tratamientos y tengan poca efectividad sobre ellos, asimismo, se vea alterada la magnitud diagnóstica y

aumento de la capacidad de transmisión y/o severidad de la infección, con surgimiento de brotes y prevalencia circunscrita en otros países. Entre estas variantes se puede mencionar: B.1.525 (20A/S:484K), B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.3 (20A) y P.2 (20J), B.1.526 (20C/S:484K), B.1.526.1 (20C), B.1.617.2 (20A/S:478K).⁵

- Variantes de preocupación (VOC): comprenden aquellas en las que existe evidencia de un incremento de la transmisibilidad, severidad, decremento de la capacidad neutralizante de los anticuerpos naturales o sintetizados tras la vacunación, disminución de la efectividad del tratamiento o pérdida de sensibilidad o especificidad diagnóstica en las pruebas. Entre los ejemplos, estas variantes de preocupación están incluidas la británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1), que aumentó su letalidad en comparación con cepa original; la de Sudáfrica B.1.351 (20H/501.V2), la más resistente a la neutralización por anticuerpos que la cepa original; la de Brasil P.1 (20J/501Y.V3), por las mutaciones de la proteína S se ha determinado que es más contagiosa que la cepa original; las variantes provenientes de California; californiana B.1.427 (20C/S:452R) y la californiana B.1.429 (20C/S:452R). se ha determinado que presenta resistencia al suero de los convalecientes. Además, a fecha 29 de julio de 2022 se pueden agregar a variantes como la BA.4 y BA.5, las cuales, según reportes, son las cepas predominantes en lugares como Estados Unidos y Europa y las cuales, son altamente transmisibles y poseen gran capacidad de evadir la inmunidad.^{5,67,68}
- Variantes de alta importancia (VOHC): este tipo de variantes son las que existe fuerte evidencia de que la prevención, así como las medidas terapéuticas son de efecto atenuado en contra de estas en comparación con las variantes en circulación previa o conocidas. Por fortuna, al presente no se ha determinado alguna variante que pertenezca a esta categoría. Cabe destacar que la organización Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) plantea una categoría similar a la de variantes de preocupación con la diferencia de que la evidencia científica es de carácter preliminar bajo vigilancia.⁵
- Cepa salvaje: la cepa primaria que dio como inicio la enfermedad pandémica de la COVID-19 en 2020 presentaba mutación en 484E. Esta variación genómica se localiza en el epítipo de la región dominante que codifica la proteína S. Un mes después del inicio de la pandemia, entre enero y febrero de 2020. La pandemia tuvo lugar por las variantes genéticas de la proteína S que favorecían el escape inmunitario, esta variación genética se dio por una sustitución D614G del gen que codifica la proteína S. Al presentar esta variación genética de la cepa original que tenía anteriormente 614D, fue como impulso

esta nueva cepa para que diera origen a la enfermedad pandémica. Durante una etapa de varios meses, la cepa mutante D614G suplió a la inicialmente detectada en China y en junio de 2020, ya que se hizo dominante. Esta cepa, al lado de su precursora, mostró un incremento de infectividad y transmisibilidad. Sin embargo, no se evidenció mayor severidad, ni pérdida de rendimiento de las pruebas de diagnóstico de laboratorio, ni decremento de la capacidad neutralizante de los anticuerpos, tampoco menor efectividad terapéutica.⁶

- Variante británica: la llamada variante británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1) se descubrió a finales de 2020 en el Reino Unido y rápidamente se esparció por numerosos países, reemplaza, en muchas ocasiones, a la cepa salvaje original. Aglomera más de 20 mutaciones, sin mencionar las que no se asocian a cambios de aminoácidos, Aproximadamente la mitad de estas mutaciones alteran regiones que codifican el antígeno S (objetivo de elección para los anticuerpos neutralizantes). Esta mutante genética conserva la mutación D614G que a su vez presenta la mutación N501Y que refleja un incremento de la conjugación de la proteína S con el receptor ACE2 del hospedero al transformar el dominio de unión al receptor (Receptor Binding Domain). Asimismo, presenta la deleción 69/70. Esta deleción puede decrementar la sensibilidad diagnóstica de ciertas pruebas de PCR que tienen como objetivo al gen codificante del antígeno S. No obstante, debido a que la mayor parte de técnicas PCR compaginan diversos objetivos, la detección no parece ser afectada en estas técnicas por esta variante. Afortunadamente, estos cambios moleculares tienen mínimas o pocas repercusiones sobre el funcionamiento de los test de antígenos rápidos. Esta variante ha sido reportada con aumento de la capacidad transmisiva, así como mayor severidad de los síntomas clínicos. Se ha documentado incremento de letalidad de esta variante, ya que fue de 4,1 muertes por cada 1 000 casos reportados en comparación de las cepas de apareamiento previo el cual era de 2,5 por cada 1 000 pacientes. Con esto, se demuestra una letalidad aumentada, así como una mayor renuencia a la eliminación por los anticuerpos monoclonales al encarar al antígeno S.⁶
- Variante sudafricana: en diciembre de 2020 se dictaminó en Sudáfrica la variante B.1.351 (20H/501.V2), que probablemente apareció algunos meses antes. Esta variante, surgió independientemente de B.1.1.7 su variación genética radica en mutaciones no sinónimas a su vez posee una deleción que altera en mayor parte a la proteína S. También, su variación genética se da por la mezcla mutaciones D614G y N501Y con las mutaciones

K417N, E484K respectivamente. Además, se diferencia de la variación británica porque cuenta con la delección 69/70. La variante sudafricana posee la mutación N501Y de la británica, aunque no comparten la misma evolución genética (filogenéticamente diferente). Se cuestiona sobre si se relaciona con mayor gravedad o peor pronóstico. Esta variante genética del virus ha demostrado ser más resistente que la cepa salvaje original a la neutralización por anticuerpos presentes en el suero de pacientes vacunados o convalecientes.⁷

- Variante brasileña: la variante brasileña P.1 (B.1.1.28.1, 20J/501Y.V3) fue hallada en Japón a partir de viajeros procedentes de Brasil. Conformada de varias mutaciones, entre las que se mencionan tres que afectan a la proteína S. La mutación E484K, presentada tanto por la variante brasileña como la sudafricana, ha sido motivo de preocupación en la comunidad científica a causa de su mejorada capacidad de evasión inmunitaria. Ambas variantes mutantes se han relacionado con mayor transmisibilidad y tasa de reinfección. La mayoría de las mutaciones repercute en la proteína S y esta variante genética no es la excepción, al poseer mutaciones en K417T y la N501Y. se diferencia de la variante sudafricana porque esta última no sufre mutación K417T.⁷
- Variante B.1.1.7 con mutación E484K: la identificación de la mutación E484K en secuencias B1.1.7. ha sido motivo de preocupación por una posible pérdida de eficacia vacunal, por su consecuente combinación con el resto de las mutaciones de la variante británica.⁷
- Variante californiana: otras variantes que han brotado incluyen la cepa B.1.429 (20C/S:452R) y la B.1.427 (20C/S:452R) distribuidas en Estados Unidos, California. La variante californiana B.1.429. que a su vez presenta mutaciones en los genes L452R, D614G y W152C, se ha esparcido rápidamente por Estados Unidos y otros países, y presenta mayor resistencia a la neutralización por los anticuerpos presentes en el suero de pacientes vacunados o convalecientes. Estas variantes han generado discrepancia a causa de que la CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) la ha catalogado como variante de preocupación, y la OMS la considera como una variante de interés.⁶
- Variante india: el surgimiento de esta variante ha sido objetivo de atención por la difusión que se ha dado en India de la variante B.1.617, esta variante ha sido encasillada como una variante bajo investigación (*variant under investigation* "VUI") 21APR-01 y 20A por la

'Nextstrain' y se consideró como una variante de interés. Cuenta con las mutaciones L452R de la cepa proveniente de California con la mutación E484Q. Los linajes con la que esta cepa de India comparte similitudes son las siguientes: B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.2 (20A/S:478K) y B.1.617.3 (20A), presenta la misma mutación L452R. asimismo, compaginan con las variantes B.1.617.1 y B.1.617.3, fueron consideradas variantes de interés por la CDC y la ECDC al igual que la variante B.1.617 por la mutación E484Q. La variante B.1.617.2 ha sido motivo de atención al ser catalogada por la ECDC como una variante de preocupación mientras que CDC la clasifica como de interés. Se considera que las mutaciones en la proteína S, que incrementan la capacidad de transmisión del virus, podrían propiciar la sustitución de las cepas salvajes originales por nuevas variantes ya en circulación, así como futuras.⁷

- Ómicron, variante B.1.1.529: la variante B.1.1.529 se dio a conocer a la OMS el 24 de noviembre de 2021. La situación epidemiológica en Sudáfrica, el país notificante, ha sido característico por la presencia de tres picos de casos notificados, el más actual debido, principalmente, a la variante delta. El primer caso detectado por esta variante se comprobó de una muestra extraída el 9 de noviembre de 2021.⁸

La variante B.1.1.529 es protagonista de una vasta cantidad de mutaciones genéticas, algunas de las cuales son preocupantes. Los estudios iniciales indican que la probabilidad de reinfección de esta variante es mayor comparado con las otras variantes preocupantes ocasionó que el número de casos reportados se diera al alza (noviembre 2021) en mayoría de provincias sudafricanas. Por fortuna, al momento, el método diagnóstico PCR continúa teniendo éxito para detectar esta variante. Se ha reportado de varios laboratorios que una prueba de PCR no es efectiva para identificar el gen S, el cual conforma uno de los tres genes objetivos del virus. A raíz de esto el gen logra escapar la detección por PCR. Sin embargo, la prueba se puede utilizar como marcador para la variante en lo que se corrobora mediante secuenciación, una técnica muy sensible que ha sido de mucha ayuda para identificar con premura el diagnóstico, lo cual, confirma una diseminación acelerada del brote.⁸

Basándose en las evidencias que apuntan a que debido a los cambios epidemiológicos considerables que se han presentado por la variante B.1.1.529 ha sido designada como variante preocupante por la OMS, este hecho se dio por recomendación del Grupo Consultivo Técnico sobre la Evolución del Virus SARS-CoV-2. Por lo anteriormente mencionado la OMS la nombro variante Ómicron y fue clasificada como variante preocupante. (noviembre 2021).⁸

La variante Ómicron optimiza y mejora su capacidad de reproducirse con el fin sobrevivir más. Mientras que la variante Delta podría mutar hacia la extinción. La variante que para la fecha del 25 de noviembre es la B.1.1.529, fue designada como variante de preocupación por la Organización Mundial de la Salud. Se han documentado 50 variaciones genéticas (mutaciones) en el linaje B1.1.529 fue las de mayor relevancia más de 30 de estas, tienen sus modificaciones genéticas en la región de la proteína de la espiga, el lugar responsable de la entrada del virus con la célula hospedera, lo cual, da como resultado mayor eficacia en transmisibilidad y evasión de la inmunidad innata del hospedero. Esta nueva variante genética presenta 32 mutaciones en la proteína de espiga, comparada con la cepa delta en la que se documenta 7 mutaciones en la misma proteína. La variante Ómicron cuenta con una amplia cantidad de mutaciones, formula la posibilidad de que posea una significativa superioridad frente al resto de variantes de la COVID-19 y así pueda escapar de las vacunas.

Con la llegada de esa variante se podrían implementar nuevamente medidas de confinamiento en áreas y países que retornaron a una relativa normalidad para una reactivación económica, por ende, se reabrieron fronteras, pero esto podría verse afectado por la diseminación de dicha variante. Se ha observado que una infección anterior por coronavirus parece dar poca inmunidad a la nueva variante de ómicron, lo cual, provoca la reinfección. Pero, recibir una vacuna de refuerzo, o una tercera dosis, da como resultado el vencimiento exitoso de esta variante. Más de la mitad de los casos de Ómicron en Inglaterra corresponden a personas con solamente un esquema de vacunación. La Agencia de Seguridad Sanitario del Reino Unido ha comunicado que la capacidad de transmisión de esta reciente variante es rápida y exitosa convirtiéndola en una de las más contagiosas.

Asimismo, se ha reportado que dichas mutaciones proveniente de esta variante hace que la inmunidad de la persona infectada no sea tan eficaz contra la misma. Actualmente se puede aludir la importancia de algunas subvariantes de Ómicron, entre las que se pueden incluir a BA.1, la BA.2, BA.3, BA.1.1 y BA.2.12.1. Según documentaciones de la CDC, el 62 % de las infecciones por COVID-19 en Estados Unidos constituyeron a la subvariante de Ómicron BA.2 esto a fecha de 19 de julio del 2022. Por esa misma razón la CDC sugirió dosis adicionales (tercera y cuarta dosis) como refuerzo de la protección contra COVID-19, este refuerzo inmunitario puede administrarse a las personas mayores de 12 años que se hayan vacunado con dos dosis de una vacuna de ARNm o con la única dosis de la vacuna de Janssen de Johnson & Johnson. Asimismo, se autorizó una segunda dosis de refuerzo para las personas que tienen el sistema inmunitario atenuado y a las personas de 50 años y mayores.^{9,67,69}

Los síntomas con mayor predominancia de la enfermedad por la COVID-19, reportados por los Sistemas Nacionales de Salud Ingleses son: tos seca persistente, alta temperatura, anosmia, ageusia y las personas que presenten estos síntomas deberán realizarse una prueba PCR para detectar la misma. Ahora bien; los expertos plantean que los síntomas que más se presentan en la nueva variante Ómicron son: adinamia, astenia, dolor muscular o generalizado, cefalea y en niños; taquicardia. La reciente evidencia informa que los casos confirmados ahora presentan de forma común los síntomas de cefalea, rinorrea, odinofagia y estornudos (lo cual simula una gripe común). Conforme recabó más información sobre la super-cepa, se ha observado un signo inquietante, el ritmo de infección en niños va en auge.¹⁰

1.3 Variantes víricas y su relación con la vacuna

La importancia de las variantes víricas, descritas en el capítulo anterior, tiene su impacto en los programas globales de vacunación ha sido motivo inquietud y se considera de alta prioridad desarrollar marcadores que correlacionen vacuna y protección. Se tiene confirmado que las recientes variantes genéticas, a raíz de sus modificaciones genéticas, tienen mayor probabilidad de escapar la reacción inmune hospedera. Se establece que dado a la respuesta de la vacuna que se dirige al antígeno S, las mutaciones alteran ciertas regiones y refleja que las emergentes variantes genéticas que aun comparten una buena cantidad información genética con sus predecesoras haciéndolas susceptibles todavía a la inmunización y que esta sea efectiva. Este hecho es alentador por lo que se ha observado en los porcentajes de inmunización en Israel, en donde la variante británica es predominante. De igual forma, en ensayos preliminares se ha demostrado una respuesta favorable a la neutralización por parte de los anticuerpos sintetizados posteriormente a la vacunación frente a las variantes en cuestión apoyándose en nuevos esquemas de vacunación Existen diversos mecanismos de acción de como las vacunas contra la COVID-19 confieren inmunidad y las principales en hacer frente a esta enfermedad son las de ARN mensajero (mRNA-1273; Moderna y BNT162b2; Pfizer), también, existen las que actúan por vectores (vectoriales ChAdOx1; AstraZeneca y Ad26.COV2.S; Janssen) y asimismo, las que funcionan con subunidades proteicas NVX-CoV2373 (Novavax). Se ha determinado que diversas vacunas tienen mayor y menor eficacia a ciertas variantes como por ejemplo las vacunas de ARN mensajero Pfizer y Moderna, aparentan poseer una eficacia levemente inferior sobre la variante británica, no obstante, la habilidad de neutralización es considerablemente reducida frente a las variantes sudafricana y la variante proveniente del Brasil.¹¹

Actualmente, se ha establecido que la variante india B.1.617.1 aunque es muy renuente a la neutralización inmunitaria, es susceptible a la erradicación por vacunas de ARN mensajero, Moderna y Pfizer, lo cual, significa que estas tienen efecto contundente en la neutralización por anticuerpos posteriormente generados. Lo mismo en el caso de la vacuna vectorial ChAdOx 1 (AstraZeneca), en la que se ha observado una efectividad atenuada en contra de la variante británica pero aun así se conserva efectiva para generar anticuerpos neutralizantes válidos frente a ella. No obstante, la significancia inmunológica para la variante sudafricana se ha visto reducida de forma considerable ya que se ha cuestionado su aplicación en diversos países con una gran prevalencia de infección por dicha variante. A pesar de ello, esta vacuna vectorial, con capacidad de producir anticuerpos de respuesta reducida contra la variante india B.1.617.1 es eficaz para mantener a límite la severidad, gravedad y, más importante, la mortalidad de la infección. Asimismo, se menciona la vacuna de mecanismo vectorial Ad26.COV2S (Janssen) la cual, refleja una capacidad levemente inferior del 60 % de inmunidad para la enfermedad moderada/grave provocada por la cepa proveniente de Sudáfrica.¹¹

La vacuna con funcionamiento por subunidades proteicas NVX-CoV2373 nombrada Novavax demostró una capacidad inmunitaria del 80 % para la variante británica, pero se encuentra por el 50 % debajo para la sudafricana. El desenvolvimiento de las variantes provenientes de California se comporta de forma semejante a la variante británica frente a la respuesta inmunitaria evocada por las vacunas. Hay evidencia que afirma que además de la respuesta inmune humoral, la reacción celular es capaz de detectar las variantes actuales de SARS-CoV-2. Esto demuestra que las vacunas además de estimular la síntesis de anticuerpos neutralizantes específicos, también, se produce una incitación a respuesta celular (células T helper y T citotóxicas- killer). Para que se presente la respuesta inmune T- dependiente en presencia de la proteína S de SARS-CoV-2, se han observado grandes cantidades de interferón gamma (IFN- γ) presentes en suero, en los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA). Estos ensayos pueden resultar en importantes aliados para establecer una referencia en el inmunoestatus de la pandemia actualmente.¹¹

CAPÍTULO II

VACUNA CONTRA COVID-19: RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO, CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS Y LA ELABORACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE VACUNACIÓN

Sumario:

- COVID-19 y su relación con factores de riesgo
- Vacunas y su relación con el virus
- Características de la vacuna contra COVID-19
- Elaboración del Plan Nacional de Vacunación de Guatemala

En general, toda la población es susceptible al COVID-19; sin embargo, dentro de las características de las personas más afectadas por complicaciones se ha podido identificar con mayor frecuencia la presencia de comorbilidades, como el género masculino. Por ello, la mortalidad, generalmente, se da en adultos mayores y en personas con diabetes, hipertensión, obesidad y enfermedades cardiovasculares.¹²

2.1 COVID-19 y factores de riesgo

Diversos estudios a nivel mundial han reportado características individuales de pacientes hospitalizados con COVID-19 asociados a mayor riesgo de mortalidad tales como la edad y comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad. Estos estudios reportan una saturación de los servicios de salud pública y a la vez se ha observado en estos pacientes que la edad y la saturación de oxígeno al ingreso de los servicios de emergencias son los principales factores predictores de mortalidad. Un estudio realizado en Cuba evidenció que en la mayoría de los casos se presenta una infección de las vías respiratorias altas autolimitadas con síntomas que varían según el grupo de riesgo al que pertenezca el paciente, las cuales, pueden tener una rápida progresión hacia una neumonía grave y fallo multiorgánico, la cual, generalmente resulta fatal en personas de la tercera edad y en aquellos con presencia de comorbilidades. Dentro de estas comorbilidades se identificó a la diabetes mellitus como factor de riesgo para la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Los resultados,

también, indican que las personas de sexo femenino y aquellos que presentan tos tienen una probabilidad menor de fallecer.¹²

Otro estudio realizado en China muestra que los pacientes diagnosticados con COVID-19 eran de mediana edad (59 %), la mayoría hombres (62 %) y alrededor de la mitad (48 %) tenían afecciones crónicas subyacentes, las más comunes de estas fueron la hipertensión arterial (30 %) y diabetes mellitus (19 %). Asimismo, se evidenció que, desde el inicio de la enfermedad, la mediana de tiempo hasta el alta médica fue de 22 días y el tiempo promedio hasta la muerte fue de 18.5 días.¹³

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) reportó que los pacientes con mayor edad tenían un riesgo 8.1 veces mayor que los jóvenes entre 20-25 años.¹⁴ Por su parte, la edad materna avanzada, un índice de masa corporal (IMC) elevado, pertenecer a una etnia distinta a la caucásica/blanca, referir enfermedades concomitantes preexistentes, presentar hipertensión arterial crónica o diabetes mellitus son factores de riesgo para presentar un tipo grave de COVID-19. Al parecer, las complicaciones relacionadas con la infección por COVID-19 no aumentan en mujeres que contraen la enfermedad en el tercer trimestre de la gestación en comparación con las que la contraen en uno de los primeros trimestres ni en multíparas en comparación con primíparas. Los factores asociados a las etnias distintas a la caucásica o blanca podrían estar relacionados a características socioeconómicas como el acceso a los servicios de salud de calidad.¹⁵

La pandemia por SARS COV-2 está asociada a una alta morbimortalidad. La evidencia científica demuestra que en los pacientes con COVID-19 las comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades cardiovasculares son las más prevalentes con relación a un desenlace fatal para el paciente. En los casos particulares asociados a diabetes mellitus e hipertensión arterial, estos son considerados factores de riesgo para un pronóstico desfavorable. Respecto a las comorbilidades encontradas, la hipertensión arterial es la más frecuente, seguida por la diabetes mellitus y la obesidad.¹⁵

2.2 Vacunas y su relación con el virus

Las vacunas tienen como función preparar al organismo para identificar algo extraño o ajeno al cuerpo humano y desencadenar una respuesta del sistema inmunitario, el cual termina por generar anticuerpos para combatirla y los cuales recuerdan al virus causante de la

enfermedad y el modo en que la combate. De esta forma, si en el futuro una persona es expuesta al virus contra el que protege la vacuna, el sistema inmunitario podrá combatirlo antes de que produzca síntomas graves. Existen distintos métodos para diseñar una vacuna, en el caso de las administradas contra COVID-19 hay cuatro tipos de mecanismos empleados: 1) ARN mensajero (ARNm) que compone la porción de material genético que constituye las instrucciones precisas para producir proteínas específicas del virus 2) Vectores virales que se encargan de proporcionar el material genético a las células del organismo para que estas puedan desarrollar proteínas de SARS-CoV-2 en la célula; 3) partículas de SARS-CoV-2 integras e inactivas las cuales no son capaces de producir la enfermedad y 4) proteínas virales que son creadas por medio de biología molecular.²⁰

Las vacunas desarrolladas también, pueden clasificarse según su mecanismo de acción:

- Vacunas de ARN y ADN: las cuales utilizan ARN o ADN genéticamente modificados para generar proteínas que por sí solas desencadenan una respuesta inmunitaria.
- Vacunas con vectores víricos: las cuales utilizan virus genéticamente modificados que no causan la enfermedad pero que dan lugar a proteínas que son capaces de producir una respuesta inmunitaria.
- Vacunas basadas en proteínas: las cuales suelen usar porciones inocuas de proteínas que tienen como función imitar el virus causante de la COVID-19 y así generar una respuesta inmunitaria.
- Vacunas con virus inactivados o atenuados: las cuales suelen emplear un virus previamente inactivado o atenuado, de este modo evitan producir la enfermedad, pero aun así consiguen generar una respuesta inmunitaria.

A la fecha, existen estudios que han demostrado que la carga viral se relaciona con las tasas de transmisión y la gravedad de la enfermedad producida por la COVID-19. Estudios en Israel con una primera dosis de BioNTech/Pfizer BNT162b2 muestra que la cantidad de carga viral del virus COVID-19 es significativamente menor si una persona adquiere la infección después de haber recibido la vacuna en comparación con las personas que se infectan sin haberla recibido previamente. Es posible que con una segunda dosis esta sea aún menor. Una carga viral más baja se puede traducir en una menor probabilidad de transmitir el virus a otra persona.²¹

Para diciembre de 2021 estudios realizados en Israel, el que para ese momento era el país más avanzado con la vacunación, evidenciaron los primeros datos positivos en relación con la práctica de la inmunización. Estos estudios sugieren que las personas vacunadas ahí tienen aproximadamente un tercio de menor probabilidad de presentar un resultado positivo para la prueba de SARS-CoV-2 que las personas que aún no han recibido una vacuna. En un análisis que comparó a 200 000 personas con edades por encima de los 60 años que fueron inmunizados con la vacuna Pfizer-BioNTech con un grupo de 200 000 que no la habían recibido aún, los investigadores encontraron que las posibilidades de dar positivo en la prueba para identificar una infección por COVID-19 eran un 33 % más bajas dos semanas después de la primera dosis administrada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha autorizado el uso de las vacunas Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat y Novavax. A fecha del 19 de mayo de 2022 se incluyó la vacuna desarrollada por el fabricante chino CanSino Biologics en el listado para su uso de emergencia.²¹

2.3 Características de las vacunas contra COVID-19

Debido a la extensa lista de vacunas disponibles en la actualidad para la inmunización contra la COVID-19 se hace necesario detallar las características químicas de cada una, así como el proceso que llevaron hasta su autorización para su uso.

- Moderna: es una vacuna de ARN. El código genético para el desarrollo de la proteína de coronavirus está codificado en ARN. En la célula se codifica esta proteína pico en el ribosoma que llega a la superficie celular para producir la respuesta inmunitaria. Ese ARNm suele desaparecer en el transcurso de horas. La vacuna tuvo un desarrollo que la llevo de ser un diseño por computadora en enero a una vacuna con pruebas realizadas en humanos en un tiempo de tres meses, lo que significó que la vacuna Moderna fuera la primera vacuna estadounidense en llegar a ese punto de desarrollo. El análisis de fase 3 en personas mayores de 19 años arrojó resultados sumamente positivos que indicaron que la vacuna contaba con un 94 % de efectividad en la prevención de la enfermedad causada por COVID-19, con un 100 % para la prevención de las formas severas de la enfermedad. Asimismo, era segura y con una baja tasa de efectos secundarios. El 18 de diciembre la FDA otorgó la autorización para su administración. Para este momento se han administrado millones de dosis con eficacia y seguridad comprobadas y ha iniciado a evidenciarse un efecto positivo en el control de la enfermedad.

Los estudios científicos relacionados a la vacuna Moderna han podido demostrar en pruebas que mutaciones en la variante del COVID-19 del Reino Unido tienen poco o ningún efecto contra la protección brindada por la vacuna. Sin embargo, la vacuna tuvo una respuesta inmune más débil contra la variante de Sudáfrica, pero aún no está claro si ello comprometerá la protección brindada por la vacuna. Moderna planea estudiar si una segunda dosis de refuerzo podría mejorar la eficacia y se está desarrollando una vacuna específica para cada variante.²¹

- BioNTech, Pfizer: vacuna ARN mensajero. BioNTech inicio sus labores de investigación para el desarrollo de una vacuna de ARNm desde el inicio de la pandemia por COVID-19 y decidió asociarse con Pfizer a mediados de marzo para su desarrollo. Sus pruebas de desarrollo en fase 3 fueron capaces de evidenciar seguridad y eficacia (hasta en un 95 % para enfermedad y 100 % para formas graves de la enfermedad) similares a las presentadas por la vacuna Moderna y fue aprobada el 11 de diciembre por la FDA y por la EMA diez días después para su uso.

Debido a que la variable sudafricana no es tan sensible, también, se está evaluando una segunda dosis de refuerzo y una nueva vacuna específica para dicha variante. Con el objetivo de aumentar la producción de las vacunas, las empresas Pfizer y BioNTech han recibido apoyo de otras empresas como Sanofi, Novartis y Merck KGaA con el objetivo de aumentar la producción y llenar viales de su inyección. A pesar de que estas vacunas fueron diseñadas para ser administradas en una o dos dosis, el análisis de los datos clínicos presentados ha conducido al desarrollo de diversas recomendaciones con relación al beneficio de la administración de dosis adicionales o refuerzos en intervalos de tiempo específicos para aumentar la inmunidad contra la enfermedad. Además del refuerzo con vacunas homólogas, es decir de la misma marca o con el mismo mecanismo de acción, actualmente se ha implementado una alternativa en la estrategia de inmunización con la utilización de vacunas heterólogas con el objetivo de mejorar la protección contra las variantes del virus de COVID-19 y para permitir mayor flexibilidad en caso de problemas de aceptación, suministro o disponibilidad, recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de la Secretaría de Salud.²¹

- AstraZeneca, Universidad de Oxford: se basa en un vector viral no replicante, la cual es una secuencia de ADN para la proteína pico de coronavirus. Los investigadores ingleses se encontraban ya previamente trabajando en el desarrollo de una vacuna contra el MERS, lo que les permitió reenfocar rápidamente sus estudios para el desarrollo de una vacuna contra SARS-CoV-2.

Durante su desarrollo fue necesario interrumpir el trabajo porque un participante en el estudio de desarrollo de fase 3 del Reino Unido sufrió una mielitis transversa la cual es una enfermedad neurológica. Tras realizar análisis biomoleculares, prosiguió con su desarrollo y posteriores estudios. AstraZeneca fue capaz de compartir datos preliminares de estudios realizados en Brasil y el Reino Unido que mostraban que la vacuna era capaz de proteger contra COVID-19.

La Agencia Europea de Medicamentos continuo su desarrollo a finales de enero con una autorización condicional. Los resultados de ensayos clínicos en fase II y III en Brasil, Reino Unido y Sudáfrica, los cuales fueron publicados el 19 de febrero en la revista *The Lancet* fueron capaces de demostrar que tras una primera dosis (> 22 días) es posible observar una eficacia de la vacuna aproximada del 76 % de efectividad manteniendo la protección hasta el momento de la administración de una segunda dosis. La eficacia tras una segunda dosis aumenta este valor de eficacia hasta un 82 % cuando esta segunda dosis es administrada con una diferencia entre dosis administradas de 12 semanas o más.

La vacuna de AstraZeneca y Oxford resulta sumamente importante en los esfuerzos de inmunización global, debido a que esta puede distribuirse y almacenarse más fácilmente. Así mismo, AstraZeneca se ha comprometido a colocar en el mercado dosis más baratas que otras farmacéuticas y espera producir y distribuir una cantidad de dosis aún mayor. Inicialmente varios países europeos consideraron su autorización y distribución para aquellas personas con edades inferiores a 65 y 55 años respectivamente. Datos de estudios realizados en Escocia confirmaron su seguridad y efectividad en personas mayores de 65 años.²¹

- Johnson y Johnson (J&J): esta vacuna se encuentra basada en un vector viral no replicante el cual corresponde a una secuencia de ADN para la proteína pico de coronavirus la cual es presentada a través del vector de adenovirus tipo 26. La farmacéutica anunció a finales de enero de 2020 planes para el desarrollarlo de una vacuna que utilizaría la misma tecnología empleada en otras vacunas experimentales producidas por la farmacéutica. El desarrollo de esta vacuna recibió apoyo del gobierno de EE. UU a través de la Operación Warp Speed. El estudio inicial de la vacuna se generó a finales de julio y dos meses después, para el 23 de septiembre, J&J desarrolló un estudio global de fase 3 para la vacuna que fue publicado y aprobado por la FDA a finales de febrero de 2021 con autorización debido al estado de emergencia que se presentaba en ese momento. El estudio evidenció que una dosis sola de la vacuna de Johnson y Johnson presentaba una efectividad del 66 % para la prevención del COVID-19. Dicha efectividad

presentó mayor éxito entre los participantes que fueron reclutados en los EE. UU y fue menor en aquellos voluntarios que se encontraban en América Latina y Sudáfrica, donde prevalecían las variantes nuevas y más virulentas del SARS-CoV-2. La eficacia de la vacuna de Johnson y Johnson contra las formas severas de enfermedad por infección de COVID-19 fue del 85 % a los 28 días y de un 100 % después de 49 días después de la administración de la dosis. La ventaja de esta vacuna, con relación con el resto, es que esta puede ser administrada mediante una sola inyección y puede ser transportada a la temperatura normal del refrigerador.²¹

- Novavax: esta vacuna fue creada a partir de una proteína derivada de coronavirus la cual fue sintetizada a partir de líneas celulares de insectos, para así ser extraída y administrada junto con a un medio adyuvante. Para el 28 de enero la empresa responsable de la producción de esta vacuna, con sede en Maryland, hizo públicos los resultados de un ensayo que contaba con aproximadamente 15.000 voluntarios en el Reino Unido y los cuales mostraban que la vacuna contra el COVID-19 y las formas graves de la infección era aproximadamente un 90 % efectiva para prevenir la enfermedad sintomática en comparación con el medio placebo empleado. Las revisiones posteriores realizadas en Europa, Canadá y Estados Unidos iniciaron a principios de febrero. La menor eficacia reflejada en estos estudios evidencia que la protección de la vacuna es más débil contra la variante sudafricana.
- CureVac, Glaxo Smith Kline, Alemania: es una vacuna basada en el ARN mensajero del COVID-19. El código genético para el desarrollo de la proteína de pico de coronavirus se encuentra codificado en el ARNm, el cual es entregado a por medio de nanopartículas lipídicas. Los estudios de Fase 2b y 3 de la vacuna fueron pautados para inscribir a 36 500 voluntarios localizados en América del Sur y Europa. El programa de CureVac para el desarrollo de la vacuna ha recibido el apoyo de dos farmacéuticas además de contar con el respaldo del gobierno alemán. En primer lugar, la farmacéutica encargada se unió a Bayer para un mayor desarrollo y distribución de la vacuna. Así también, GlaxoSmithKline acordó colaborar para la producción de aproximadamente 100 millones de dosis más de la vacuna en 2021, así como también, en el desarrollo conjunto de versiones de segunda generación para combatir en el futuro posibles variantes del coronavirus.²¹
- Sputnik V, Rusia: esta vacuna se desarrolló a partir de un vector viral no replicante. La secuencia del ADN para la proteína pico de COVID-19 es presentada a través de vectores de adenovirus tipo 5 y tipo 26. Esta vacuna fue aprobada a partir de dos ensayos que

contaron con 76 voluntarios. Los datos de dichos estudios fueron publicados el 4 de septiembre en la revista *The Lancet* y mostraban que la vacuna era capaz de producir una respuesta inmune similar a la presentada en los pacientes recuperados de infecciones por COVID-19. El ensayo de fase 3 se realizó luego de comenzar la distribución de la inyección. La farmacéutica publicó para el 14 de diciembre datos detallados de ese estudio el cual presentó a 22 714 voluntarios que fueron inmunizados con la vacuna o inyectados con un placebo. Del total de participantes se presentaron 62 casos de COVID-19 en pacientes que recibieron la inyección simulada y 16 en los que recibieron la dosis de dicha vacuna. La eficacia de la vacuna presentó un aproximado del 91,6 %.⁸ Los datos provisionales del análisis de fase 3 de la vacuna Sputnik V indican que un esquema de dos dosis de la vacuna es capaz de producir los mismos niveles altos de eficacia que fueron observados en las vacunas presentadas por Pfizer / BioNTech y Moderna. Así mismo, se consideró que es eficaz para brindar protección inmunitaria a los pacientes mayores de 60 años.²¹

- Sinovac, China: esta vacuna es generada por una secuencia de virus inactivado. El virus del coronavirus, SARS-CoV-2, es aislado para luego ser expandido y posteriormente se convierte en un agente no infeccioso mediante un procedimiento bioquímico. Los resultados preliminares de informes de datos realizados en Brasil indicaban que existía una gran eficacia en la inmunización generada por la vacuna, pero estudios realizados posteriormente indicaron que la eficacia general de la inyección alcanzaba poco más del 50 % de efectividad, apenas supera el listón establecido por los reguladores a nivel mundial. Informes indican que la vacuna fue aprobada para su uso en China a finales del mes de agosto para uso especial de emergencia en pacientes que presentan un alto riesgo de infección por el virus COVID-19. Para el 8 de febrero, Sinovac indicó que recibió la aprobación para la comercialización condicional en el país. Esta vacuna, también, recibió autorización para su uso de emergencia en países como Chile, Brasil, Turquía e Indonesia.²¹

2.4 Elaboración del Plan Estratégico Nacional de Vacunación en Guatemala

En Guatemala, el 23 de noviembre de 2020 se formó el Comité de Coordinación Nacional para la Vacunación Contra la COVID-19 (CNVCOVID-19), esto fue posible a través del Acuerdo Ministerial N° 0262-2020, el cual tiene como propósito el poder delimitar y dirigir la creación y poner en funcionamiento el Plan Estratégico Nacional de Vacunación contra la COVID-19 y todas

sus acciones relacionadas. El plan de vacunación propuesto por el MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social) en febrero 2021 determinó priorizar a los grupos de población por nivel de riesgo, hasta conseguir de forma gradual y progresiva la inmunización de toda la población del país que permitan controlar o eliminar el riesgo del COVID-19.³²

De esa manera se estableció el plan nacional de vacunación en 4 fases:

- La primera fase abarca a los trabajadores de establecimientos de salud asistencial, así como a los facilitadores y promotores de salud, entre los cuales se encuentran: comadronas, bomberos, estudiantes de medicina, trabajadores de asilos, trabajadores administrativos de salud. También, se decidió incluir en este grupo a los adultos mayores internados en asilos.²⁹
- La segunda fase estableció un programa de vacunación escalonado por grupo etario en los adultos mayores que priorizó a las personas de 70 y más años, seguido de los adultos de 60 – 69 años y finalizó con el grupo de 50 – 59 años. Esta fase considera, también, a los adultos de 18 años o más con comorbilidades o enfermedades crónico-degenerativas y a los trabajadores del sector educación.
- La tercera fase está orientada a disminuir el impacto socioeconómico y proteger la continuidad de los servicios básicos. Incluye a los trabajadores del sector de seguridad nacional, sector justicia, trabajadores municipales y entidades que prestan servicios esenciales.
- La cuarta fase tiene como objetivo disminuir la carga de enfermedad y está orientada hacia los adultos de 40 – 49 años y de 18 – 39 años. Con lo cual, cumple con la cobertura global de la población.³²

El 8 de enero de 2021 el Consejo Nacional Asesor de Prácticas de Inmunizaciones (CONAPI) recomendó el uso para el país de las vacunas BioNtech, Moderna y AstraZeneca/Oxford, e inició la inmunización contra COVID-19 el 25 de febrero de 2021.^{24,25} El 25 de febrero de 2021, el Ministerio de Salud aprobó el uso de la vacuna Sputnik V contra COVID-19.³² La capacidad de mutar del virus y el desarrollo consecuente de nuevas variantes hacen más imperativo acelerar el proceso de vacunación masivo de la población, tanto a nivel global como de cada país. Según Datos de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social al 27 de junio de 2022 en Guatemala se habían recibido 17 823 114 dosis. Con las cuales 8 358 535 personas han sido vacunadas con una dosis (46.9 %), 6 370 163 personas que han sido vacunadas con 2 dosis (35.7 %) y solo 3 094 416 personas han sido vacunadas con tres dosis (17.3 %).

Es importante destacar que el departamento de Guatemala que cuenta con un porcentaje de personas vacunadas del 98.7 % con la primera dosis solamente el 48.8 % cuenta con el esquema completo más la tercera dosis de refuerzo, fue el departamento con mayor cobertura. Mientras que en San Lucas Sacatepéquez el 78.8 % de la población se le ha administrado la primera dosis y de estos solamente el 39.8 % cuenta con el esquema completo más la tercera dosis, según datos de la asociación independiente, Laboratorio de Datos GT.³³

CAPÍTULO III

EFFECTOS ADVERSOS: CLASIFICACIÓN SEGÚN LA OMS, FACTORES DE RIESGO Y SU RELACIÓN CON EFECTOS ADVERSOS Y RECOMENDACIONES PARA PERSONAS ALÉRGICAS

Sumario:

- Clasificación de la OMS de los efectos adversos.
- Variables individuales y factores de riesgo asociados a la presencia de efectos adversos postvacunación contra COVID-19.
- Identificación de efectos adversos notificados por tipo de vacuna.
- Recomendaciones para personas alérgicas a alguno de los ingredientes de la vacuna.
- Alergias no relacionadas con las vacunas.

En este capítulo se desarrolla el objetivo principal de la monografía, es decir, los efectos adversos que las distintas vacunas pueden producir en el sujeto al cual se aplican. Se estudian las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se trata de enfatizar sobre las diferencias individuales a la recepción de una molécula extraña al organismo, a su interacción con algunos componentes genéticos.

Luego de identificar los factores de riesgo y los efectos adversos, se toma el tema de la notificación con fines estadísticos y para investigaciones posteriores. Se concluye con el análisis de personas hipersensibles a alérgenos, diversos productores de alergias y las alergias no relacionadas con las vacunas.

Las vacunas tienen como objetivo otorgar inmunidad contra las enfermedades que protegen sin necesidad de presentarla; sin embargo, algunas pueden provocar sintomatología leve a moderada, como febrícula o dolores musculares. Esto suelen ser considerado como típico o común y no debe de alarmar a la población, puesto que indica que el sistema inmune está respondiendo a la vacuna o, más concretamente, al antígeno. Normalmente, los efectos secundarios suelen desaparecer a los pocos días.³⁸

3.1 Clasificación de la OMS de los efectos adversos

La OMS clasifica las reacciones adversas en función de su causa en cinco categorías:⁴⁰

- A. Reacciones inducidas por la vacunación (incluyendo reacciones alérgicas): es la respuesta inducida por los componentes propios del producto, cuando la vacuna fue administrada y manipulada correctamente.
- B. Reacción por defectos en la calidad de la vacuna: la reacción está causada o precipitada por uno o más defectos de calidad del producto o dispositivos para su administración.
- C. Reacciones debidas a errores de programa: se describen como dificultad al momento de la manipulación y administración o errores en el almacenamiento, esta se puede evitar y prevenir.
- D. Reacciones debidas a procesos ansiosos relacionados con el acto vacunal: no está vinculado con el producto sino con el 'miedo al acto vacunal'. Los 4 tipos más frecuentemente descritos: desmayo (síncope), hiperventilación, vómitos y convulsiones.
- E. Eventos coincidentes no relacionados con la vacuna, por ejemplo, una fiebre causada por una infección precedente.
- F. Reacciones idiosincrásicas o de causa desconocida.

3.2 Variables individuales y factores de riesgo asociados a la presencia de efectos adversos postvacunación contra la COVID-19

El investigador clínico, médico pediatra y miembro del comité asesor de vacunas de la OMS Federico Martinon, señala que la presencia de efectos adversos post-vacunación contra la COVID19 depende de varios factores entre los que se encuentran el tipo de vacuna, el tipo de antígeno o el tipo de adyuvantes (sustancias que van en las vacunas para potenciar la estimulación del sistema inmune). También, se considera necesario tomar en cuenta factores intrínsecos del huésped, el receptor de la vacuna, ya que “no todas las personas son iguales y reacción de manera distinta ante los fármacos” como es el caso de las vacunas.³⁹ Existen características que pueden explicar la razón por la cual es posible desarrollar efectos secundarios.⁴⁰

- Edad: Las personas inmunizadas y de mayor edad presentan menos efectos secundarios o adversos.

- Predisposición al recibir la vacuna: depende de las circunstancias individuales de la persona, experiencias previas ante la vacunación o personas con ‘predisposición mental’ ante la inmunización.
- El tipo de inyección, así como la administración de la vacuna y la técnica utilizada.

Por su parte, el jefe del servicio de Pediatría del Hospital Universitario General de Villalba, el doctor Roi Piñero, reconoce que “es relativamente común escuchar conclusiones de que si una vacuna no da reacción es que no funciona, incluso entre el propio personal sanitario, comentarios que no tienen ninguna base científica”.³⁹

3.3 Identificación de los efectos adversos notificados por tipo de vacuna utilizada

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), perteneciente al Ministerio de Sanidad elaboró un Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 que indica que la mayor parte de las reacciones adversas a las vacunas son notificadas por mujeres, sanitarias y jóvenes. 80 % de los reportes han sido comunicados por profesionales de la salud y el 20 % por ciudadanos no profesionales de la salud. Asimismo, la mayoría de las notificaciones corresponden al sexo femenino (81 %) y a personas entre 18 y 65 años (92 %). El informe de la AEMPS indica que los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente son:⁴¹

- Trastornos generales: fiebre y dolor en la zona de inyección
- Trastornos del sistema nervioso central: mareos y cefaleas
- Trastornos del sistema musculoesquelético: artralgias y mialgias

Asimismo, hace referencia a los efectos adversos más frecuentes por vacunas específicas.⁴³

- Pfizer BioNtech:
 - Erupción cutánea y prurito.
 - Urticaria e inflamación de la piel (angioedema).
 - Inflamación de la capa muscular del corazón (miocarditis) o de la membrana que lo recubre (pericarditis): reacción adversa muy rara que, como máximo, aparece en una persona por cada 10 000 vacunados. La mayor parte de los casos documentados corresponden a hombres jóvenes tras la administración de la segunda dosis y en los primeros catorce días tras recibir la inyección.

- Eritema multiforme por reacción inflamatoria de la piel que se manifiesta por lesiones cutáneas en forma de diana (con el centro más oscuro).
- Letargia.
- Parestesia (sensaciones extrañas en la piel como hormigueos o escalofríos) e hipoestesis (menor sensibilidad de la piel).
- Astenia.
- Hiperhidrosis de predominio nocturno.
- Falta de apetito.
- Moderna:
 - Diarrea.
 - Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia.
 - Reacciones retardadas en el lugar de administración de la vacuna.
 - Inflamación del corazón (miocarditis) o de la membrana que recubre el corazón (pericarditis).
 - Eritema multiforme por reacción inflamatoria de la piel que se manifiesta con una lesión cutánea en forma de diana.
 - Parestesia.
- AstraZeneca
 - Trombosis en senos venosos cerebrales y venas acompañada de trombocitopenia.
 - Dolor en las extremidades y en el abdomen.
 - Síntomas pseudo gripales (fiebre, irritación de garganta, tos y escalofríos).
 - Urticaria.
 - Angioedema.
 - Síndrome de fuga capilar (trastorno que produce aumento de la permeabilidad de los capilares facilita el escape de fluidos y proteínas da lugar a edemas masivos, caída de la presión arterial y shock).
 - Trombocitopenia inmune, trastorno grave muy poco frecuente donde se produce disminución de plaquetas por ataque del sistema inmunitario contra ellas. Los casos, aunque raros, suelen presentarse durante las primeras semanas tras la vacunación por lo que se debe prestar atención a la presencia de hemorragias, aparición de moratones o puntos circulares lejos del sitio de inyección días después de haber recibido la vacuna.

- Mielitis transversa, la cual es una reacción inflamatoria localizada en la médula espinal que puede dar lugar a diferentes síntomas neurológicos, dentro de los cuales se encuentran la debilidad muscular en extremidades, síntomas sensoriales (como hormigueo, entumecimiento, dolor o sensación de pérdida de sensibilidad) o problemas de funcionamiento de vejiga o intestino.
- Vacuna de Janssen
 - Síndrome de fuga capilar.
 - Síndrome de Guillain-Barré.
 - Trombocitopenia inmune.
 - Trombosis en senos venosos cerebrales y venas esplácnicas acompañada de trombocitopenia.
 - Tromboembolismo venoso.
 - Vasculitis cutánea de pequeños vasos.
 - Mielitis transversa.
 - También, se han identificado como posibles reacciones adversas de esta vacuna: linfadenopatía (inflamación de los ganglios), parestesia, sensaciones anómalas como de hormigueo o escalofrío en la piel sin previo estímulo, hipoestesia, tinnitus, vómitos y diarrea.
- Sputnik V

Un estudio temporal de la fase 3 de los datos de ensayos clínicos publicado en *The Lancet* a fecha de febrero de 2021 informó sobre la eficacia y seguridad de la vacuna. Con base en los datos los efectos secundarios más comunes fueron:

 - Síndromes pseudo gripales de corta duración: escalofríos, fiebre, artralgia y/o mialgia (dolores musculares y articulares), astenia (debilidad muscular), malestar general y/o cefalea que pueden comenzar entre las 24 y 48 horas posteriores a la vacunación.
 - Síntomas gastrointestinales: náuseas, dispepsia (indigestión) y/o disminución del apetito). Son menos frecuentes y tienen una duración promedio de 24 horas.³⁹

3.4 Recomendaciones para personas alérgicas a alguno de los ingredientes de la vacuna

La CDC clasifica las reacciones alérgicas como inmediatas y graves de acuerdo con la severidad y tiempo de presentación de estos. Una reacción alérgica inmediata sucede dentro de las 4 horas después de vacunarse y puede incluir síntomas como hinchazón, urticaria y sibilancias

(dificultad respiratoria) y una reacción alérgica se considera grave cuando una persona necesita ser tratada con epinefrina o debe acudir al hospital, suele hacerse referencia a las reacciones alérgicas graves con el término anafilaxia. El polietilenglicol (PEG) es un ingrediente de las vacunas de ARNm y el polisorbato es un ingrediente de la vacuna de J&J/Janssen. La recomendación es que si una persona es alérgica al PEG no debería aplicarse una vacuna contra COVID-19 de ARNm y se debe consultar sobre la disponibilidad de vacuna J&J/Janssen. Si la persona es alérgica al polisorbato no debe recibir la vacuna contra COVID-19 de J&J/Janssen y debe consultar sobre disponibilidad para administrar una vacuna de ARNm. Si una persona presentó reacciones alérgicas graves, inmediatas, incluso si no fue grave a cualquiera de los componentes de una vacuna de ARN contra COVID-19, lo sugerido es no aplicarse la misma vacuna y se debe consultar a los servicios médicos sobre sugerencias y disponibilidad de otra vacuna para completar el esquema.⁴⁴

3.5 Alergias no relacionadas con las vacunas

Los CDC recomienda la administración de vacunas a las personas tenga o no antecedente de reacciones alérgicas graves que no estén relacionadas con vacunas o medicamentos inyectables (como alergias a alimentos, mascotas venenos, alergias ambientales o látex). También, las personas con antecedentes alérgicos a medicamentos administrados por vía oral pueden vacunarse.⁴¹ Sarpullido en el brazo en el que se recibió la vacuna inyectable contra la COVID-19: Si en dado caso se presenta sarpullido con enrojecimiento, picazón, inflamación o dolor en el brazo en el que se recibió la vacuna inyectable contra la COVID-19, se recomienda recibir la segunda dosis en el intervalo recomendado. Los sarpullidos pueden comenzar a los pocos días o después de más de una semana de haberse aplicado la primera inyección. A estos suelen conocerseles como 'brazo de COVID-19 y suelen recibir tratamiento con antihistamínicos, si es doloroso, se recomienda acetaminofén o un medicamento antiinflamatorio no esteroide (NSAID).⁴⁵

CAPÍTULO IV

SISTEMAS DE NOTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO, REPORTE DE LOS EFECTOS ADVERSOS Y TRATAMIENTOS DERIVADOS

Sumario:

- Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Estados Unidos de Norteamérica y reporte de casos.
- Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Europa y reporte de casos.
- Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Latinoamérica y reporte de casos.
- Sistema de vigilancia y seguimiento de ESAVI en Guatemala y reporte de casos.
- Tratamiento de efectos adversos.

En este capítulo se desarrolla el tema de los sistemas de notificación de ESAVI que existen internacionalmente y el sistema nacional, así como su reporte correspondiente. Se enfatizará en los casos de ESAVI en Guatemala y se determinará el número de ESAVI notificados, clasificándolos por severidad, tasa de notificación y los síntomas con mayor incidencia, además de los tratamientos dictados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para estas eventualidades.

4.1 Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Estados Unidos de Norteamérica y reporte de casos

El VAERS recopila informes de posibles eventos adversos que suceden después de la vacunación. Toda persona puede enviar un informe al VAERS incluidos los pacientes, padres o cuidadores, proveedores de atención médica y fabricantes de vacunas.⁴⁷ El personal de la salud encargada de administrar vacunas de COVID-19 deben reportar por la ley a VAERS los eventos adversos después de la vacunación contra el COVID-19.

- Cualquier error en la administración de la vacuna que puede o no estar asociado a un evento adverso (AE, por sus siglas en inglés) se requiere el informe VAERS.

- Si se administra para la dosis correspondiente o de refuerzo (tercera o cuarta dosis) erróneamente un producto/componente diferente del que se usó en la serie primaria, se requiere el informe VAERS.
- No es necesario realizar informe por las siguientes situaciones:
 - Si se administra una serie mixta de manera intencional (por ejemplo, por hipersensibilidad a un ingrediente de la vacuna).
 - Combinar y mezclar las dosis de refuerzo.
- Eventos adversos graves independientemente de la causalidad. Según la FDA se pueden definir como eventos adversos graves:
 - Un evento adverso potencialmente mortal.
 - Hospitalización o prolongación de una hospitalización existente.
 - Anomalía congénita
 - Incapacidad persistente o significativa o una interrupción de la capacidad para realizar las funciones de la vida normal.
 - Muerte.
 - Un evento importante que, basado en el juicio del profesional de la salud, puede poner en peligro la integridad de la persona y pudiese requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente.
- Casos de COVID-19 que resultan en hospitalización o muerte.
- Casos de síndrome inflamatorio multisistémico.
- Un evento adverso identificado por el fabricante de la vacuna como una contraindicación para dosis adicionales de la vacuna.

De cada reporte de un evento adverso se recopila datos que conformara información valiosa de la base de datos de VAERS, la cual permite formar un sistema de alerta temprana que detecta posibles problemas relacionados a las vacunas, por lo que para el monitoreo y la investigación de la seguridad de las vacunas es necesario el realizar el respectivo informe de manera precisa, completa y oportuna de los problemas de salud que se presenten posterior a la vacunación.⁴⁷ El proceso continúa después de la notificación del evento adverso, cuando el conjunto de expertos en temas de la seguridad de las vacunas revisa el informe del evento adverso enviado al VAERS. Cuando los miembros que conforman VAERS realizan el seguimiento de un informe sobre alguna reacción adversa se solicitan los registros médicos del paciente relacionados con este tipo de sucesos para obtener más información sobre lo notificado. Los

informes están a disposición del público, pero para proteger la confidencialidad no incluyen información que pueda identificar a la persona.⁴⁹

Dentro de las limitaciones del VAERS se encuentran que, en general, los informes del VAERS no pueden utilizarse para determinar si una vacuna causó una reacción adversa o una enfermedad o contribuyó a que esto ocurra. Asimismo, algunos informes pueden contener información incompleta, imprecisa, coincidente o no verificable. A menudo los informes del VAERS carecen de información contextual, como el total de vacunas administradas o la información sobre grupos no vacunados, para su comparación. La mayoría de los informes enviados al VAERS son voluntarios, lo que también, significa que están sujetos a parcialidades. Los datos de los informes del VAERS siempre deben ser interpretados teniendo en cuenta estas limitaciones.⁴⁹

En Estados Unidos de Norteamérica se llegaron a notificar 2.5 casos por un millón de dosis administradas de la vacuna Moderna y 11,1 casos de anafilaxia por un millón de dosis administradas de la vacuna Pfizer.⁴³ Desde que se generaron estas primeras estimaciones, en diciembre 2020, se habían administrado millones de dosis más de ambas vacunas y el control de seguridad detectado casos adicionales eventos adversos. Por esa razón el sistema VAERS (Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las vacunas), realizó informes basados en la sospecha de eventos adversos después de la vacunación y los médicos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) evaluaron estos informes.⁴⁸

La CDC identificó 66 informes recibidos por VAERS de casos que cumplían con criterios de definición de casos de anafilaxia; fueron 47 tras la administración de la vacuna Pfizer-BioNTech y 19 tras la vacuna de Moderna. Esto sucedió posterior a la recepción de múltiples lotes con dosis de las vacunas. El equipo de la CDC concluyó que había similitud entre ambas características clínicas de los casos reportados. Tampoco se encontraron diferencias entre los hallazgos clínicos que iniciaron antes de los primeros 30 minutos y aquellos que empezaron después de estos 30 minutos. Los hallazgos más comunes fueron urticaria generalizada, erupción eritematosa difusa, síntomas de obstrucción de las vías aéreas, angioedema y náuseas.⁴⁷

En 61 casos de anafilaxia que se detectaron, los pacientes se les administró epinefrina como parte del tratamiento médico de emergencia. Los 66 casos fueron tratados en centros especializados; 34 de ellos en el servicio de urgencias y en 32 fue necesario la hospitalización (7 de ellos con intubación endotraqueal). Se determinó mediante el análisis y revisión de los expedientes clínicos y el seguimiento a los centros sanitarios y personal médico tratante, de los

7 pacientes que requirieron intubación endotraqueal, que la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas el cual fue de 6 minutos en todos menos en uno, el cual tuvo inicio dentro de los primeros 11 minutos. Los 7 pacientes intubados se les administro epinefrina, a 6 se les administro corticoesteroides y a 5 se les administro antihistamínicos; en 4 de estos pacientes se encontró edema facial, lingual o laríngeo y el tiempo de estancia intrahospitalaria oscilo entre 1 a 3 días. A pesar de esto no fue notificada ninguna muerte por anafilaxia posterior a la vacunación, pero por la naturaleza mortal de la anafilaxia se recomienda que todos los centros que administran vacunas contra COVID-19 deben de disponer estar abastecidos con los insumos necesarios y personal capacitado para manejar este tipo de sucesos.⁴⁷

4.2 Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Europa y reporte de casos

Una vez aprobado el uso de las vacunas, las autoridades nacionales de la Unión Europea (EU), el Espacio Económico Europeo (EEE) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizan el seguimiento continuo de las reacciones adversas en las personas que se les ha administrado la vacuna, para detectar los posibles riesgos y se pueda abordar oportunamente.⁵³ La EMA verifica la información nueva sobre la calidad y la seguridad de todas las vacunas disponibles en el continente europeo. Analiza muchas fuentes de datos, dentro de las cuales se encuentran:

- Notificaciones de pacientes y profesionales sanitarios
- Literatura médica
- Estudios clínicos
- Información compartida por otras autoridades reguladoras

La EMA esta encargada de evaluar cautelosamente las sospechas sobre eventos adversos para determinar si hay o no relación atribuible a la vacuna, con el propósito de descartar la posibilidad de que fuera coincidencia o que el evento adverso fue provocado por factores que no están relacionados con la vacuna propiamente. De ser preciso, la EMA y las demás autoridades reguladoras europeas podrían adoptar medidas, por ejemplo, establecer directrices a los profesionales de la salud de manera actualizada o restringir la administración de una vacuna en determinados grupos poblacionales.⁵⁴

Los profesionales de la salud, las empresas farmacéuticas y los pacientes deben de notificar todas las sospechas de posibles eventos adversos a las autoridades responsables del

registro de los medicamentos.⁵⁴ Las vacunas frente a la COVID-19 actualmente autorizadas en la Unión Europea son: BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen y Novavax. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó el 4 de abril 2021, que se registraba 169 casos de trombosis y 53 casos de sangrado entre 34 millones de personas que recibieron la vacuna de AstraZeneca en la primera dosis en el Reino Unido y Europa. El Reino Unido registró 79 reportes de esos raros eventos trombóticos en personas de 18 a 79 años, de los cuales 19 fueron letales, entre 20,2 millones de dosis de la vacuna, lo que arroja una tasa de eventos de aproximadamente 4 en un millón y una tasa de mortalidad de 1 en un millón.⁵⁵

En España los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) integran el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), esta entidad es la encargada de valorar de forma continua y exhaustiva las sospechas sobre eventos adversos notificados en España con todos los medicamentos autorizados, esto incluye a las vacunas. Desde que se inició la campaña de vacunación hasta el día 6 de febrero de 2022, en España se habían administrado 97 044 262 dosis de vacunas frente a la COVID-19 que corresponden a un total de 40 892 067 personas. 65 % de las dosis administradas correspondieron a BioNTech/Pfizer, el 23 % a Moderna, 10 % a AstraZeneca y el 2 % a Janssen.⁵³ Hasta el 6 de febrero se habían registrado en la base de datos un total de 60 030 reportes de eventos adversos, lo que correspondía a 62 notificaciones por cada 100 000 dosis administradas.

Los profesionales de la salud habían reportado aproximadamente el 70 % de estos eventos adversos y el 30 % por los pacientes, el 74 % de los eventos reportados corresponden al sexo femenino y de edades que corresponden entre los 18 y 65 años (8 7%). De esas 60 030 notificaciones de acontecimientos adversos 11 873 fueron clasificados como graves cualquier evento adverso que necesite hospitalización o que la prolongue, o cualquier situación que genere discapacidad significativa o persistente, malformación genética y que ponga en riesgo el estado de salud del individuo. De los 11 873 reportes de eventos adversos clasificados como graves 400 tuvieron un desenlace mortal; sin embargo, estos acontecimientos no pueden considerarse relacionados netamente con las vacunas. En la mayoría de los casos reportados en los que se obtenía los antecedentes médicos y la medicación concomitante, el fallecimiento se podía explicar por la situación de salud previa del paciente y sus tratamientos que estuviera tomando.⁵³

Los casos reportados que tuvieron desenlace mortal se evaluaron continuamente por las agencias de medicamentos de la Unión Europea, concretamente por medio de la evaluación de los informes mensuales de seguridad que presentaban los titulares de la autorización de comercialización de las diferentes vacunas autorizadas. Dentro de los eventos adversos más notificados se encuentran: pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar generalizado, fatiga, linfadenopatía, náuseas, astenia y escalofríos. En niños los eventos adversos más notificados suelen ser: pirexia, dolor en la zona de vacunación, linfadenopatía, cefalea, dolor abdominal, urticaria, reacción anafiláctica, diarrea y vómitos.⁵³

4.3 Sistema de notificación y seguimiento de reacciones adversas a las vacunas en Latinoamérica y reporte de casos

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) define como eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) a los cuadros clínicos que aparecen en forma consecutiva a la administración de una vacuna y que, supuestamente, pueden atribuirse a esta. A todo evento que requiera hospitalización o fallecimiento se define como ESAVI grave. A este tipo de evento se le notifica de manera obligatoria al sistema de vigilancia correspondiente. Es importante resaltar que ESAVI, si bien se utiliza como una asociación causa/efecto temporal, no es necesariamente definitiva. La relación entre el evento adverso y la vacunación se determinará mediante el análisis y la investigación del caso.⁵⁰

- ESAVI que se investigan y notifican:
 - Eventos graves que implican hospitalización, riesgo de vida de la persona, produzca incapacidad o muerte.
 - Eventos que afectan a un grupo de personas.
 - Eventos relacionados con el programa (por ejemplo, error durante la administración, utilización de diluyentes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicación inadecuadas, sobredosis).
 - Eventos que tengan relación con las nuevas vacunas.
- ESAVI que deben notificarse:
 - Linfadenitis.
 - Abscesos en el sitio de inyección.
 - Muertes que se piense que puedan estar relacionadas con la vacunación o inmunización.

- Toda situación durante la aplicación que pueda haber motivado o generado un efecto adverso (por ejemplo, errores durante la aplicación, utilización de solventes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicación incorrectas, aplicación de sobredosis).

El objetivo de la notificación e investigación de los ESAVI es establecer si existe relación de la inmunización con el evento notificado, si existen otras posibles causas, comprobar o descartar si se trata de un hecho aislado y que las autoridades accionen ante este suceso. Asimismo, se debe esclarecer de manera oportuna a las dudas e inquietudes que la comunidad pueda tener, esto con el fin de evitar mal información que perturbe el pensamiento de la población ante la vacunación. Así preservar la legitimidad del objetivo de la inmunización en caso de descubrir fallas en algún lote de las vacunas o error programático, para respaldar esta estrategia en caso de que los eventos notificados se deban a otra etiología o sean solo rumores.⁵³

Una vez reportado se comienza con la investigación y análisis de los casos que lo requieran. Después de notificados, se comenzará la investigación de los casos que lo requieran y luego de finalizada la investigación los ESAVI serán analizados y clasificados por el nivel central del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), la Comisión Nacional de Seguridad, la Autoridad Regulatoria del país, sociedades científicas, laboratorios nacionales de referencia y expertos, según el caso.⁵³

La Organización Panamericana de la Salud desde el mes de marzo de 2021 recopila y actualiza periódicamente los informes oficiales de farmacovigilancia oficiales de los países de las Américas y destaca las novedades asociadas con la seguridad, efectividad y aspectos regulatorios de las vacunas contra COVID-19. De este modo se asegura que la mejor vacuna este a disposición de la población permitiendo la prevención, el control, la eliminación e incluso erradicación de enfermedades inmunoprevenibles.⁵⁴

La publicación periódica del resultado de actividades de farmacovigilancia realizados de manera oficial por parte de las agencias sanitarias funciona como un indicador del correcto funcionamiento y transparencia de los sistemas de farmacovigilancia.⁵² Así mismo, una comunicación bien diseñada sobre la importancia de la notificación de casos clínicos que retroalimente y oriente sobre los hallazgos, redunde en confianza en la vacunación y en una adecuada prevención y una correcta atención clínica. Por Ejemplo, en México, la Dirección General de Epidemiología Mexicana informó que, desde diciembre 2020, cuando inició el Plan Nacional de Vacunación en dicho país, se habían registrado 24 072 reacciones adversas a la

vacuna contra coronavirus, mejor conocidas como Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVIS).⁵³

La vacunación contra COVID-19 comenzó en México el 24 de diciembre de 2020, hasta el momento, en el país, se aplican las vacunas Pfizer/BioNTech, AstraZeneca SinoVac, Sputnik V, CanSino, Moderna y Sinopharm. La vacuna Janssen se aplica, a fecha de mayo 2022 exclusivamente en zonas fronterizas. Todas las vacunas fueron aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Hasta el 2 de junio de 2022 se tienen notificados por parte de los servicios de salud de las entidades federativas un total de 38,506 ESAVI, de los cuales el 97.02 % (37,359) fueron no graves y el 2.98 % (1,147) fueron graves. La mayor proporción de casos de ESAVI grave y no grave se presentan en el sexo femenino con 58.93 % y 71.33 %, respectivamente. Respecto a la distribución por grupo de edad, los ESAVI no grave se presentan principalmente en el grupo de 30 a 39 años, mientras que los ESAVI grave en mayores de 60 años.⁵⁴ Según informes sobre ESAVI de vacunas contra COVID-19 en los que se describen información consolidada global y regional socializa los siguientes resultados para las regiones de Latinoamérica detalla lo siguiente:

- Argentina: se habían aplicado a esta fecha 436 269 dosis de vacunas Sputnik V.
 - De lo cual se habían reportado 16 455 ESAVI (3.8 %), el 99.5 % (16 372) de los reportes fueron clasificados como leves.
 - Las manifestaciones clínicas con mayor frecuencia fueron fiebre, cefalea y mialgias.
 - Los 84 casos graves (0,5 %) requirieron hospitalización en un centro especializado.
- Chile: reportado para la vacuna de Pfizer-BioNTech de la cual se habían administrado 8,648 dosis de esta vacuna, se habían reportado 171 casos de ESAVI.
 - De estos el 96.5 % (165) fueron clasificados como no graves, y solo el 3.5 % (6 casos) cumplieron con criterios de hospitalización y fueron clasificados como graves.
 - Las manifestaciones clínicas encontradas con mayor frecuencia son las mismas que se describen en los ensayos clínicos de la vacuna, como el dolor en el sitio de inyección, fiebre, cefalea y fatiga.
- Costa Rica: el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de Costa Rica para fecha del 28 de enero de 2021, había recibido un total de 356 notificaciones de ESAVI de

personas a las que se le había administrado la vacuna de Pfizer-BioNTech, 23.6 % (84) fueron del sexo masculino y 76.4 % (272) del sexo femenino, lo cual, muestra predominio por género. Los efectos adversos encontrados con mayor frecuencia son: cefalea, fiebre, dolor en la zona de inyección, mialgias, escalofríos, cansancio o erupción cutánea.

- México: a fecha del 7 de febrero de 2021 se habían administrado 713 517 dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech, de la cual se había reportado 6 269 casos de ESAVI (0.88 % ESAVI/dosis aplicadas). Se reportaron:
 - 36 clasificados como graves. De estos últimos, 34 fueron dados de alta y 2 tuvieron mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.
- Perú: Hasta el 31 de diciembre 2021, se han registrado en la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia VigiFlow, un total de 31 760 reportes con uno o más ESAVI, de las 50 695 207 dosis administradas de la vacuna contra la COVID-19, lo que representa un 0,06 % de las dosis administradas, además corresponde a 62,6 reportes de ESAVI por cada 100 000 dosis administradas. Cabe resaltar que los reportes de ESAVI comprenden a los reportes leves, moderados y graves.

La tendencia de los reportes de ESAVI por tipo de vacuna contra la COVID-19 desde que inició el proceso de vacunación al 31 de diciembre del 2021 fue variable, el 55,7 % fue del laboratorio Sinopharm, 37,6 % del laboratorio Pfizer y 6,7 % del laboratorio AstraZeneca.⁵⁵ En los meses de febrero y marzo a través de la notificación estimulada a los profesionales de la salud (grupo priorizado de vacunación) inmunizados con la vacuna SARS-CoV-2 (Vero Cell) inactivada del laboratorio Sinopharm se reportaron 11 034 ESAVI. Además, el CENAFyT recibió un reporte de ESAVI a la vacuna frente a COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinante]) del laboratorio Janssen, cuyo evento adverso reportado fue trombosis, el paciente fue hospitalizado, actualmente con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) y en tratamiento. Cabe señalar que la vacuna fue aplicada en los Estados Unidos.⁵⁶

Se puede observar que en países donde se especifica el sexo de las personas que reportaron ESAVI, existe predominio de aparición en el sexo femenino, por ejemplo, en Costa Rica corresponden al 76.4 % de los casos reportados y en España al 83 %. Sin embargo, faltaría investigar las posibles explicaciones de estas tendencias.

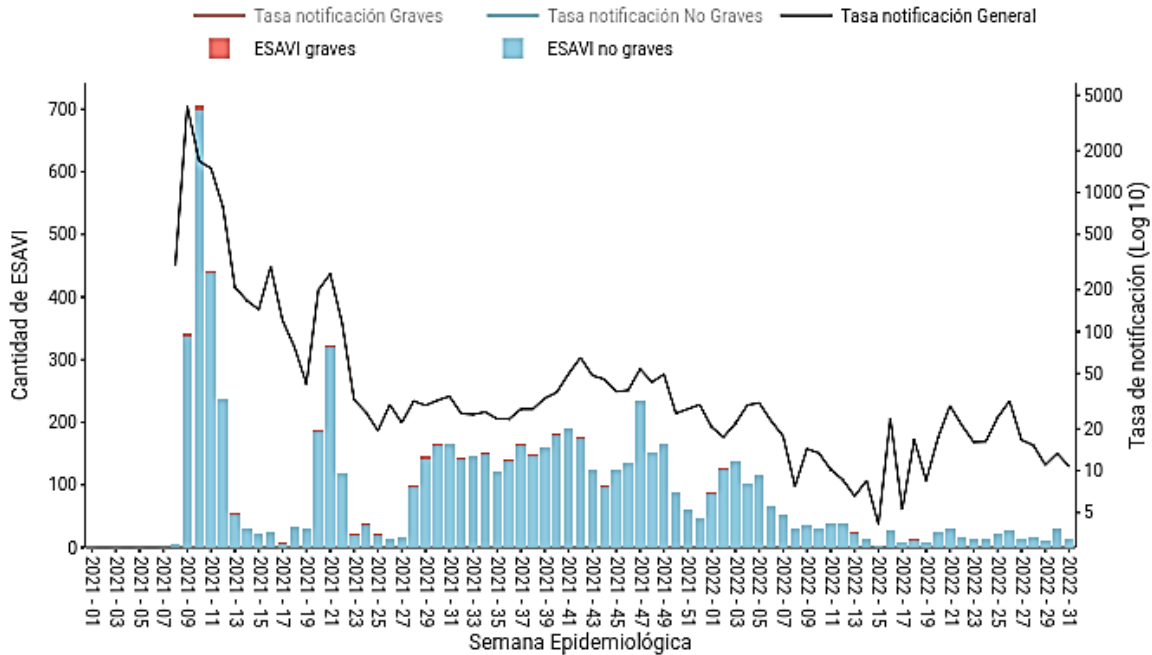
4.4 Sistema de vigilancia y seguimiento de ESAVI en Guatemala y reporte de casos

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, creó el Manual para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), en el

cual detalla los pasos que debe de seguirse y el proceso de la notificación al momento de identificar un ESAVI. Después de la investigación y clasificación de un ESAVI, el Centro de Coordinador Nacional de farmacovigilancia (CCNF) debe de realizar un informe con un resumen de los detalles del caso junto con las recomendaciones a seguir que serán trasladadas al Plan Nacional de Farmacovigilancia (PNFV) al área de salud o comité de farmacovigilancia donde se reportó el ESAVI.⁴⁸

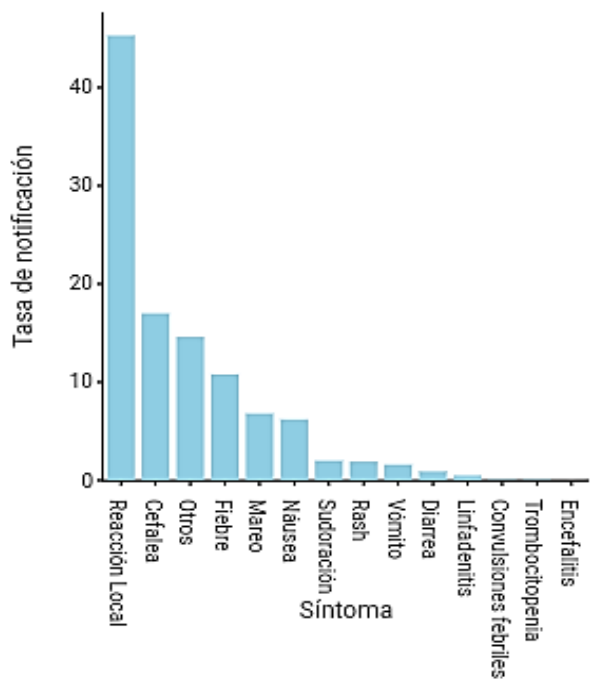
El personal de salud es el encargado de notificar acerca de un ESAVI por medio de la ficha de 'notificación de ESAVI', la cual se ingresa al Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA), se envía a la dirección de correo electrónico a la unidad de vigilancia de ESAVI o se ingresa al sistema de auto reporte registrovacunacovid.mspas.gob.gt. Todo esto con el objetivo de recolectar información sobre las posibles reacciones que nuestra población puede esperar y analizar la eventualidad para tomar acciones oportunas. Luego de la notificación se lleva a cabo el proceso de depuración con el fin de suprimir datos duplicados o erróneos, finalmente se generan las gráficas, tablas y texto de análisis dentro del tablero, la cual es constantemente actualizada y publicada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). En el anexo 2 se agregó la ficha de 'notificación de ESAVI'.⁶⁶

El último informe disponible de Vigilancia de Seguridad en Vacunas del Departamento de Epidemiología de Guatemala, el cual, tuvo su última actualización con fecha 04 de agosto de 2022 reporta que se han notificado 7,418 casos de ESAVI (39.6 por 100 000 dosis), de los cuales 7,342 casos de ESAVI han sido clasificados como no graves (39.2 por 100 000 dosis) y solamente 76 casos han sido clasificados como graves (0.4 por 100 000 dosis), fue mucho mayor la cantidad de ESAVI no graves que fueron notificados. En la siguiente gráfica se detalla la cantidad de ESAVI y la tasa de notificación por semana epidemiológica.



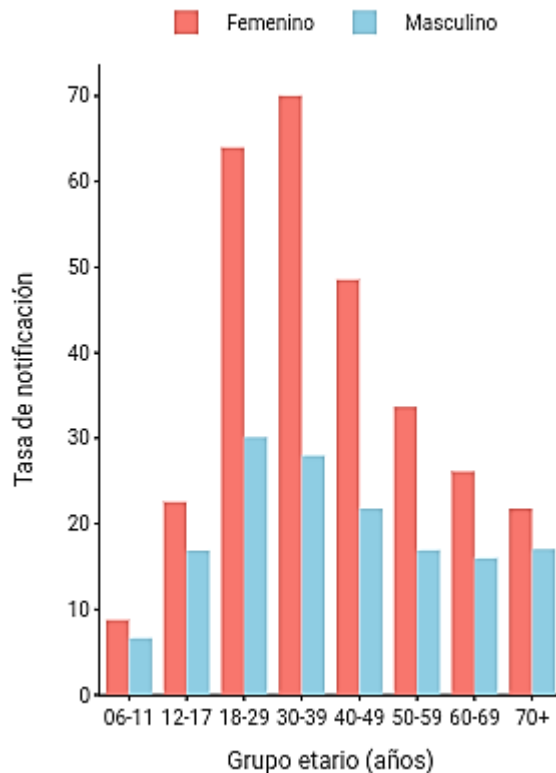
Gráfica No.1, Tasa de notificación y cantidad de ESAVI por semana epidemiológica. Datos publicados por departamento de epidemiología de Guatemala.⁶⁶

Además, según los datos publicados, 4,577 ESAVIS sucedieron posterior a la administración de la primera dosis (54.0 por 100 000 dosis), en cuanto a la segunda dosis únicamente fueron notificados 2,151 (32.6 por 100 000 dosis), 641 ESAVIS por dosis de refuerzo (19.3 por 100 000 dosis) y únicamente 49 en dosis de segundo refuerzo (14.8 por 100 000 dosis). Lo cual demuestra que en el territorio nacional es más frecuente la aparición de una reacción adversa posterior a la primera dosis.⁶⁶ En la siguiente gráfica se muestra la tasa de notificación por síntoma por 100 000 dosis administradas, la cual tiene nula reacción local en comparación con la Trombocitopenia y la encefalitis, por lo que demuestra que la vacunación suele generar efectos adversos leves.



Gráfica No. 2 Tasa de notificación por síntomas por 100 000 dosis administradas. Datos publicados por departamento de epidemiología de Guatemala.⁶⁶

En la tasa de notificación por grupo etario y sexo se demostró que los grupos etarios de 30 a 39 años y 18 a 29 años son los dos grupos con mayor notificación de ESAVI en comparación con que se encuentran en los límites inferiores para la inmunidad como lo son los grupos de 06 a 17 años y los que superan los 70 años, fue ampliamente dominado por el sexo femenino en todos los rangos de grupo etario.



Gráfica No. 3 Tasa de notificación por grupo etario y sexo por 100 000 dosis administradas. Datos publicados por departamento de epidemiología de Guatemala.⁶⁶

4.5 Tratamiento de efectos adversos

Si bien los ESAVI son poco frecuentes, es importante identificar y establecer un tratamiento oportuno de manera temprana. Para ello, se establece que, para los casos de anafilaxia, el tratamiento debe basarse en utilización de medicamentos antihistamínicos, antiinflamatorios o adrenalina, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico.

La mayor parte de las reacciones graves o severas a la vacunación (por ejemplo, convulsiones, trombocitopenia, episodios de hipotonía e hiporreactividad, llanto persistente inconsolable) se caracterizan por su remisión espontánea y no causan problemas posteriores ni secuelas. La anafilaxia, aunque puede ser mortal, debe ser tratada de manera oportuna.⁴² Por esa razón se han establecido protocolos de tratamiento los cuales se basan en el manejo inicial ABC del soporte vital básico. Posteriormente, se establece la dosificación de adrenalina como tratamiento farmacológico dependiendo de la severidad de la reacción, vía de administración, así como el tratamiento de segunda línea en las tablas 3 y 4.

TABLA 3. TRATAMIENTO DE ANAFILAXIA SEGÚN SEVERIDAD.			
ADRENALINA			
SEVERIDAD DE LA REACCION	VÍA DE ADMINISTRACION	CONCENTRACION	PEDIATRIA
LEVE	SC	1:1000	0.01 ml/Kg
MODERADA (Angioedema)	IM o SC	1:1000	0.01 ml/Kg
SEVERA (Hipotensión, edema laríngeo)	IV	1:1000	0.01 ml/kg en 5 cc de agua tridestilada

Tabla tomada de Manual de normas técnicas y procedimientos para el monitoreo y análisis ESAVI⁴²

TABLA 4. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA		
REACCIONES		
FARMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS PEDIATRIA
DIFENHIDRAMINA	PO o IM	1-2 mg/Kg/día
PREDNISONA	PO	1-2 mg/Kg/día

Tabla tomada de Manual de normas técnicas y procedimientos para el monitoreo y análisis ESAVI⁴²

Así también, se ha establecido el tratamiento de las reacciones clasificadas como moderadas en la tabla 5 y el uso de salbutamol en caso de broncoespasmo en la tabla 6.

TABLA 5. TRATAMIENTO DE REACCIONES MODERADAS		
REACCIONES MODERADAS		
FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS PEDIATRIA
DIFENHIDRAMINA	IM	5 MG/Kg/día
DIFENHIDRAMINA	IV	0.5-1 mg/Kg/día
HIDROCORTISONA	IV	4-8 mg/Kg/día*
METILPREDNISONA	IV	2 mg/Kg/dosis bolus **

Tabla tomada de Manual de normas técnicas y procedimientos para el monitoreo y análisis ESAVI⁴²

*Dosis máxima 250mgs. Mantenimiento: 8 mg/Kg/día dividido cada 6 horas

**Luego 2 mg/Kg/día dividido cada 6 horas

TABLA 6. TRATAMIENTO EN CASO DE BRONCOESPASMO		
SALBUTAMOL		
	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS
Menores de 1 años	NEBULIZAR	0.05-0.15 mg/Kg/dosis*
1 – 5 años	NEBULIZAR	1.25-2.5 mg/dosis cada 4-6 hrs
5 – 12 años	NEBULIZAR	2.5 mg/dosis cada 4-6 hrs
Mayores de 12 años	NEBULIZAR	2.5-5 mg/dosis cada 4-6 hrs

Tabla tomada de Manual de normas técnicas y procedimientos para el monitoreo y análisis ESAVI⁴²

*En 3 ml de solución salina 0.9% cada 4-6 horas.

ANÁLISIS

Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de Norteamérica, en un informe que abarca desde el 14 de diciembre 2020 hasta el 8 de julio 2022, han reportado 1 341 608 casos asociados a efectos adversos secundarios a la vacunación contra la COVID-19, incluyendo 29 640 muertes lo cual equivale a un 2.2 % del total de notificaciones.⁴⁸

Los datos estadísticos a nivel mundial presentados por las distintas organizaciones encargadas de velar por la seguridad, reporte y seguimiento a posibles reacciones adversas secundarias a la vacunación como los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS) en Estados Unidos o el Sistema de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) utilizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la región latinoamericana evidencian que existe riesgo de presentar reacciones secundarias asociadas a la vacunación contra la COVID-19. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones suelen manifestarse como dolor en el sitio de inyección, cefalea, fiebre y/o mialgia y en la mayoría de los casos suelen ser clasificadas como leves o moderadas y los cuadros suelen resolver en casa con tratamiento ambulatorio.

Asimismo, informes publicados por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) evidencian una disminución en la incidencia de complicaciones y muertes en pacientes infectados con COVID-19 y que han recibido algún esquema completo o incluso refuerzos de alguna vacuna contra la COVID-19, lo que evidencia la importancia de las vacunas como herramienta de salud pública efectiva para prevenir las formas graves de la enfermedad y la muerte secundaria a la infección.

Es importante, también, destacar las campañas que han realizado las diferentes organizaciones encargadas de promover la salud y la prevención de la enfermedad especialmente a nivel latinoamericano como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF, por sus siglas en inglés), entre otras y a nivel nacional el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), puesto que dichas campañas han favorecido el desarrollo de una cultura de vacunación voluntaria que ha permitido disminuir en gran medida los estigmas o miedos que la población tenía frente a los efectos adversos secundarios a la vacunación demostró una relación riesgo-beneficio totalmente favorable a disminuir las posibles complicaciones o muertes secundarias a la enfermedad.

Como grupo de trabajo la recopilación de los datos y la información presentada en la presente monografía significó un gran reto de investigación debido a que, en el momento de inicio

aún se conocía muy poco acerca de la biología molecular del SARS-Cov-2 y sus variantes, su mecanismo de acción y replicación. Por tanto, existía muy poca información pública sobre los ensayos realizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) sobre las diversas vacunas utilizadas al inicio de la inmunización y los informes sobre reacciones adversas secundarias a las mismas. Asimismo, durante las primeras fases de desarrollo existía un ambiente de escepticismo de la población sobre la efectividad de las diversas vacunas y un miedo generalizado sobre las posibles reacciones adversas que estas pudieran provocar a las personas inmunizadas. Conforme se obtenían datos estadísticos a partir de informes publicados por los Ministerios de Salud de los distintos países del mundo y entes regionales encargados de velar por la salud esta rápidamente pasaba a encontrarse desactualizada continuamente debido al gran flujo de información nueva que se publicaba diariamente. Es necesario mencionar también, que a nivel Latinoamérica la información sobre las reacciones adversas secundarias a la vacunación reportadas no cuenta con actualizaciones continuas de fácil acceso. Al momento de publicar el presente trabajo de investigación, a nivel nacional, solo se cuenta con datos estadísticos de ESAVI publicado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; sin embargo, aún no se cuenta con un informe como tal, en consecuencia, la actualización de dichos datos se realiza de forma periódica, por lo que, fue necesario obtener información actualizada constantemente a través del tiempo de realización de esta monografía.

Para futuras investigaciones, se recomienda tomar en cuenta los datos actualizados que surjan a nivel mundial, latinoamericano y nacional, también, las diversas variables de COVID-19 que emergen continuamente y la efectividad que pudiesen mantener las vacunas ya administradas frente a estas posibles nuevas mutaciones. Se deben tomar en cuenta, también, los esquemas cruzados de vacunación y su efectividad para prevenir complicaciones y muertes secundarias al COVID-19.

CONCLUSIONES

- El COVID-19 es un tema que ha supuesto un reto debido a que provocó una situación mundial que ha dejado precedentes y que, al ser actualizado constantemente, es importante renovar la información de este trabajo para evitar sufrir la desactualización lo menos posible.
- Los esfuerzos para unificar la información sobre los efectos adversos de las vacunas contra COVID-19 han fructificado en la estandarización de instructivos para la notificación por parte de la comunidad médica incluso del público en general, de esta manera se da a conocer que las probabilidades de un efecto adverso grave posterior a la administración de la vacuna son muy bajos.
- La respuesta de rechazo inmunológico puede causar reacciones no deseadas que van desde febrículas hasta la muerte, aunque, esta última es muy poco probable. Además, es importante destacar que, según los reportes encontrados y los casos notificados, las personas que más se han reportado estos efectos adversos suelen compartir características similares como, por ejemplo, ser de sexo femenino y comprender entre 18-24 años.
- La mediatización de los efectos postvacunación, a nivel internacional y nacional por los encargados de realizarla, sobre todo a nivel de población no especializada, hace suponer que podría deberse a una estrategia para evitar suspicacias y tergiversaciones infundadas en tanto se logra una cobertura aceptable.
- En Guatemala las notificaciones de los efectos adversos se hacen a través del sistema de SIGSA, lo cual, hace que la información se puede obtener de manera más ordenada. Además, cada caso notificado es evaluado por un grupo especializado y se realizan las acciones oportunas a pesar de tener instituciones con abastecimiento que no es el ideal.
- Según las notificaciones de casos, los efectos adversos suelen clasificarse como no graves o graves, sistémicos o locales. La mayoría suelen aparecer 4 horas posteriormente a la inmunización, han sido mucho más frecuentes los efectos no graves y locales. Por esto y ante la presencia de nuevas variantes del virus de COVID-19, se reafirma la convicción de que la vacunación sea masiva ya que es la estrategia con mejores resultados producidos.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a los grupos encargados de futuras investigaciones relacionadas al tema considerar las nuevas variantes de COVID-19 que surgen periódicamente, los datos actualizados para ese momento de las diversas vacunas empleadas para la inmunización y su efectividad para esas variantes nuevas.
2. Asimismo, se recomienda tomar en cuenta la introducción de esquemas de vacunación cruzada (esquemas de vacunación en el que se administran vacunas refuerzo de distinta marca o mecanismo de acción), con la cual, se podría obtener información sobre efectos adversos producidos por la combinación de ciertas vacunas en específico y la gravedad de estos.
3. Tomar en cuenta en futuros estudios la inclusión de grupos con edades más jóvenes (niños, adolescentes y adultos jóvenes) debido a que, en estos grupos de edad, en el momento en que fue realizado el presente trabajo de investigación, no existía mucha información o estudios que arrojen resultados significativos sobre la incidencia de efectos adversos relacionados a la vacunación contra la COVID-19, su gravedad o tratamiento.
4. La administración de vacunas, al producir efectos secundarios, es necesario que sean divulgadas a la comunidad médica, con la celeridad y eficacia requerida, para permitir que los profesionales sanitarios actúen a favor de la vacunación.
5. La estandarización de los informes de efectos secundarios postvacunación VAERS es un buen intento para tener información de primera mano y en un grupo especializado analizar estrategias médicas, que permitirán una acción más ordenada, para optimizar recursos y tiempo de acción.
6. Los organismos internacionales sanitarios y los encargados nacionales de la salud deben recurrir con consideración en el manejo de los efectos secundarios a las vacunas y proporcionar informes completos para evitar malentendidos y suspicacias infundadas.
7. La separación de las reacciones secundarias a vacunas, por edad, sexo, procedencia, etc. Al ser cotejadas, permitirán una investigación epidemiológica eficaz ya que hará partícipes a todos los trabajadores sanitarios, médicos, enfermeras, laboratoristas, paramédicos, personal hospitalario, etc.
8. Se debe promover en las personas no especializadas y en los medios de comunicación masiva, los alcances, las tendencias y las ventajas de las estrategias adoptadas por los especialistas médicos, para enfocar con mayor atención, los éxitos de las conductas adoptadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cui J, Li F, Shi Z-L, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol [en línea]; 2019 [citado 2 Jun 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/>
2. Wu Z. McGoogan J M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA [en línea]; 2020 [citado 2 Jun 2021]. 7;323 (13):1239-01242 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol [en línea]; 2020 [citado 2 Jun 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>
4. Who.int [en línea]. Ginebra: OMS; 2021. Tracking SARS-CoV-2 variants [citado 2 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. Atlanta: CDC; 2022 [en línea] citado 10 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 August 2022. [en línea]. Suecia: ECDC; 2022 [citado 10 En 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
7. Who.int [en línea]. Suiza: OMS; 2021. SARS-CoV-2 variants [citado 24 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON305>
8. Who.int [en línea]. Suiza: OMS; 2021. Clasificación de la variante ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 como variante preocupante [citado 5 Nov 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
9. Senior JE. Shocking graphic of Omicron's mutations reveals why scientists are worried. Daily mail [en línea]; 2021 [citado 6 Sept 2021]. Disponible en: <https://www.dailymail.co.uk/news/article-10267387/Shocking-graphic-Omicrons-mutations-reveals-scientists-worried.html>

10. Duggan J, McDermott N. 75 more cases of Omicron Covid found in England and more than half are in double jabbed, health officials reveal. The US Sun [en línea]. 3 Dic 2021 [citado 4 Dic 2021]; Health: [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.the-sun.com/health/4201555/half-omicron-cases-england/>
11. Reina J, Fraile-Ribot P. Impacto de las variantes genéticas de la espícula en las vacunas frente al SARS-CoV-2. Rev. Vacunas [en línea]; 2021 [citado 4 Dic 2021]; 22 (2); 59-61. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988721000121>
12. Abereu M, Tejada J, Guach R. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev habanera cienc médicas [en línea]. 2020 Jun [citado 2 Jun 2021]; 19 (2): 1-15. Disponible en:
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
13. Intramed.net [en línea]. Evolución y factores de riesgo de mortalidad por COVID-19. Argentina: IntraMed; 2021 [citado 6 Jun 2021]. Disponible en:
<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95681>
14. Velásquez E. Análisis de dos grupos etarios con Covid-19 para evaluar supervivencia utilizando las pruebas de Kaplan-Meier. Rev Med Guatemala [en línea]. 2021 Ago [citado 6 Sept 2021]; 160 (2): 133-139. Disponible en:
<https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/367>
15. Guillen DK. Factores asociados a la mortalidad de los pacientes atendidos por covid-19 en el servicio de urgencias. Rev. Ciencia latina [en línea]; 2021 Sept [citado 11 Nov 2021]; 5 (5): 8799 – 8813. Disponible en: https://redib.org/Record/oai_articulo3447527-factores-asociados-a-la-mortalidad-de-los-pacientes-atendidos-por-covid-19-en-el-servicio-de-urgencias
16. Stokes E, Zambrano L, Anderson K, Marder E, Raz K, El BF, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22 - May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [en línea]. 2020 [citado 2 Nov 2021]; 69 (24): 759 – 765. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555134/>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed Coronavirus disease (COVID-19) [en línea]; Atlanta: CDC; 2020 [citado 2 Jun 2021]. Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/ppcovidwho-2607>

18. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y Y, Qu J. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *New Engl J Med* [en línea]. 2020 [citado 4 Jun 2021]; 382 (17): 1663-1665. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187458/>
19. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection : A narrative review. *Ann Intern Med* [en línea]; 2020 [citado 4 Jun 2021]; 173 (5): 362-367. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491919/>
20. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Las vacunas contra COVID-19 y sus distintos mecanismos de acción [en línea]. México: Gob.Mx.; 2022 [citado 14 Jun 2021]. Disponible en: <https://conexion.cinvestav.mx/Publicaciones/las-vacunas-contra-covid-19-y-sus-distintos-mecanismos-de-acci243n>
21. Francisco ALM. Vacunas SARS-COV2 marzo 2021. España: SEM [en línea]; 2021 [citado 4 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-vacunas-sars-cov2-marzo-2021-366>
22. Organización Mundial de la Salud. Efectos secundarios de las vacunas contra la COVID-19 [en línea]. Suiza: OMS; 2021 [citado 12 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines>
23. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Posibles efectos secundarios después de vacunarse contra el COVID-19 [en línea]. Atlanta: CDC; 2022 [citado 7 Jul 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>
24. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Vacunarse contra el COVID-19 [en línea]. Atlanta: CDC; 2022 [citado 8 Sept 2021]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect.html?CDC_AA_refVal=https%3A%252F%252Fwww.cdc.gov%252Fcoronavirus%252F2019-ncov%252Fvaccines%252Frecommendations%252Fspecific-groups%252Fallergies.html
25. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Reacciones alérgicas después de la vacunación contra el COVID-19 [en línea]. Atlanta: CDC; 2021 [citado 8 Sept 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>

26. Wang C, Horby P W, Hayden, F G Gao. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. [en Línea]. 2020 [citado 3 Mar 2022]. 35(10223). Disponible en: doi:10.1016/s0140-6736(20)30185-9
27. Stein E, Valencia C. Propagación de COVID fuera de China [en línea]. Baltimore, Maryland. John Hopkins University Coronavirus Resource Center; [2022] [citado 2 Feb 2022]. Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
28. Organización Mundial de la Salud. Variantes víricas y sus efectos en las vacunas contra la COVID-19 [en línea]. Suiza: OMS; 1 Mar 2021 [citado 01 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>
29. Gee J, Marquez J, Su J, Calvert G M, Liu R, Myers T, Nair N, et al. Monitoreo de la seguridad de la vacuna contra covid-19 en su primer mes en Estados Unidos [en línea]. Centros para el Control y la Prevención de enfermedades. 2021 Feb [citado 01 Oct 2021]. 70(8): 283–288. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7008e3.htm>
30. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013. Por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [en línea]: Madrid. Ministerio de Sanidad: 2013. [citado 05 Jun 2022]. Disponible en <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-8191>
31. Batres O. Tres de cada 4 afectados por efectos adversos de vacunas COVID son mujeres. *Redacción Medica* [en línea]. 2021 Sep. [citado 01 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/ministerio-sanidad/tres-de-cada-cuatro-reacciones-a-la-vacuna-covid-notificadas-son-de-mujeres-7095>
32. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Plan Nacional de Vacunación Contra La COVID–19 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2021. [citado 17 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/descargas-mspas/download/164-documento-plan-nacional-de-vacunacion-contra-la-covid-19/660-plan-nacional-de-vacunacion-contra-covid-19-republica-de-guatemala>
33. Laboratorio de datos GT. Últimos datos sobre la vacunación contra COVID-19 en Guatemala [en línea]. Guatemala: Laboratorio de datos GT; 2022. [citado 19 Ago 2021]. Disponible: <https://labdedatosgt.com/tablero-datos-covid-19-guatemala/>

34. Corell A, Gonzales A. Consumo de alcohol y el sistema inmune [en línea]. Madrid. Ministerio de sanidad. 2021 Ago [citado 24 Mayo 2022]. Disponible en: https://www.abc.es/sociedad/abci-beber-alcohol-aplicacion-vacuna-coronavirus-nsv-202107291050_noticia.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
35. Hernández B. Alcohol y vacunas [en línea]. Madrid. Agencia Española de Noticias. 2021. [citado 8 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.efe.com/efe/espana/sociedad/alcohol-y-vacunas-una-cerveza-despues-de-la-inyeccion-reduce-su-eficacia/10004-4604133>
36. Fumar podría disminuir el número de anticuerpos tras la vacunación de COVID. El periódico de Catalunya S.L.U [en línea]. 12 Ago 2021. [citado 11 Nov 2021]: Sanidad: [aprox. 1 pant.] Disponible en: <https://www.elperiodico.com/es/sanidad/20210812/fumar-anticuerpos-vacuna-covid-11986692>
37. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Últimos datos sobre la vacunación COVID -19 en Guatemala [en línea]. Guatemala: Ministerio de Salud y Asistencia Social. [2021]. [citado 21 Mar 2022]. Disponible en <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
38. Orellana H, Olmstead G. Evolución de la propagación del COVID 19 en Guatemala. No Ficción. Tablero Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social 2021. [en línea]. 2021 Mayo. [citado 25 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.no-ficcion.com/project/evolucion-coronavirus-guatemala>
39. Organización Mundial de la Salud. Efectos secundarios de las vacunas contra la COVID-19 [en línea]. Suiza: OMS. 2021 Mar [citado 20 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines>
40. Organización Mundial de la Salud. Vacunas e inmunización, ¿Qué es la vacunación? [en línea]. Suiza: OMS 2021 Mar. [citado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/reacciones-adversas-de-las-vacunas>
41. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. COVID-19. [en línea]. Atlanta: CDC; 2022 Ago. [citado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>
42. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas. [en línea]. Suiza: OMS; 2022 Feb. [citado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.ocu.org/salud/medicamentos/noticias/notificaciones-farmacovigilancia-vacunas-covid19>.

43. COVID: Todos los efectos adversos de la vacuna Sputnik, AstraZeneca, Pfizer y Sinopharm que se dan en Argentina. El Cronista [en línea]. 22 Mar 2022 [citado 24 Mayo 2022]. Vacunación COVID: [aprox. 2 pant.] Disponible en: <https://www.cronista.com/informacion-gral/covid-y-cuales-son-los-efectos-adversos-de-las-vacunas-que-se-dan-en-argentina-sputnik-astrazeneca-pfizer-sinopharm/>
44. Centros para el Control y la Prevención de enfermedades. Lo que hacer si tuvo una reacción alérgica después de vacunarse contra el Covid-19 [en línea]. Atlanta: CDC; 2021 [citado 7 Ago 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>
45. Kamboj M. Seguridad, eficacia y otra información importante sobre la vacuna contra el COVID-19 [en línea]. New York: MSKCC; 2022 Ene [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/es/coronavirus/what-you-should-know-about-covid-19-vaccines>
46. Pan American Health Organization. Preguntas mas frecuentes acerca de las vacunas de COVID 19 [en línea]. 5 ed. Washington D.C: PAHO; 2021 Jul [citado 01 Oct 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54529>
47. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas [en línea]. Suiza: OMS; 2021. [citado 01 Oct 2021]. ¿Existe una relación entre las vacunas COVID 19 y la reacciones alérgicas? [aprox. 1 pant.]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAlaIqobChMlxMm5l8Px9gIV1QWICR0abAj1EAAYASAAEgJhMPD_BwE](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAlaIqobChMlxMm5l8Px9gIV1QWICR0abAj1EAAYASAAEgJhMPD_BwE)
48. Lázaro R. Vacunas COVID ARNm: EEUU desvela los casos de anafilaxia y su tratamiento. [en línea]. Redacción médica sanitaria; 13 Feb 2021 [citado 01 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/vacunas-covid-anafilaxia-tratamiento-eeuu-8556>
49. VAERS. [en línea]. [s.l.]: CDC; 2021 [citado 31 Mar 2021]; VAERS Data; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://vaers.hhs.gov/data/datasetsSpanish.html>
50. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas [en línea]. Washington: OPS; 2021. [citado 10 Feb 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55384/9789275323861_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

51. Mundo de Hoy [en línea]. [s.l.]: Kerry Dooley Young; 2021 [actualizado 8 Ene 2021; citado 19 Mar 2022]; Internacional; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.google.com/amp/s/mundodehoy.com/2021/01/08/reportan-en-estados-unidos-aumento-de-casos-de-anafilaxia-despues-de-la-vacuna-contracovid-19/amp/>
52. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Manual para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2021 [citado 27 Mar 2022]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://medicamentos.mspas.gob.gt/phocadownload/Farmacovigilancia/MANUAL%2520ESAVI.pdf&ved=2ahUKEwjJhu-AxLr6AhWLTdABHdPwAEAQFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw2us_Mp3lUr6qWqju8W-jaH
53. -----. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Manual de Normas técnicas y procedimientos para el monitoreo y análisis ESAVI. Guatemala: MSPAS; 2021
54. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [en línea]. Atlanta: CDC; 2021 [actualizado 25 Ago 2021; citado 20 Mar 2022]; COVID19; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vaers.html>
55. -----. VAERS. [en línea]. Atlanta: CDC; 2021 [citado 31 Mar 2021]; COVID19; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://vaers.hhs.gov/faqSpanish.html>
56. México. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Reporte ESAVI COVID-19 Mayo 2022 [en línea]. Mexico: Dirección General de Epidemiología. [citado 27 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/744436/REPORTEESAVIDVEETMAYO2022.pdf&ved=2ahUKEwig7YqM1rj6AhUaTDABHRupCr4QFnoECAgQAQ&usg=AOvVaw2t4GZ42eSi8XBM7qUkLiKo>
57. Organización Panamericana de la Salud. Información regional y global consolidada sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) contra la Covid-19 y otras actualizaciones [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2021 [citado 27 Mar 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>
58. Perú. Ministerio de Salud. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI) reportados a la vacuna contra la COVID-19, Periodo del 09 de febrero al 31 de diciembre de 2021 [en línea]. Perú: Ministerio de Salud [citado 27 Mar 2022]. Disponible en: [https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/262#:~:text=Los%20Eventos%20Supuestamente%20Atribuidos%20a,\(0%2C3%25\)%20graves.](https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/262#:~:text=Los%20Eventos%20Supuestamente%20Atribuidos%20a,(0%2C3%25)%20graves.)

59. Portal Europeo de Información sobre vacunación. Seguimiento de la seguridad de las vacunas y notificación de reacciones adversas [en línea]. [s.l.], Unión Europea: ECDC; [actualizado 2022; citado 28 Mar 2022]; Datos sobre las vacunas; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://vaccination-info.eu/es/datos-sobre-las-vacunas/seguimiento-de-la-seguridad-de-las-vacunas-y-notificacion-de-reacciones>
60. Yan H. Vacuna covid-19: efectos secundarios, efectos adversos, coágulos. ¿Por qué no asustarse?. CNN [en línea]. 16 Abr 2021 [citado 27 Mar 2022] ; Coronavirus [aprox. 6 pant.] Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/2021/04/16/vacuna-efectos-secundarios-covid-trax/>
61. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [en línea]. 13 Informe de farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19. España: AEMPS; 2022 [citado 30 Mar 2022] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/13o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/#:~:text=Los%20acontecimientos%20notificados%20con%20m%C3%A1s,musculos%20quel%C3%A9tico%20\(mialgia%20y%20artralgia\).](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/13o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/#:~:text=Los%20acontecimientos%20notificados%20con%20m%C3%A1s,musculos%20quel%C3%A9tico%20(mialgia%20y%20artralgia).)
62. Confianza en las vacunas Latinoamérica. Vigilancia ESAVI. [Blog en línea]. Universidad ISALUD: Feb 2021 [citado 30 Abr 2022]. Disponible en: <https://confianzaenlasvacunasla.org/seguridad-y-vacunas/vigilancia-de-esavi/>
63. Universidad Nacional de Colombia. En qué va la farmacovigilancia de vacunas COVID-19 en América Latina. [en línea]. 2021 [citado 30 Abr 2022]; 3 (3). Disponible en: http://pensamiento.unal.edu.co/fileadmin/recursos/focos/medicamentos/docs/ACTUALIZACION_DIME_COVID-Boletin__42.pdf
64. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe de vigilancia de seguridad en vacunas, campaña de vacunación contra COVID-19 en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS; [actualizado 2021; citado 30 Abr 2022]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/coronavirus-2019-ncov/descargas-coronavirus-covid-19?download=180:esavi-agosto-2021#:~:text=Durante%20el%20periodo%20de%2028,19%20administradas%20a%205%2C331%2C029%20personas>
65. Health Canada [en línea]. Canada: The Public Health Agency of Canada; 2022 [actualizado 2022; citado 20 Jun 2022]; Infobase Canada; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>

66. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Vigilancia de ESAVI COVID-19 en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS [citado 15 Ago 2022]. Disponible en: <http://gtmvigilanciacoVID.shinyapps.io/tableroESAVI/>
67. University of Utah Health. Variante BA.5 [en línea]. Utah: UUH; 2022 [citado 15 Ago 2022]. Disponible en: <https://healthcare.utah.edu/healthfeed/postings/2022/07/ba5-variant-espanol.php>
68. BBC News Mundo. BA.4 y BA.5: las subvariantes mas contagiosas del covid que están provocando nuevas olas de la pandemia. BBC News Mundo [en línea]. 17 Jun 2022 [citado 15 Ago 2022]; Salud: [aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-61831645>
69. De Simeone D. Variantes de la COVID-19: ¿son cuas de preocupación? [en línea]. 2022; Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) [citado 15 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/covid-variant/faq-20505779>
70. El Financiero. Vacunas COVID aprobadas por la OMS: Estas son las 11 con el visto bueno. El Financiero [en línea]. 19 Mayo 2022 [citado 01 Ago 2022]; Salud: [aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://www.elfinanciero.com.mx/salud/2022/05/19/vacunas-covid-aprobadas-por-las-oms-estas-son-las-11-a-las-que-ha-dado-su-visto-bueno/>
71. Chile. Ministerio de Salud de Chile. [en línea]. Informe estadístico: ESAVI asociados a la administración de la vacuna SARS-CoV2 en Chile. Santiago [Chile]: Ministerio de Salud Publica Chile. [citado 01 Ago 2022]. Disponible en https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Informe-estadistico-ESAVI-asociados-a-vacuna-SARS-CoV-2_VF2.pdf
72. López H, Zegarra J. Informe Diario sobre coronavirus COVID-19 en México. [en línea]. Mexico: Secretaria de Salud; 2021 Feb. [citado 01 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/version-estenografica-conferencia-de-prensa-informe-diario-sobre-coronavirus-covid-19-en-mexico-274416>
73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. [en línea]. España: Ministerio de Sanidad. 2021. [citado 01 Ago 2022]. Disponible en <http://bit.ly/3pbinSi>

74. Ola L. Cuantos son los casos de reacciones asociadas a la vacuna de COVID-19 en Guatemala. Prensa Libre [en línea]. 18 Mar 2022 [citado 01 Ago 2022]; Comunitario: [aprox. 4 pant.]. Disponible en <https://www.prensalibre.com/guatemala/comunitario/cuantos-son-los-casos-de-reacciones-asociadas-a-la-vacuna-de-covid-19-en-guatemala/>
75. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 2021. Unidad de Vigilancia de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en Guatemala. Guatemala: MSPAS, Departamento de Epidemiología; 2022

ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS

Figura No. 1.....	16
Gráfica No. 1.....	53
Gráfica No. 2.....	54
Gráfica No. 3.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1.....	76
Tabla No. 2.....	19
Tabla No. 3.....	56
Tabla No. 4.....	56
Tabla No. 5.....	56
Tabla No. 6.....	57

ANEXO 1

Tabla 1. Términos de búsqueda para efectos adversos post-vacunación

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Efectos adversos post vacuna" "Covid 19" "Factores de riesgo" "severidad de los efectos adversos" "tratamientos efectos adversos vacunación" "seguimiento efectos adversos vacunación"	"Post-vaccine adverse effects" "Covid 19" "Risk factors" "severity of adverse effects" "Treatments adverse effects vaccination" "Adverse vaccination effects follow-up"	COVID-19, efectos secundarios de la vacuna, severidad de los efectos post vacuna, vacunados, tratamientos, seguimiento	"Reacciones adversas a la vacuna" "coronavirus" "Sars Cov-2" "Vacuna" "Pandemia"	AND
				"Covid" AND "19"; "Pandemic" AND "Covid"; "adverse reactions" AND "Vaccine"
				NOT
				"Pandemic" NOT "death"; "Adverse" NOT "Symptom" "Sars" NOT "COV-1"
				OR
				"Covid-19" OR "Coronavirus"

ANEXO 2

Utilice la siguiente herramienta para evaluar la causalidad de un ESAVI y obtener su clasificación.

Paso 1. Elegibilidad y formulación de la pregunta de causalidad

Nombre y apellido del vacunado	
Nombre de una o más vacunas administradas	
¿Cuál es el diagnóstico válido?	
¿El diagnóstico cumple con la definición de caso de ESAVI?	

Pregunta de causalidad:

¿La vacuna/vacunación con _____ causó _____?

Paso 2. Lista de verificación del evento

Marcar con un cheque todas las casillas que correspondan.

Guía de respuestas: S=Si, N=No, NS= No sabe, NA= No aplica.

I. ¿Existe evidencia sólida de otras causas?	S	N	NS	NA	Observaciones
En esta persona, ¿la historia clínica, el examen clínico o las pruebas de laboratorio realizadas al vacunado confirmaron otra causa?					
II. ¿Existe una asociación causal conocida con la vacuna o la vacunación?					
<i>Producto(s) de la vacuna</i>					
¿Existe evidencia en la literatura (publicada y revisada por pares) de que esta vacuna o vacunas puedan causar el evento reportado incluso si se administran correctamente?					
¿Existe plausibilidad biológica de que la vacuna pudo haber causado el evento?					
En esta persona, ¿hubo alguna prueba específica que haya demostrado el rol causal de la vacuna o cualquiera de sus ingredientes?					
<i>Calidad de la(s) vacuna(s)</i>					
La vacuna dada a esta persona tiene una desviación de calidad, es de mala calidad o es falsificada					
<i>Error programático</i>					
En esta persona, ¿hubo un error al momento de prescribir o no cumplimiento de las recomendaciones para el uso de la vacuna (por ejemplo, utilizar más allá de la fecha de vencimiento, receptor incorrecto, etc.)?					

En esta persona, ¿la vacuna (o alguno de sus ingredientes) se administró de forma no estéril?					
En esta persona, ¿la condición física de la vacuna (por ejemplo, color, turbidez, presencia de sustancias foráneas, etc.) era anormal al momento de su administración?					
Cuando esta persona fue vacunado, ¿hubo un error al momento de la constitución/preparación de la vacuna por parte del vacunador (por ejemplo, producto incorrecto, diluyente incorrecto, mezclado inadecuado, llenado de jeringa inapropiado, etc.)?					
En esta persona, ¿hubo un error en la manipulación de la vacuna (por ejemplo, se interrumpió la cadena de frío durante el transporte, almacenamiento y/o sesión de vacunación, etc.)?					
En esta persona, ¿la vacuna se administró incorrectamente (por ejemplo, dosis incorrecta, sitio o vía de administración incorrecto; tamaño de la aguja incorrecto, etc.)?					
Ansiedad por la vacunación (Respuesta iniciada por el estrés por la vacunación)					
En esta persona, ¿el evento pudo haber sido una respuesta iniciada por el estrés por la vacunación (por ejemplo, respuesta de estrés agudo, trastorno vasovagal, hiperventilación o ansiedad)?					
II. (tiempo). Si la respuesta es "Sí" a cualquiera de las preguntas en la sección II, ¿el evento estuvo dentro del tiempo esperado de mayor riesgo?					
En esta persona, ¿el evento ocurrió dentro de un tiempo razonable después de la administración de la vacuna?					
III. ¿Existe evidencia sólida en contra de una asociación causal?					
¿Existe un cuerpo de evidencia publicada, sólida (revisiones sistemáticas, revisiones del GACVS etc.) en contra una asociación causal entre la vacuna y el ESAVI?					
IV. Otros factores que califican para la clasificación					
En esta persona, ¿ocurrió en el pasado un evento comparable después de recibir una dosis previa de una vacuna similar?					
En esta persona, ¿el evento pudo haber ocurrido independientemente de la vacunación (tasa basal)?					
Esta persona, ¿Tenía alguna enfermedad, condición pre existente o factor de riesgo que pudo haber contribuido al ESAVI?					
¿El vacunado estuvo tomando algún medicamento antes de la vacunación?					