

Seguridad de las vacunas contra la COVID-19: resultados de vigilancia activa en una unidad centinela en Argentina

Nerina Ivana Lescura¹, Carolina Selent², Mariana Noel Guerci¹, Octavia María Bertachini², María Victoria López², Ana Martina de Prada², María del Valle Fernández¹, Nancy Vivian Barboza¹, María del Valle Juárez², Analía Florencia Cáceres³, Carlos Falla³, Ivonne Natalia Solarte³, Florencia Bruggesser² y Daniel Stecher²

Forma de citar

Lescura NI, Selent C, Guerci MN, Bertachini OM, López MV, de Prada AM, et al. Seguridad de las vacunas contra la COVID-19: resultados de vigilancia activa en una unidad centinela en Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2024;48:e94. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.94>

RESUMEN

Objetivo. Analizar los resultados de la vigilancia de eventos adversos de interés especial (EVADIE) en contexto de la campaña de vacunación contra la COVID-19 en una unidad centinela (UC) de Argentina; se comparó el período retrospectivo (prevacunación) con el prospectivo (vacunal) para identificar señales de alerta.

Método. Búsqueda de EVADIE en forma retrospectiva y prospectiva a partir de los códigos CIE-10 de egreso hospitalario. Se realizó un análisis descriptivo, suavizamiento de la tendencia por media móvil y cartas de control para detección de cambios en el comportamiento de EVADIE.

Resultados. Se identificaron 1 586 EVADIE. El análisis de la proporción según egresos reveló un aumento durante el período pandémico (2020) con descenso progresivo en el período de vacunación (2021-2022), a expensas de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se comparó el suavizamiento por media móvil y cartas de control, y se destacaron momentos en los que la proporción de EVADIE superó los límites de control superior. En el período vacunal esto ocurrió para SDRA, trombosis, miocarditis, meningoencefalitis, síndrome inflamatorio multisistémico y anafilaxia. No se observaron diferencias para síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia ni pericarditis. Los eventos de encefalomielitis diseminada aguda, meningoencefalitis y pericarditis en el período vacunal no tenían antecedente de vacunación.

Conclusión. La vigilancia activa en la UC permitió identificar los EVADIE que presentaron mayor frecuencia en el período vacunal en comparación con la línea de base prevacunación, como así también se observó el efecto protector de la vacuna contra la COVID-19, en especial en la disminución de los casos del SDRA en el período posvacunal. Esta estrategia es útil para evaluar la seguridad de las vacunas identificando señales de alerta.

Palabras clave

Vacunas; vacunas contra la COVID-19; COVID-19; SARS CoV-2; evento adverso; sistema de vigilancia sanitaria; farmacovigilancia; Argentina.

¹ Departamento de Epidemiología, Hospital Provincial Neuquén, Dr. Castro Rendón, Neuquén, Argentina. ✉ Nerina Lescura, nlescura@hospitalneuquen.org.ar

² Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., Estados Unidos de América.

En enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó la situación de pandemia ante la aparición de una enfermedad respiratoria grave (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) (1). Ante la afectación masiva de la población, el grave impacto en la economía y en la salud, y la ausencia de tratamientos efectivos, la vacunación se convirtió en una estrategia fundamental de abordaje (2). Para garantizar la seguridad de las vacunas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) conformó el Sistema Regional de Vigilancia de eventos supuestamente atribuidos a vacunas e inmunizaciones (ESAVI) y eventos adversos de interés especial (EVADIE) (3, 4).

En Argentina se implementó un programa de vacunación gratuito, escalonado y en etapas, con la incorporación de distintos grupos a la población objetivo en forma simultánea o sucesiva, y con priorización de condiciones definidas de riesgo, sujetas al suministro de vacunas (5). Desde el inicio de la campaña de vacunación el 29 de diciembre del 2020, se utilizaron siete vacunas contra la COVID-19, provenientes de tres plataformas diferentes: a) vacunas de vectores virales no replicativas, b) vacuna inactivada, y c) vacunas de ARNm (6), estas últimas caracterizadas por no haber sido utilizadas hasta ese momento a nivel masivo, y que obtuvieron la autorización de emergencia para su uso (7).

La estrategia de vigilancia de seguridad de las vacunas del país fue mixta. Por un lado, se utilizó la vigilancia pasiva basada en notificaciones voluntarias y espontáneas. Por otro, se implementó un protocolo de vigilancia centinela, consistente en la búsqueda activa y sistemática de EVADIE y de ESAVI. Esta estrategia de vigilancia centinela permite detectar señales de alerta al comparar la frecuencia de eventos esperados y de eventos observados (4). Si bien existen publicaciones que muestran datos de líneas de base (8) y experiencias con otras modalidades de vigilancia activa (9, 10) no se dispone de estudios a nivel nacional que utilicen la metodología de las unidades centinelas para la vigilancia de ESAVI y EVADIE posterior a la vacunación contra la COVID-19.

Para contribuir a la Red Regional de Vigilancia de ESAVI y EVADIE, en Argentina se seleccionaron hospitales que cumplieran con los criterios para el monitoreo en grupos de pacientes vacunados y no vacunados (6). Uno de ellos fue el Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón (HPN), de la provincia del Neuquén.

El HPN es una institución pública referente de máxima complejidad provincial (nivel VIII) (11) y cuenta con 260 camas. El promedio de egresos anual en los últimos cinco años es de 7 800 pacientes. Dispone de historia unificada digital de salud (HUDS), que es parte del sistema informático del Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén (ANDES) e interopera con diferentes sistemas digitales, nacionales y provinciales. Los diagnósticos de egreso se codifican según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) (12)

En el HPN se formó una unidad centinela (UC) dependiente del servicio de Epidemiología, conformada por un equipo interdisciplinario de salud, con el objetivo de detectar los EVADIE según el protocolo nacional y regional de vigilancia centinela (4), así como los criterios de la Plataforma de seguridad para vacunas de emergencia (SPEAC, por su sigla en inglés) (13) y las definiciones del Grupo Colaborativo de Brighton (14) en los pacientes internados en los diferentes servicios del hospital, con los diagnósticos de búsqueda definidos con base en las recomendaciones de la OPS (4).

En este artículo se analizan los resultados de la vigilancia de EVADIE en la unidad centinela del HPN, mediante la comparación del período prevacunación con el período vacunal para contribuir a la evaluación de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

La UC realizó la búsqueda de EVADIE de nivel I (EVADIE I), lista disponible en el Protocolo para la vigilancia centinela de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 (4), a través de la revisión de los egresos hospitalarios de forma retrospectiva (período previo a la implementación de la vacunación) y prospectiva (período de vacunación), por códigos de CIE-10 del diagnóstico de egreso.

La población de estudio fueron pacientes egresados del HPN, mayores de 3 años, durante el período 2015-2022.

Los criterios de inclusión fueron paciente mayor de 3 años con primer o segundo diagnóstico de egreso comprendido en la lista de EVADIE. En el caso de que ambos diagnósticos de egreso cumplieran con la definición de EVADIE, se eligió solo el primero.

Como criterios de exclusión se consideraron los casos reingresados por la misma patología dentro de los 30 días, o que no cumplan con los criterios de definición de EVADIE I.

La búsqueda prospectiva de los EVADIE se realizó a través de la auditoría diaria de la historia clínica de todos los pacientes con criterios de inclusión. Del análisis de cada caso, se determinó si el evento correspondía a un EVADIE y se verificó el estado de vacunación contra la COVID-19, en el registro nominalizado de vacunación de Argentina (NOMIVAC). Se consideraron como EVADIE con vacuna los casos en que se hubiera aplicado una vacuna contra la COVID-19 dentro de los sesenta días previos a la internación.

Se analizaron los EVADIE I, por ser los diagnósticos de mayor relevancia en la vigilancia, de acuerdo a los resultados del sistema de vigilancia pasiva del ministerio de Salud (15) y las publicaciones de diferentes organismos (16, 17). Los EVADIE I analizados fueron encefalitis, meningoencefalitis, mielitis, trombosis, trombocitopenia, síndrome de Guillain Barré (SGB), miocarditis, pericarditis, síndrome de dificultad respiratoria en niños y adultos (SDRA), síndrome inflamatorio multisistémico en adultos y niños (MIS-A Y MIS-C, respectivamente, por su sigla en inglés), anafilaxia y encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM).

Los casos de EVADIE relacionados de manera temporal con la vacunación se notificaron en el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SIISA), en un plazo de 24 a 48 horas. Luego se llevó a cabo la investigación del caso y se informó a la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI). Los datos se analizaron en la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) para su clasificación según causalidad, con base en las recomendaciones de la OPS. Estos datos no se presentan en este estudio y se mencionan solo por ser parte integral del proceso de trabajo de la unidad.

Para los datos recopilados tanto a nivel retrospectivo como prospectivo se utilizaron las variables fecha de ingreso, fecha de egreso, edad, sexo, primero y segundo diagnóstico de egreso hospitalario codificado en la CIE-10, antecedente de vacunación, tipo de vacuna, marca comercial, lote, fecha de aplicación, número de dosis e intervalo entre aplicación y comienzo del evento (internación). Estas variables se registraron en planillas

Excel® anonimizadas y se expresaron como número de casos de EVADIE y como proporción en relación con los egresos hospitalarios.

Se efectuaron los siguientes análisis en el *software* R 4.3.2®:

- Análisis descriptivo de la población.
- Análisis de la proporción de EVADIE I durante 2019-2022 según la frecuencia de egresos hospitalarios durante ese mismo período.
- Análisis del comportamiento de la serie de EVADIE I y su suavizamiento mediante media móvil, a través de cartas de control para la proporción. El límite central (LC) y los límites de control superior (LCS) e inferior (LCI) se calcularon a partir de una serie retrospectiva de datos (2015-2019). El análisis incluyó los períodos prevacunación (2015-2019), pandémico (2020) y vacunal (2021-2022). Para el suavizado de picos, se empleó el método del promedio móvil, que es esencial para eliminar la variabilidad aleatoria y resaltar las tendencias subyacentes en los datos. Este método calcula el valor promedio de un conjunto de datos dentro de una ventana de tiempo específica que se desplaza a lo largo de la serie temporal. Esto permite suavizar las fluctuaciones bruscas y facilita la interpretación de patrones y tendencias en los eventos analizados (18).
- Análisis de la proporción de EVADIE I según antecedente vacunal, diferenciando los correspondientes a las distintas plataformas vacunales aplicadas.

Todas las fichas se codificaron para asegurar el anonimato, según la Declaración de Helsinki y la ley de Habeas Data (Ley N° 25 326).

El Departamento de Docencia e Investigación del HPN avaló la publicación del artículo.

RESULTADOS

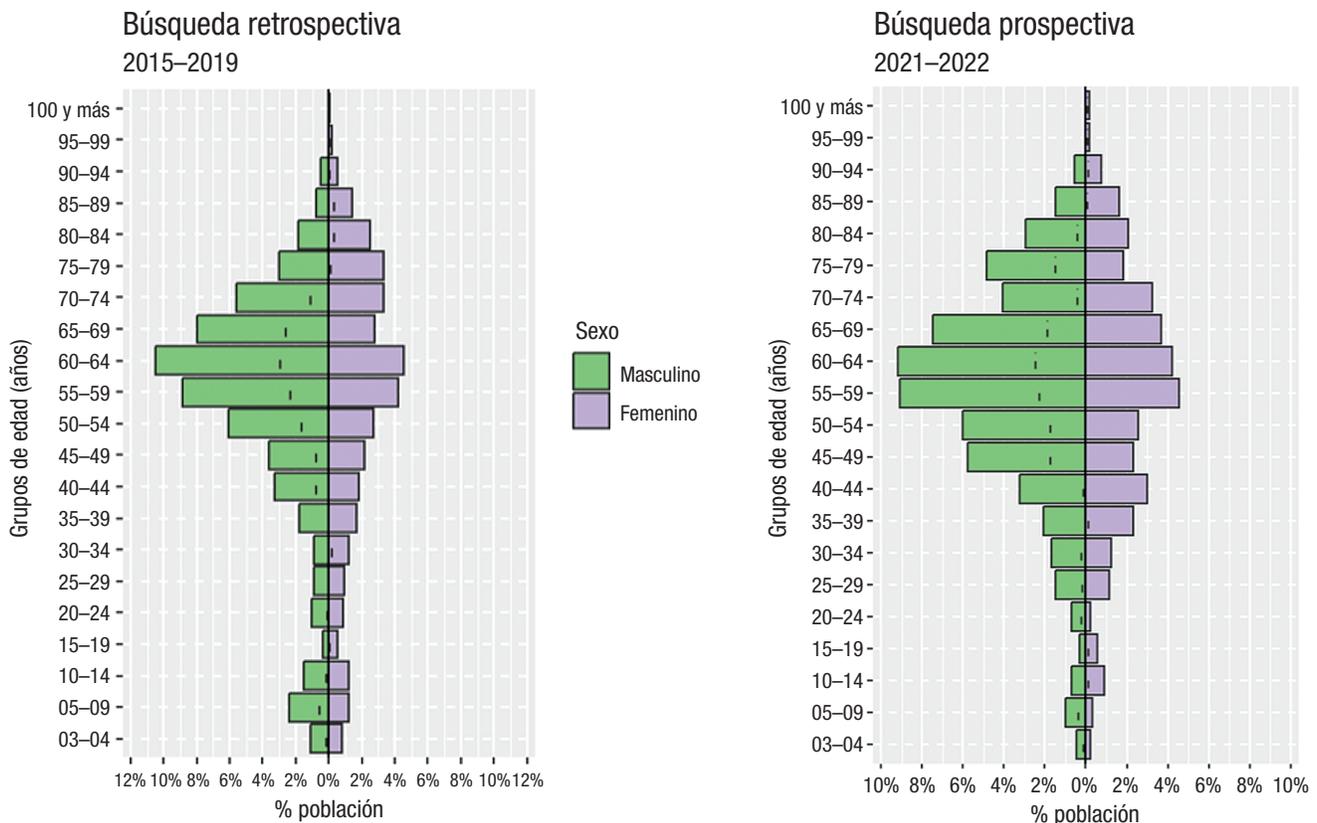
Descripción de la población

Durante el período 2015-2022, el HPN tuvo 52 296 egresos hospitalarios, de los cuales 1 586 (3,0%) correspondieron a EVADIE I. Del total de EVADIE I, 736 (46,4%) se identificaron en el período prevacunación, 269 en el pandémico (16,9%) y 581 (36,6%) en el vacunal. La distribución poblacional por sexo y edad conserva el mismo patrón en los tres períodos de análisis (figura 1). La mayor concentración de EVADIE se observó en personas de sexo masculino de entre 40 y 89 años.

Análisis de la proporción de EVADIE I y total de egresos hospitalarios

En el análisis de la distribución de la proporción de EVADIE I en el período 2015-2022 se observó una leve tendencia creciente a lo largo de 2015-2019. En el primer semestre del período pandémico, se observó un descenso de la proporción hasta los

FIGURA 1. Distribución según sexo y edad de los EVADIE I durante los períodos retrospectivo (2015-2019) y prospectivo (2021-2022), Hospital Provincial Neuquén



Fuente: Unidad Centinela, Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón.

niveles más bajos del período retrospectivo; esto también se apreció en el número de egresos hospitalarios. En el segundo semestre se observó un rápido crecimiento, que alcanzó un pico en octubre del 2020 y que representa un aumento de 247,8% respecto a diciembre del 2019. A partir de ese momento, se observó una disminución de la proporción hasta febrero del 2021. Desde allí, se registró otro pico que representó 134,7% respecto a diciembre del 2019. Desde septiembre del 2021, la tendencia de la serie se normaliza alrededor de 4% y se mantiene estable hasta finalizar el período vacunal (figura 2). El comportamiento en el período de pandemia (2020) y vacunal (2021-2022) es fundamentalmente a expensas de los casos de SDRA (figura 3).

En cuanto a los egresos hospitalarios, desde su caída en el primer semestre de 2020 se observó un comportamiento creciente constante hasta finalizar el período vacunal.

Cartas de control para análisis del comportamiento de la serie de EVADIE I

Al analizar la proporción de EVADIE I (serie original y/o suavizada), se observó que el primer momento en que superó el LCS fue en septiembre del 2020 y se mantuvo por encima del LCS hasta septiembre del 2021. La proporción presentó dos puntos que alcanzaron el LCS sin superarlo (en febrero y abril del 2022). A partir de allí, la proporción de EVADIE se mantuvo por debajo del LCS y se aproximó a la proporción esperada (figura 4A).

Se puede apreciar que el comportamiento de la proporción global de EVADIE I (figura 4A), en los períodos en los que se

presentan los picos y fluctuaciones que superan el LCS, está influenciado por el comportamiento del SDRA (figura 4B), pues presentan el mismo patrón. En contraste, los demás diagnósticos presentan un comportamiento más estable; algunos, como la trombosis (figura 4C), con tendencia levemente creciente, pero en su mayoría por debajo del LCS.

La proporción de SGB cruzó el LCS dos veces en el período retrospectivo. Los incrementos durante el período pandémico que superaron la proporción esperada no alcanzaron el LCS. En el período vacunal hubo un incremento, en junio del 2021, que alcanzó el LCS sin sobrepasarlo (figura 4D).

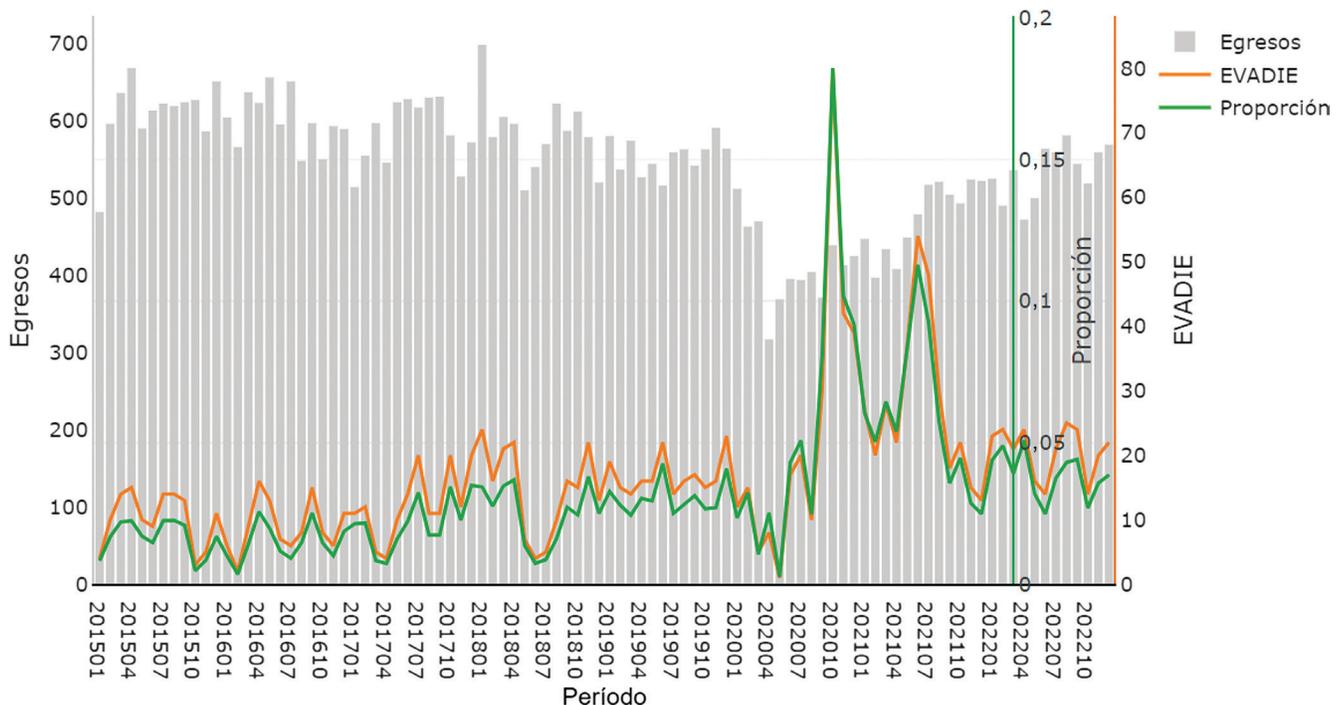
En el caso de anafilaxia, durante el período retrospectivo no se identificaron casos. Sin embargo, en el período pandémico y vacunal se observaron 1 a 2 casos en cuatro períodos (figura 4E). Un comportamiento similar se observó para el caso de miocarditis (figura 4F).

Los incrementos registrados en la carta de control de pericarditis durante el período pandémico y vacunal no superaron el LCS. Se observaron dos momentos, durante el período retrospectivo, en los que la proporción cruzó el LCS (figura 4G).

La proporción de trombocitopenia superó el LCS en dos momentos durante el período pandémico. No se observaron cruces del LCS durante el período vacunal (figura 4H).

La proporción de encefalitis, meningoencefalitis y mielitis superó el LCS en dos momentos durante el período pandémico y en un momento durante el período vacunal (figura 4I). No se llevó a cabo un análisis de carta de control para ADEM debido a la presencia de un caso único durante el período de vacunación, el cual carecía de historial de vacunación.

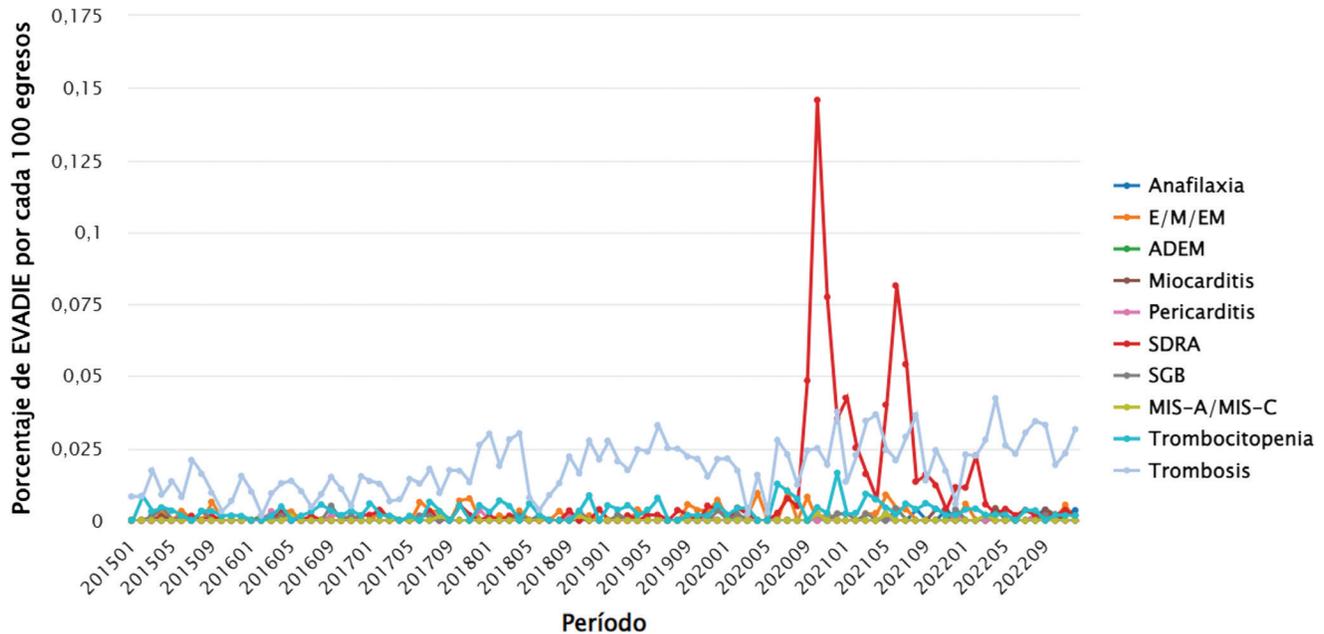
FIGURA 2. Total de egresos, frecuencia de eventos adversos de interés especial, proporción de eventos adversos de interés especial I por mes, Hospital Provincial Neuquén, 2015-2022



EVADIE, eventos adversos de interés especial.

Nota: el período se expresa con el año seguido del mes.

Fuente: Unidad Centinela, Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón.

FIGURA 3. Proporción de eventos adversos de interés especial I según el diagnóstico, Hospital Provincial Neuquén, 2015-2022

ADEM, encefalomielititis diseminada aguda (por su sigla en inglés); E/M/EM: encefalitis/mielitis/meningoencefalitis; EVADIE, evento adverso de interés especial; MIS-A, síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (por su sigla en inglés); MIS-C, síndrome inflamatorio multisistémico en niños (por su sigla en inglés); SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SGB, síndrome de Guillain-Barré.

Nota: el período se expresa con el año seguido del mes.

Fuente: Unidad Centinela, Hospital Provincial de Neuquén Dr. Castro Rendón.

La proporción de MIS-C y MIS-A superó el LCS dos veces durante el período pandémico y una vez en la etapa vacunal (figura 4)).

Análisis de la proporción de EVADIE I según antecedente vacunal

Al analizar el porcentaje de EVADIE según el antecedente vacunal en el período 2021-2022, se observó que los pacientes con eventos como ADEM, encefalitis, meningoencefalitis, mielitis, MIS-A, MIS-C y pericarditis no habían recibido vacunas contra la COVID-19 en los 60 días previos. Por otro lado, menos de 25% de los casos de anafilaxia, dificultad respiratoria y trombosis tenían antecedente vacunal. Entre los pacientes que presentaron SGB, 30% tenía antecedente vacunal, al igual que 33% de los casos de trombocitopenia y 40% de los casos de miocarditis (figura 5).

De los eventos que presentaban antecedente vacunal 41 ocurrieron luego de la aplicación de la vacuna de AstraZeneca/Covishield, 31 de Sinopharm, 24 de Sputnik, 12 de Cansino, 10 de Moderna y 8 de Pfizer.

Al analizar por diagnóstico los eventos con antecedente vacunal, se observaron los siguientes resultados:

- Anafilaxia: 1 evento luego de Moderna y 1 caso luego de Sputnik V.
- SDRA: 14 eventos ocurrieron luego de la vacuna AstraZeneca, 9 después de la vacuna Sputnik V y 3 tras la vacuna Cansino.
- Trombosis: 23 casos ocurrieron luego de la vacuna AstraZeneca, 12 de Sinopharm, 11 de Sputnik, 9 de Moderna, 7 de Cansino y 3 de Pfizer.

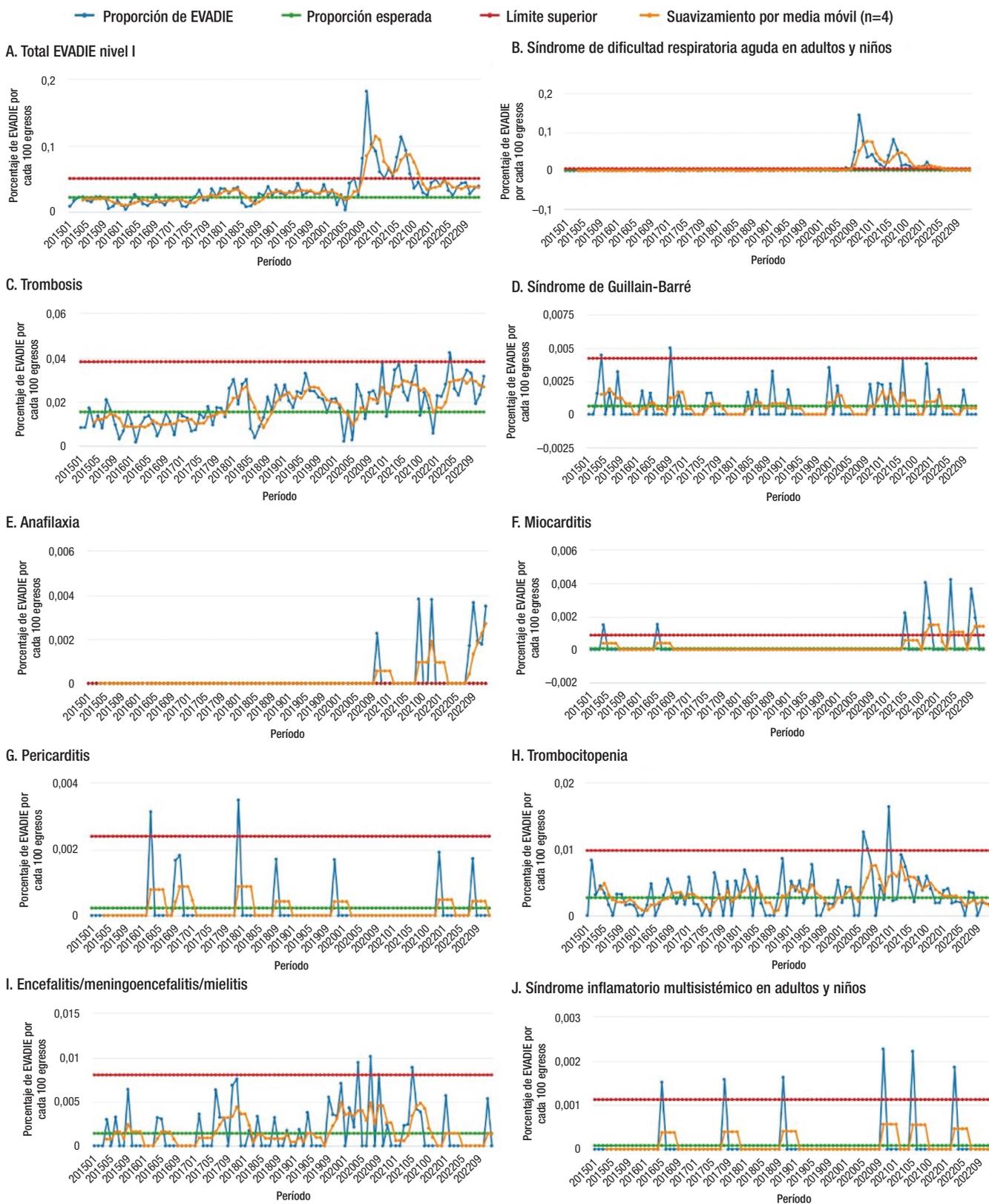
- SGB: 2 casos con antecedente vacunal ocurrieron luego de la vacuna AstraZeneca.
- Trombocitopenia: 6 casos ocurrieron después de la vacuna Sinopharm, 3 de Pfizer, 2 de Cansino, 2 de Sputnik y 1 de AstraZeneca.
- Miocarditis: 40% de los casos tenían antecedente vacunal, con un caso asociado a cada una de las siguientes vacunas: Sputnik V, AstraZeneca y Pfizer.

DISCUSIÓN

El desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 representó un punto de inflexión en la historia de la pandemia y permitió controlar el impacto de la enfermedad al reducir la incidencia de hospitalizaciones y mortalidad. Aunque los estudios de desarrollo de vacunas mostraron un buen perfil de seguridad (19-21), se han observado eventos adversos de baja frecuencia durante la administración a gran escala. Por ejemplo, se ha notificado síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) asociado a las vacunas basadas en vectores virales no replicativos (22), y miocarditis relacionada con las vacunas de ARNm (23). Por tanto, es crucial implementar programas de vigilancia de seguridad tanto en la modalidad pasiva, mediante la notificación de ESAVI, como de forma activa, a través de la vigilancia de EVADIE.

El presente trabajo llevado a cabo mediante la vigilancia activa en una UC cumplió con su objetivo de comparar la ocurrencia de eventos en los períodos previo y posterior a la vacunación para identificar señales que alerten sobre la seguridad de las vacunas utilizadas en Argentina. Si bien existen publicados datos de sistemas de vigilancia activa en Estados Unidos de América y los países nórdicos (9, 24) este artículo

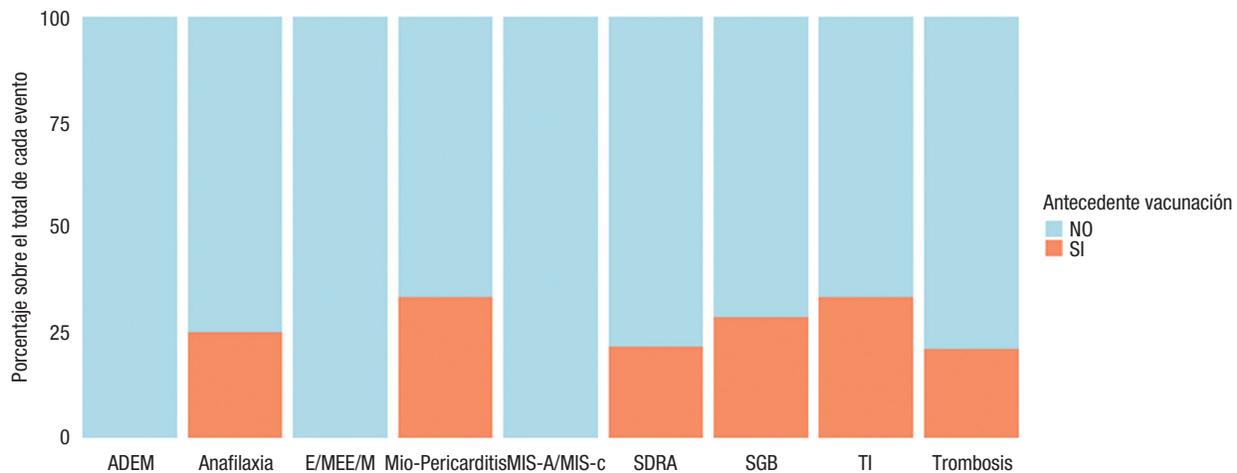
FIGURA 4. Cartas de control para la proporción de eventos adversos de interés especial, según el diagnóstico, valores esperados según comportamiento retrospectivo (2015-2019) y prospectivo (2021-2022), Hospital Provincial Neuquén



EVADIE, evento adverso de interés especial; MIS-A, síndrome inflamatorio multisistémico en adultos (por su sigla en inglés); MIS-C, síndrome inflamatorio multisistémico en niños (por su sigla en inglés); SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SGB, síndrome de Guillain-Barré.

Nota: los períodos se expresan con el año seguido del mes.

Fuente: Unidad Centinela, Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón.

FIGURA 5. Proporción de casos de eventos adversos de interés especial I con antecedente de vacunación contra la COVID-19, 2021-2022, Hospital Provincial Neuquén

ADEM, encefalomielitis diseminada aguda (por su sigla en inglés); E/MEE/M, encefalitis/meningoencefalitis/mielitis; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SGB, síndrome de Guillain-Barré; TI, trombocitopenia.

Fuente: Unidad Centinela, Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón.

aporta al conocimiento sobre la seguridad de las vacunas contra COVID-19 en uso en nuestro país.

En nuestro estudio observamos que el aumento de la proporción de EVADIE I en el período pandémico fue a expensas de un aumento de la frecuencia del SDRA. El SDRA es una complicación conocida de la COVID-19 (25), lo cual explicaría su aumento en este período y su disminución posterior en el período vacunal por el efecto protector de la vacuna.

Luego del uso de vacunas con vectores virales no replicativos se describió la aparición de eventos trombóticos en lugares poco frecuentes, como senos venosos cerebrales (26, 27). Estudios posteriores identificaron al STT en asociación con esta plataforma con una incidencia entre 0,5 y 6,8 casos por 100 000 dosis aplicadas, y se planteó como mecanismo posible la activación de los anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (anti-PF4) (22, 28). Si bien los criterios utilizados para la vigilancia en este trabajo no incluyeron al STT en particular, dado que no estaba contemplado en el listado de EVADIE utilizado al momento del estudio, sí se observó un aumento de los eventos trombóticos durante el período pandémico, tal vez relacionado con las infecciones por la COVID-19 que se mantuvieron durante el período vacunal.

El SGB es una polineuropatía desmielinizante aguda que ha sido relacionada con vacunas como la antigripal, con un aumento del riesgo en 1 caso por 1 000 000 de vacunados (29). Con el uso de vacunas contra la COVID-19 se observó un aumento de la frecuencia de SGB, sobre todo en el caso de las plataformas de vectores virales no replicativos (30, 31). Sin embargo, algunos estudios mostraron que, cualquier fuera la vacuna utilizada, la frecuencia del SGB no supera a la esperable para la población no vacunada (32, 33). Nuestros datos confirman estos hallazgos, e incluso se observa una disminución de la frecuencia en la etapa vacunal. Esto podría interpretarse como un efecto de protección vacunal dado que, si bien la relación entre COVID-19 y SGB no es clara, algunos autores sugieren que la disminución de la frecuencia podría relacionarse con la menor circulación de virus respiratorios asociados (32).

La anafilaxia es un evento grave descrito para las vacunas ARNm con una frecuencia de 2,5 a 11,1 casos cada 1 000 000 de dosis aplicadas (33). Si bien en nuestro estudio se lo observó en la etapa vacunal, sólo 25% de los casos estuvieron asociados a la vacunación. Con respecto a la ausencia de casos en el período retrospectivo, una posible explicación es que la mayoría de estos se atendieron en el servicio de emergencia y no se identificaban en los diagnósticos de egreso.

Las miocarditis y pericarditis son eventos que se asociaron al uso de vacunas de plataforma ARNm en menores de 30 años luego de la segunda dosis, con una incidencia de 13,6 casos cada 100 000 dosis aplicadas (23, 24). En nuestro estudio observamos un aumento de la proporción de miocarditis en el período vacunal en comparación con los períodos prevacunales y pandémico, y no se observaron modificaciones para pericarditis.

En lo que se refiere a encefalitis, mielitis y ADEM, se han notificado casos en asociación temporal con varias vacunas incluida la de COVID-19; se plantea así una posible relación con mecanismos inmunitarios o el uso de adyuvantes (34, 35). En nuestro estudio, observamos un aumento en el período pandémico, con un descenso en la etapa vacunal probablemente vinculados a la limitación de la circulación viral, dado que estos casos no registraban el antecedente de vacunación.

El MIS, tanto en niños como en adultos, se ha notificado con una asociación temporal con las vacunas contra COVID-19 en muy baja frecuencia (1/1 000 000 vacunados), e incluso se considera que la vacuna previene la aparición de este síndrome luego de la infección por COVID-19 (36). Ninguno de los casos detectados en nuestro estudio en el período vacunal tuvo el antecedente de haber recibido vacunas contra la COVID-19.

Otro dato para destacar es la tendencia a la caída en la frecuencia y la proporción de los EVADIE I al final del período evaluado, semejantes a valores prevacunales. Una posible interpretación es que esta disminución podría estar asociada a la reducción de casos de COVID-19 por la vacunación, si se considera que el SDRA fue el EVADIE de mayor proporción.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que corresponden a las características del modelo de eventos observados y

esperados. La búsqueda de EVADIE en el período retrospectivo se realizó por códigos de egreso sin un proceso de validación del diagnóstico, de modo que podrían no haberse registrado el total de casos. En contraste, en el período vacunal, al implementarse una búsqueda activa de eventos temporalmente asociados con las vacunas durante la internación, se pudo haber sensibilizado el diagnóstico de EVADIE, que impactó en los diagnósticos de egreso. Por otro lado, también es conocida la mayor sensibilidad en la notificación de los eventos relacionados temporalmente con las vacunas cuando estas son de uso reciente. Otra limitación corresponde a la variación de los egresos hospitalarios en diferentes momentos del estudio, debido a características locales. En este sentido destacamos una disminución de los egresos en el período pandémico, fenómeno que se puede interpretar como la disminución de las internaciones por causas no respiratorias que caracterizó al período de mayor impacto de la pandemia, dato que se refleja en las tasas generales. También debe señalarse que esta metodología no permite identificar eventos nuevos, ya que la vigilancia se centraliza en los EVADIE antes definidos.

Entre las fortalezas, destacamos que el HPN funciona como hospital de referencia para la población de 726 000 habitantes de la provincia del Neuquén (37), por lo que los datos son representativos del sector público del Sistema de Salud Provincial. También se generaron líneas de base para algunos eventos de los cuales había pocos datos conocidos a nivel local, lo que facilitó la evaluación de posibles señales de alerta. Además, cabe resaltar que Argentina adoptó diversas plataformas de vacunación, lo cual fortaleció la evaluación del perfil de seguridad de las distintas vacunas utilizadas. En paralelo, se destaca que la cobertura con vacunas contra la COVID-19 en la provincia de Neuquén durante los años 2021 y 2022 fue de 91% (38).

En conclusión, la vigilancia activa en la UC nos permitió analizar los EVADIE I asociados temporalmente con la vacunación contra la COVID-19, comparados con la línea de base prevacunal. Esta estrategia es útil para evaluar la seguridad de las vacunas en la vida real mediante la identificación de señales de alerta.

Contribución de los autores. NIL, DS y CS contribuyeron al diseño, interpretación, análisis de datos y redacción del artículo. NMG, OMB, MVL, AMdP y NVB contribuyeron a la interpretación y redacción del artículo. CF contribuyó al análisis de datos del artículo. AFC e INS contribuyeron a la conceptualización, revisión y edición del artículo. MVF, MVJ y FB contribuyeron al diseño e interpretación del artículo.

Agradecimientos. Los autores agradecen a Maria Tereza Da Costa Oliveira, a los miembros titulares y expertos colaboradores de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas de Argentina, y a la Dirección y el equipo de salud del Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón.

Financiación. Este artículo ha sido financiado mediante la subvención o el acuerdo de cooperación NU66GH002171 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU.

Conflicto de intereses. Ninguno declarado por los autores.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *RPSP/PAJPH*, de la OPS o de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades o del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.

REFERENCIAS

- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-6.
- Organización Mundial de la Salud. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination>
- Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55384>
- Organización Panamericana de la Salud. Protocolo para la vigilancia centinela de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57378>
- Ministerio de Salud. Banco de recursos de comunicación. Lineamientos técnicos de la campaña de vacunación contra el COVID-19. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-de-la-campana-de-vacunacion-contra-el-covid-19>
- Argentina.gob.ar. ¿Cuáles vacunas aplicamos en el país? 2021. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/cuales>
- Organización Mundial de la Salud. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Phillips A, Jiang Y, Walsh D, Andrews N, Artama M, Clothier H, et al. Background rates of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines: a multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) analysis. *Vaccine*. 2023;41(42):6227-38.
- Myers TR, Marquez PL, Gee JM, Hause AM, Panagiotakopoulos L, Zhang B, et al. The v-safe after vaccination health checker: active vaccine safety monitoring during CDC's COVID-19 pandemic response. *Vaccine*. 2023;41(7):1310-8.
- Psihogios A, Brianne Bota A, Mithani SS, Greyson D, Zhu DT, Fung SG, et al. A scoping review of active, participant-centred, digital adverse events following immunization (AEFI) surveillance: a Canadian immunization research network study. *Vaccine*. 2022; 40(31):4065-80.
- Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén. Organización sectorial. Disponible en: <https://www.saludneuquen.gob.ar/organizacion-sectorial/>
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, décima revisión. Washington, D.C.: OPS; 1995
- Safety Platform for Emergency Vaccines. COVID-19. Disponible en: <https://speacsafety.net/tools/aesi-lists/covid-19/>
- Grupo Colaborador Brighton. Case definitions table view. Disponible en: <https://brightoncollaboration.org/case-definitions-table-view/>
- Ministerio de Salud. Banco de recursos de comunicación. 20° Informe de seguridad en vacunas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/20deg-informe-de-seguridad-en-vacunas>

16. Gov.uk. Coronavirus (COVID-19) vaccines adverse reactions. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions>
17. 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. Washington D.C.: OPS. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/618e9018f1127bb7b3c5f9699.pdf>
18. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models. Nueva York: Springer Publishing Co; 2005.
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
20. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81.
21. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
22. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101.
23. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022;327(4):331-40.
24. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selmer RM, Pihlström N, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis in a Nordic Cohort study of 23 million residents. *JAMA Cardiol*. 2022;7(6):600-12.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
26. Agencia Europea de Medicamentos. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood-platelets>
27. Hunter PR. Thrombosis after covid-19 vaccination. *BMJ*. 2021; 373:n958.
28. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021; 373:n1114.
29. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine*. 2019;37(37):5544-50.
30. Jaffry M, Mostafa F, Mandava K, Rosario S, Jagarlamudi Y, Jaffry K, et al. No significant increase in Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination in adults: A vaccine adverse event reporting system study. *Vaccine*. 2022;40(40):5791-7.
31. García-Grimshaw M, Ceballos-Liceaga SE, Hernández-Vanegas LE, Núñez I, Hernández-Valdivia N, Carrillo-García DA, et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: a nationwide descriptive study. *Clin Immunol*. 2021;229:108786.
32. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain J Neurol*. 2021;144(2):682-93.
33. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, et al. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *JAMA*. 2021;325(15):1562-5.
34. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(3):215-24.
35. Yazdanpanah F, Iranpour P, Haseli S, Poursadeghfard M, Yarmahmoodi F. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) after SARS- CoV-2 vaccination: a case report. *Radiol Case Rep*. 2022;17(5):1789-93.
36. Karatzios C, Scuccimarrì R, Chédeville G, Basfar W, Bullard J, Stein DR. Multisystem Inflammatory syndrome following SARS-CoV-2 vaccination in two children. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2021055956.
37. Grandis G. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022: resultados provisorios. Disponible en: <https://censo.gob.ar/index.php/censo-2022-resultados-provisorios/>
38. Argentina.gob.ar. Monitor público de vacunación; 2021. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>

Manuscrito recibido el 22 de marzo del 2024. Aceptado, tras revisión, para su publicación el 17 de junio del 2024.

COVID-19 vaccine safety: results of active surveillance at a sentinel site in Argentina

ABSTRACT

Objective. To analyze the results of surveillance of adverse events of special interest (AESI) within the context of the COVID-19 vaccination campaign at a sentinel site in Argentina. The retrospective (pre-vaccination) period was compared with the prospective (vaccination) period to identify safety signals.

Method. Retrospective and prospective search for AESI based on ICD-10 hospital discharge codes. A descriptive analysis, moving-averages trend smoothing, and control charts were used to detect changes in AESI behavior.

Results. A total of 1,586 AESI were identified. Analysis of the proportion of AESI codes at hospital discharge revealed an increase during the pandemic period (2020) and a progressive decrease during the vaccination period (2021-2022), accounted for by the incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS). Moving-average smoothing and control charts were compared to identify time points at which the proportion of AESI exceeded the upper limits of control. During the vaccination period, this occurred for ARDS, thrombosis, myocarditis, meningoencephalitis, multisystem inflammatory syndrome, and anaphylaxis. No differences were observed for Guillain-Barré syndrome, thrombocytopenia, or pericarditis. Acute disseminated encephalomyelitis, meningoencephalitis, and pericarditis events during the vaccination period all occurred in subjects with no history of vaccination.

Conclusion. Active sentinel-site surveillance allowed identification of AESI occurring at a higher frequency during the vaccination period compared to the pre-vaccination baseline. The protective effect of the vaccine against COVID-19 was clearly observed, as manifested especially by a reduction of ARDS cases in the post-vaccination period. This strategy is useful for assessing vaccine safety by identification of safety signals.

Keywords

Vaccines; COVID-19 vaccines; SARS-CoV-2; adverse event; health surveillance system; pharmacovigilance; Argentina.

Segurança das vacinas contra COVID-19: resultados da vigilância ativa em uma unidade sentinela da Argentina

RESUMO

Objetivo. Analisar os resultados da vigilância de eventos adversos de interesse especial (EAIE) no contexto da campanha de vacinação contra a COVID-19 em uma unidade sentinela da Argentina; o período retrospectivo (pré-vacinação) foi comparado ao período prospectivo (vacinação) para identificar sinais de alerta.

Método. Busca retrospectiva e prospectiva de EAIE com base nos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) utilizados na alta hospitalar. Realizou-se uma análise descritiva, usando suavização da tendência por média móvel e cartas de controle para detectar mudanças no comportamento dos EAIE.

Resultados. Foram identificados 1 586 EAIE. A análise da proporção baseada nas altas revelou aumento durante o período da pandemia (2020), com uma diminuição progressiva no período de vacinação (2021 e 2022) devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A suavização por média móvel e as cartas de controle foram comparadas, destacando os momentos em que a proporção de EAIE excedeu os limites de controle superior. No período de vacinação, isso ocorreu em casos de SDRA, trombose, miocardite, meningoencefalite, síndrome inflamatória multissistêmica e anafilaxia. Não foram observadas diferenças na síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia e pericardite. Os eventos de encefalomielite disseminada aguda, meningoencefalite e pericardite no período de vacinação não tinham antecedentes associados às vacinas.

Conclusão. A vigilância ativa na unidade sentinela permitiu identificar os EAIE mais frequentes no período de vacinação em comparação com a linha de base pré-vacinação. Também se observou o efeito protetor da vacina contra COVID-19, especialmente na diminuição dos casos de SDRA no período pós-vacinação. Essa estratégia é útil para avaliar a segurança das vacinas, identificando sinais de alerta.

Palavras-chave

Vacinas; vacinas contra COVID-19; SARS-CoV-2; evento adverso; sistema de vigilância em saúde; farmacovigilância; Argentina.