

ARTÍCULO ORIGINAL

Pérdida auditiva con las vacunas contra la COVID-19: Análisis de desproporcionalidad de casos de Perú en VigiBase

Hearing loss with COVID-19 vaccines: Disproportionality analysis of cases from Peru in VigiBase

Cecilia Beltrán-Noblega ^{1,a}, Erik Condor-Mori ^{1,b}, Gladys Martha Delgado-Pérez ^{2,c}

¹ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Químico farmacéutico, magister en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia; ^b químico farmacéutico; ^c químico farmacéutico, doctorado en Farmacia y Bioquímica.

RESUMEN

El objetivo fue determinar la desproporcionalidad de la pérdida auditiva con las vacunas contra la COVID-19 a partir de informes de seguridad de casos individuales (ICSR) notificados en Perú. Estudio observacional con ICSR registrados en *VigiBase* entre marzo de 2021 a setiembre de 2024. Se identificaron 70 538 ICRS con 116 564 eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). De estos, 35 ESAVI fueron por pérdida auditiva de diferentes tipos. El 48,6% de los eventos fue en mujeres y el 68,6% en mayores de 45 años. Once ESAVI de pérdida auditiva neurosensorial (PANS) relacionados a las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty) presentaron una desproporcionalidad positiva (IC_{025} : 0,5), lo que indica una posible señal de seguridad. No obstante, este hallazgo debe interpretarse con cautela debido a limitaciones en la calidad de los datos. Se requieren estudios adicionales y mejorar la calidad de las notificaciones de estos ESAVI.

Palabras clave: Pérdida auditiva sensorineural, Sordera, Vacunas contra la COVID-19, Desproporcionalidad, Farmacovigilancia, Señal de seguridad

ABSTRACT

The study aimed to determine the disproportionality of hearing loss associated with COVID-19 vaccines from individual case safety reports (ICSRs) notified in Peru. An observational study was conducted with ICSR registered in *VigiBase* between March 2021 and September 2024. A total of 70,538 ICSR with 116,564 events supposedly attributable to vaccination or immunization (ESAVI) were identified. Of these, 35 ESAVI were reported as different types of hearing loss. Of these events, 48.6% were in women and 68.6% in patients over 45 years old. Eleven ESAVI of sensorineural hearing loss (PANS) related to mRNA COVID-19 vaccines (Comirnaty) showed a positive disproportionality (IC_{025} : 0.5), indicating a possible safety signal. However, this finding should be interpreted with caution due to data quality limitations. Further studies and improvements in the quality of ESAVI notifications are needed.

Keywords: Sensorineural hearing loss, Deafness, COVID-19 Vaccines, Disproportionality, Pharmacovigilance, Safety signal

Citar como:

Beltrán-Noblega C, Condor-Mori E, Delgado-Pérez GM. Pérdida auditiva con las vacunas contra la COVID-19: Análisis de desproporcionalidad de casos de Perú en VigiBase. *Rev Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica*. 2024;1(1):16-24.

Recibido: 02-09-2024

Aceptado: 25-11-2024

Publicado: 16-12-2024

Correspondencia del autor

corresponsal: Cecilia Beltrán-Noblega

Correo electrónico: cecilia.farmacovigilancia@gmail.com



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es la enfermedad causada por el coronavirus conocido como SARS-CoV-2⁽¹⁾. A inicios del 2020, este virus se propagó rápidamente por el mundo, infectando y causando la muerte de miles de personas⁽²⁾. Esta situación significó un reto para los investigadores en la búsqueda de alternativas terapéuticas, como las vacunas contra la COVID-19, que se desarrollaron utilizando diferentes plataformas y se autorizaron bajo diversas modalidades⁽³⁾. En Perú, se aprobaron, de forma excepcional o condicional, vacunas del tipo ARNm (conteniendo tozinamerán, famtozinamerán, elasomerán o davesomerán), virus inactivado y vector viral⁽⁴⁾.

El primer programa de vacunación contra la COVID-19 a nivel mundial comenzó en diciembre de 2020, mientras que en Perú inició en febrero de 2021⁽⁵⁾. Estas vacunas no estuvieron exentas de presentar eventos supuestamente asociados a la vacunación e inmunización (ESAVI) y eventos adversos de interés especial (EVADIE), los cuales necesitan ser vigilados y reportados⁽⁶⁾.

En este contexto, la farmacovigilancia desempeña un papel preponderante, ya que permite conocer el perfil de seguridad de estas vacunas, mediante la notificación y análisis de eventos relacionados con su uso, es posible detectar señales: una posible relación causal entre un ESAVI y la vacuna. Diversos métodos facilitan la identificación de estas señales, como el análisis de desproporcionalidad, que compara la frecuencia de un evento asociado a un producto respecto al conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia⁽⁷⁾. En VigiBase, la base de datos mundial de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se puede detectar posibles señales a través de su programa de extracción automatizada de datos, desarrollada por el Centro Colaborador de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), utilizando el Componente de Información (IC, por sus siglas en inglés)⁽⁸⁾.

La pérdida auditiva puede afectar negativamente múltiples aspectos de la vida de una persona. Según la OMS, aproximadamente el 6,1% de la población mundial (466 millones de personas) padece una pérdida auditiva discapacitante. Aunque el uso de vacunas se encuentra entre los factores de riesgo, no existe evidencia suficiente para establecer una relación causal⁽⁶⁾. En Perú, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia ha recibido reportes espontáneos de pérdida auditiva asociados al uso de las vacunas contra la COVID-19.

El objetivo del presente estudio fue determinar la desproporcionalidad de la pérdida auditiva con las vacunas contra la COVID-19 a partir de los informes de seguridad de casos individuales (ICSR por sus siglas

en inglés) notificados en Perú, utilizando los parámetros estadísticos proporcionados por VigiBase.

EL ESTUDIO

Se realizó un análisis de desproporcionalidad de ESAVI asociados a las vacunas contra la COVID-19, utilizando los ICSR notificados en la base de datos nacional de farmacovigilancia (BDNFV) de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú. La información contenida en la BDNFV se comparte con VigiBase, que permite procesar y analizar los datos de forma estructurada, jerárquica y estandarizada^(8,9), utilizando el Diccionario Médico para Actividades Regulatoras de Medicamentos (MedDRA, por sus siglas en inglés)⁽¹⁰⁾ para la codificación de los ESAVI, y el WHODrug, un diccionario de referencia internacional de información sobre medicamentos (incluidas las vacunas)⁽¹¹⁾. VigiBase cuenta con alrededor de 40 millones de notificaciones desde 1968 y se actualiza continuamente⁽¹²⁾.

Este estudio se reportó de acuerdo a la guía READUS-PV (*Reporting of a Disproportionality analysis for Drug Safety signal detection using individual case safety reports in Pharmacovigilance*).

Procedimiento de extracción de datos

Se identificaron los ICSR relacionados con las vacunas contra la COVID-19 registrados entre marzo de 2021 y septiembre de 2024. Para la búsqueda en VigiBase se utilizó el término “pérdida de audición”, clasificado en el nivel alto (HLT, por sus siglas en inglés), así como los términos preferidos (PT, por sus siglas en inglés) asociados: sordera neurosensorial, sordera, sordera transitoria, hipoacusia, sordera bilateral e hipoacusia neurosensorial (figura 1).

De VigiBase se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad, tipo de vacuna recibida, tiempo de latencia, año de notificación y desenlace. Los ESAVI se analizaron según el tipo de vacuna contra la COVID-19 recibida: vacunas basadas en ARNm (Comirnaty y Spikevax) y vacunas inactivadas (célula Vero).

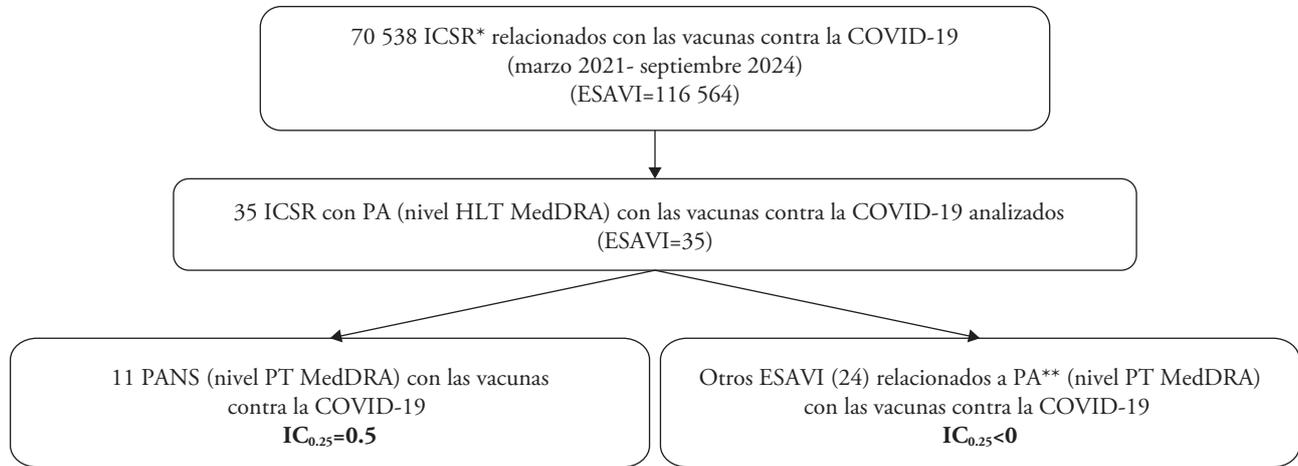
Análisis de desproporcionalidad

La desproporcionalidad se evaluó mediante el cálculo del valor del IC de 0,25 ($IC_{0,25}$). El IC es una estadística bayesiana utilizada para evaluar la desproporcionalidad entre el número de notificaciones observadas y las esperadas para una combinación fármaco-evento; un valor positivo de IC significa que el ESAVI se notifica con más frecuencia de lo esperado, mientras que un valor negativo significa que se notifica con menos frecuencia de lo esperado. Cuanto mayor sea el valor del IC, mayor será la relevancia de la combinación entre el evento y el producto evaluado^(13,14).

Aspectos éticos

Este estudio utilizó una base de datos secundaria, cuyos datos no permiten la identificación de los participantes.

Por esta razón, no se requirió la aprobación de un Comité de Ética. No obstante, el estudio contó con la autorización de la DIGEMID para el uso de los datos de VigiBase.



ICSR = informes de seguridad de casos individuales, **ESAVI** = eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización, **HLT** = Término de nivel alto, **PT** = Término Preferido, **PA** = Pérdida auditiva, **PANS** = Pérdida auditiva neurosensorial
 *Cada ICSR puede contener uno o más ESAVI
 **sordera (7), hipoacusia (14), hipoacusia neurosensorial (1), sordera transitoria (1), sordera bilateral (1).

Figura 1: Diagrama de flujo para la selección de los casos de pérdida auditiva con las vacunas contra la COVID-19

HALLAZGOS

En la BDNFV, entre marzo del 2021 a septiembre del 2024, se identificaron 70 538 ICSR con 116 564 ESAVI relacionados con las vacunas contra la COVID-19 (Figura 1). De estos, 35 ESAVI estuvieron relacionados

con pérdida auditiva. Se observó que el 48,6% (17) de estos casos fueron de sexo femenino, mientras que 10 casos no especificaron el sexo. Además, el 68,7% (24) de casos se presentó en pacientes mayores a 45 años, con una mediana de 57 años (RIQ 33) (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y características de los casos notificados con pérdida de audición (HLT) según el tipo de vacuna contra la COVID-19.

Características	Comirnaty*	Spikevax**	Vacuna contra la COVID-19 (Vero Cell), inactivada	Total
n (%)	19 (54,3 %)	5 (14,3%)	11 (31,4%)	35 (100%)
Sexo				
Masculino	3	2	3	8 (22,9%)
Femenino	6	3	8	17 (48,6%)
Desconocido	10	0	0	10 (28,3%)
Edad (años)				
18-44	4	2	5	11 (31,4%)
45-64	4	2	6	12 (34,3%)
65-74	0	1	0	1 (2,9%)
≥75	11***	0	0	11 (31,4%)

*No precisa si contiene tozinamerán o tozinamerán-famtozinameran registrados en la Digemid.

** No precisa si contiene elasomerán o elasomerán-davesomerán registrados en la Digemid.

*** 10 casos no precisan la edad exacta, pero se notificaron como adulto mayor. En VigiBase el rango de adulto mayor es ≥75 años.

De los 35 ESAVI con pérdida auditiva, 11 estuvieron relacionados a sordera neurosensorial y se asociaron a la vacuna Comirnaty, siendo clasificados como graves por el notificador primario, debido a su importancia médica. Diez (10) de estos casos tuvieron un tiempo de latencia de 6 meses. Para la vacuna contra la COVID-19

(Vero Cell), inactivada se notificaron 8 ESAVI codificados como hipoacusia (tabla 2). Se identificaron también ESAVI concomitantes pertenecientes al SOC (Clasificación por órganos y sistemas) trastornos del oído y laberinto, que incluyeron dolor de oídos (3 casos) y acúfenos (2 casos).

Tabla 2. Características de los ESAVI con pérdida de audición, según el tipo de vacuna contra la COVID-19.

Características	Vacunas contra la Covid-19			Total
	Comirnaty	COVID-19 vaccine inact (Vero) HB02	Spikevax	
n				35
ESAVI /año				
Hipoacusia				
2021	4	6	0	10
2022	1	1	1	3
2023	0	1	0	1
Hipoacusia neurosensorial				
2021	1	0	0	1
Sordera				
2021	1	3	0	4
2022	0	0	3	3
Sordera bilateral				
2021	1	0	0	1
Sordera neurosensorial				
2022	1	0	0	1
2024	10	0	0	10
Sordera transitoria				
2022	0	0	1	1
ESAVI/Desenlace				
Hipoacusia				
Desconocido	3	4	0	7
No recuperado	0	1	0	1
Recuperado	2	3	1	6
Hipoacusia neurosensorial				
Recuperado	1	0	0	1
Sordera				
Desconocido	1	0	3	4
Recuperado	0	3	0	3
Sordera bilateral				
Desconocido	1	0	0	1
Sordera neurosensorial				
Desconocido	10	0	0	10
Recuperado	1	0	0	1
Sordera transitoria				
Desconocido	0	0	1	1

Características	Vacunas contra la Covid-19			Total
	Comirnaty	COVID-19 vaccine inact (Vero) HB02	Spikevax	
ESAVI /tiempo de latencia*				
Hipoacusia				
0 días	3	3	1	7
1 día	1	2	0	3
8 días	0	1	0	1
6 meses	0	1	0	1
NE	1	1	0	2
Hipoacusia neurosensorial				
2 días	1	0	0	1
Sordera				
0 días	0	3	2	5
1 día	0	0	0	1
1 mes	1	0	0	1
Sordera bilateral				
3 días	1	0	0	1
Sordera neurosensorial				
0 días	1	0	0	1
6 meses	10	0	0	10
Sordera transitoria				
3 días	0	0	1	1

*Tiempo transcurrido entre la fecha de vacunación y la fecha de aparición del ESAVI (días, meses).

Se observó una desproporcionalidad negativa ($IC_{0,25} = -2,2$) para los 35 ESAVI de pérdida de audición (nivel HLT) relacionados con las vacunas contra la COVID-19 (tabla 3). Sin embargo, en el análisis de los tipos de pérdidas de

audición notificadas se muestra una desproporcionalidad positiva ($IC_{0,25} = 0,5$) para el PT sordera neurosensorial, lo que indica una posible señal de seguridad relacionada con las vacunas contra la COVID-19.

Tabla 3. Desproporcionalidad de los casos notificados con pérdida de audición y vacunas contra la COVID-19

ESAVI	Número de ESAVI observado	Número de ESAVI esperado	Número de ICSR	Número de ESAVI	Componente de información de 0,25 ($IC_{0,25}$)	Componente de información (IC)
Según HLT						
Pérdida de audición	35	113	70538	353	-2.2	-1.7
Según PT						
Sordera neurosensorial (PANS)	11	4	70 538	11	0.5	1.5
Sordera	7	18	70 538	57	-2.6	-1.3
Sordera transitoria	1	0	70 538	1	-2.9	0.9
Hipoacusia	14	88	70 538	274	-3.5	-2.6
Sordera bilateral	1	1	70 538	3	-3.8	0.0
Hipoacusia neurosensorial	1	1	70 538	4	-4.0	-0.2

DISCUSIÓN

El presente estudio encontró que, entre los 116 564 ESAVI identificados en 70 538 ICSR, se reportaron 35 casos de pérdida auditiva posteriores a la vacunación con Comirnaty, Spikevax y la vacuna inactivada (células vero) (figura 1).

En los ESAVI codificados como pérdida auditiva, se observó que la mayoría correspondían a mujeres (48,6%; n=17) y en mayores de 45 años (68,7%; n=24), este último con una mediana de edad de 57 años (RIQ 33) (tabla 1). Estos hallazgos son similares a lo reportado en la revisión sistemática de Albakri et al. ⁽¹⁵⁾, cuyo objetivo fue resumir los estudios que investigan la pérdida auditiva posterior a la vacunación contra la COVID-19. En dicha revisión, la mayoría de pacientes que desarrollaron pérdida auditiva también fueron mujeres (53,8%), presentando una edad media de 57,3 con un rango entre los 15 y 93 años. No obstante, se evidenció que el 28,3% de casos notificados con estos ESAVI no registraron el sexo del paciente. Además, un 31,4% (n=11) de los casos se presentó en adultos mayores (≥ 75 años), un grupo etario en el que la pérdida de audición es una discapacidad crónica común ⁽¹⁶⁾.

Se identificó un mayor porcentaje de casos de pérdida auditiva tras la administración de la vacuna Comirnaty (54,3%; n=19), seguida de la vacuna inactivada (células vero) (31,4%; n=11) y Spikevax (14,3%; n=5) (tabla 2). Según Liew et al. ⁽¹⁷⁾, estas diferencias entre vacunas podrían estar relacionadas con mecanismos inmunológicos y biológicos aún por descubrir. Entre los tipos de pérdida de audición, la hipoacusia fue el ESAVI más frecuente (40,0%; n=14), seguido de la sordera neurosensorial (31,4%; n=11) y la sordera (20,0%; n=7). Estos hallazgos son similares a los ESAVI relacionados con pérdida de audición más notificados a nivel global en VigiBase: hipoacusia (33,7%), sordera (30,9%), sordera unilateral (16,9%), pérdida auditiva súbita (16,7%), PANS (5,3%), sordera bilateral (2,4%), sordera transitoria (1,1%) e hipoacusia neurosensorial (0,6%); según datos del 20 de mayo de 2024 ⁽¹²⁾.

El mayor porcentaje de pérdidas de audición se notificó en 2021 (45,7%; n=16), lo que podría relacionarse con el inicio de la implementación de estrategias para monitorear la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 por parte de la DIGEMID, con el objetivo de identificar y reportar de manera inmediata los ESAVI. Se habilitaron herramientas de notificación, como formularios en físico y digital (eReporting y VigiFlow), utilizando la farmacovigilancia pasiva (notificaciones espontáneas) y la farmacovigilancia activa (mediante llamadas telefónicas a las personas vacunadas utilizando cuestionarios breves), estrategias implementadas durante febrero y marzo de 2021 ⁽¹⁸⁾.

En el 65,7% (n=23) de notificaciones, el desenlace del evento fue desconocido. Esta falta de datos ha sido una limitante en la mayoría de estudios observacionales sobre vacunas contra la COVID-19, como lo describen Liew et al ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, en el 31,4% de los casos (n=11) se registró recuperación completa, mientras que un paciente (2,9%) no se recuperó de la pérdida auditiva.

Se observó que la mayoría de los casos de pérdida auditiva (37,1%; n=13) ocurrieron el mismo día de la vacunación, mientras que el 31,4% (n=11) se presentó 6 meses después de la administración. De estos últimos, 10 casos correspondieron a sordera neurosensorial. En comparación, los datos de VigiBase hasta septiembre de 2024 reportaron 11 132 casos de sordera neurosensorial, de los cuales 10 139 ocurrieron con una latencia <6 meses, 39 con latencia >6 meses, y 354 con tiempo de latencia desconocido ⁽¹²⁾.

De los diferentes tipos de pérdidas de audición notificadas en la BDNFV, nuestro estudio encontró una posible señal de desproporcionalidad para la sordera neurosensorial con un $IC_{0,25} = 0,5$ (tabla 3). Los 11 ESAVI de sordera neurosensorial fueron clasificadas como graves por el notificador primario y se relacionaron a la vacuna Comirnaty como sospechosa de haber causado el evento. Este hallazgo tiene relación con la desproporcionalidad reportada a nivel mundial en VigiBase donde se encontró un $IC_{0,25} = 0,9$ para la sordera neurosensorial, a corte de septiembre de 2024 ⁽¹²⁾.

La sordera neurosensorial o PANS es un EVADIE ⁽⁶⁾, que se define como “una pérdida auditiva de al menos 30 decibelios (dB) en tres frecuencias consecutivas en la audiometría de tonos puros” y generalmente implica daños en el oído interno, el nervio auditivo o los núcleos de procesamiento central en el cerebro ^(6,19). La PANS puede producirse de forma súbita en un plazo de tres días o menos, y puede ir asociada a acúfenos y vértigo ⁽¹⁹⁾.

La OMS notificó en febrero de 2022 una señal preliminar de seguridad sobre la PANS súbita relacionada con la vacunación contra la COVID-19, destacando notificaciones desproporcionadas en VigiBase hasta el 22 de febrero de 2021 (24 observados y 8 esperados; $IC_{0,25}=0,9$). A noviembre de 2021, se observaron 1290 casos ⁽²⁰⁾ frente a los 284 esperados ($IC_{0,25}=2,1$). Sin embargo, los autores recomendaron una interpretación cautelosa de estas cifras debido a la notificación obligatoria en virtud de las autorizaciones de uso de emergencia para las vacunas contra la COVID-19, instando a que los países realicen más investigaciones ⁽¹⁹⁾.

En nuestro análisis de la BDNFV no se ha podido identificar notificaciones de PANS súbita. No obstante, hallazgos basados en informes espontáneos registrados

en la base de datos centralizada de farmacovigilancia francesa durante más de un año, respaldados por un seguimiento intensivo de farmacovigilancia y combinados con datos administrativos sobre las dosis de vacunas contra la COVID-19 administradas, sugirieron que la aparición de PANS súbita después de la vacunación con elasomerán y tozinamerán (vacunas de ARNm contra la COVID-19) podría definirse como un evento adverso muy raro, ya que se estimó en menos de 2 casos por 1 millón de inyecciones para ambas vacunas de ARNm contra la COVID-19 ⁽²⁰⁾.

Para investigar la PANS súbita como un posible evento adverso de las vacunas contra la COVID-19 se han llevado a cabo estudios poscomercialización en diferentes países utilizando bases de datos de farmacovigilancia y administrativas. Liew et al. ⁽¹⁷⁾ reportaron que, la tasa de incidencia de PANS súbita posterior a la vacunación fue baja, tanto para las vacunas contra la COVID-19 como para las vacunas no relacionadas con esta enfermedad, con una oscilación entre 0,6 y 60,77 por 100 000 personas-año, comparable a la PANS súbita por todas las causas. Además, la mayoría de los pacientes recuperaron sus niveles normales de audición en las semanas o meses posteriores a la vacunación. Los autores destacan la importancia y la seguridad de las vacunas, y fomentan la vigilancia continua y la notificación detallada de los casos de pérdida auditiva asociada a la vacunación.

Asimismo, en la revisión sistemática de Alper et al. ⁽²¹⁾, que incluyó más de 191,8 millones de pacientes y al menos 283 millones de dosis de vacunas administradas, encontraron una tasa de incidencia de la PANS súbita idiopática entre los receptores de la vacuna contra la COVID-19 de aproximadamente 1,26 casos por 100 000 personas (IC 95%= 0,14 a 3,48). Esta incidencia reportada es significativamente menor en comparación con las tasas de 5 a 27 y 60 por 100,000/año reportadas en los Estados Unidos y la Unión Europea, respectivamente. Los autores concluyen que no hay evidencia que indique que la vacunación contra la COVID-19 esté asociada con un aumento en la incidencia de PANS súbita idiopática. Esto sugiere que los beneficios de la vacunación superan los riesgos potenciales relacionados con la pérdida auditiva súbita.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha establecido criterios para identificar una PANS en los protocolos de vigilancia sanitaria de las vacunas contra la COVID-19 ⁽⁶⁾, y el UMC destaca la importancia de una adecuada caracterización de estos ESAVI, especialmente por ser notificaciones espontáneas ⁽¹⁹⁾, mediante la colaboración estrecha entre equipos multidisciplinarios, para investigar un evento raro como las PANS.

Si bien podría haber un vínculo potencial entre las vacunas contra la COVID-19 y la PANS, la evidencia actualmente disponible es en gran parte limitada y hasta ahora no se ha demostrado ninguna correlación. Por lo tanto, la protección que las vacunas contra la COVID-19 brindan a la población supera ampliamente las complicaciones auditivas, de frecuencia rara y que aún están débilmente relacionadas con su uso.

En ese sentido, se necesitan realizar estudios farmacoepidemiológicos de seguridad a largo plazo, para definir mejor el papel de las vacunas contra la COVID-19 en la aparición de la PANS, debido a la heterogeneidad en las características demográficas de los pacientes, los factores de riesgo y los patrones audiológicos, como lo señala Formeister et al. ⁽²²⁾, quienes evaluaron la posible asociación entre la vacunación contra la COVID-19 y la PANS súbita utilizando datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y de una serie de casos retrospectiva multiinstitucional.

Este estudio presenta limitaciones inevitables debido al uso de una base de datos secundaria, cuya información depende de un proceso espontáneo y voluntario. En primer lugar, los datos incompletos o imprecisos en las notificaciones (edad del paciente, desenlaces, terapias concomitantes o factores de riesgo de los pacientes) pueden dificultar la evaluación de los eventos. La infranotificación, otra limitación del método de notificación espontánea, puede dar lugar a una subestimación del riesgo ⁽²³⁾. Sin embargo, el sistema de farmacovigilancia nacional realizó esfuerzos considerables para promover la notificación espontánea de cualquier ESAVI tras la administración de estas vacunas, lo que podría haber contribuido a un aumento de las notificaciones y, por tanto, a una posible sobreestimación del riesgo, como se explica en la publicación de la OMS ⁽¹⁹⁾ sobre la señal preliminar de seguridad de la PANS súbita posterior a la vacunación contra la COVID-19. Asimismo, si bien los diagnósticos de PANS comunicados en las notificaciones se consideran válidos a partir del criterio del notificador, no fue posible confirmar si estos estuvieron documentados con resultados de pruebas audiométricas que confirmaran el diagnóstico reportado.

Aunque los estudios que utilizan bases de datos de farmacovigilancia, presentan limitaciones inherentes, consideramos que su valor añadido en la vigilancia poscomercialización para investigar un evento raro como la PANS no es cuestionable, como lo señala Thai-Van et al. ⁽²³⁾. Sin embargo, para maximizar su impacto, se requiere que todos los actores del Sistema de Nacional de Farmacovigilancia participen en la recopilación de

los datos exhaustivos y de alta calidad, respaldados con una evaluación clínica precisa de cada caso notificado, que ayuden a la identificación temprana de potenciales señales de seguridad, minimizando el riesgo de subestimar o sobreestimar la incidencia real de la PANS tras la vacunación.

En conclusión, se identificó una posible señal de seguridad para la PANS con las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Corminaty), en comparación con otros tipos de pérdidas auditivas notificadas en la BDNFV, sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con cautela debido a las limitaciones en la calidad de los datos. Así mismo, actualmente no existe evidencia suficiente que demuestre una relación causal entre las vacunas contra la COVID-19 y la PANS, por lo que se requieren futuros estudios farmacoepidemiológicos para evaluar esta posible relación causal. Recomendamos que los integrantes del sistema de farmacovigilancia fortalezcan la calidad de los datos de las notificaciones de los ESAVI relacionados con las vacunas contra la COVID-19, que permita una evaluación más precisa de los riesgos y la identificación temprana de potenciales señales de seguridad.

Contribuciones de autoría. Los autores declaran que cumplen con los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. CBN: conceptualización, metodología, investigación, curación de datos, redacción - borrador original. ECM: investigación, redacción - borrador original, visualización, administración del proyecto. GDP: supervisión, validación, visualización, redacción - revisión y edición.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Con recursos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

Agradecimientos. Agradecemos al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la Digemid por los recursos proporcionados para llevar a cabo este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2023 [actualizado al 28 de marzo de 2023; citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- Pan American Health Organization. Institutional Repository for Information Sharing – IRIS. Planes de gestión de riesgos e informes periódicos de seguridad de las vacunas contra la COVID-19: Recomendaciones para la solicitud, preparación, manejo y evaluación [Internet]. 2021 [actualizado al 23 de marzo de 2021; citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53362/>
- World Health Organization. COVID-19 vaccines [Internet]. 2021 [actualizado al 22 de setiembre de 2021; citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Droga (DIGEMID) - MINSA. Vacunas y otros productos farmacéuticos autorizados contra el Covid-19 [Internet]. 2021 [actualizado al 22 de setiembre de 2024; citado el 22 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/covid-19/productos-covid-19/>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) - MINSA. Informe de Farmacovigilancia: Eventos adversos supuestamente atribuido a la inmunización o Vacunación (ESAVI) reportados a la Vacuna contra la COVID-19 correspondiente al periodo del 09 de febrero al 30 de abril de 2021 [Internet]. 2021 [actualizado a julio 2021; citado el 10 de mayo de 2024].
- Organización Mundial de Salud-OMS. Documentos de consulta para las definiciones del caso. Segunda edición [Internet]. 2022 [citado el 15 de abril de 2024]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56207/OPSHSSMTCOVID19210006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Organización Panamericana de la Salud. Señales en Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. [actualizado 2018; citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49596>
- Lindquist, M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: Basic facts. *Drug Inf. J.* 2008;42:409–419.
- Park J, Park MS, Kim HJ, Song TJ. Association of cerebral venous thrombosis with mRNA COVID-19 vaccines: a disproportionality analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Vaccines.* 2022;10:799.
- Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* 1999;20(2):109-117. doi:10.2165/00002018-199920020-00002
- Lagerlund O, Strese S, Fladvad M, Lindquist M. WHODrug: A Global, Validated and Updated Dictionary for Medicinal Information. *Ther Innov Regul Sci.* 2020;54(5):1116-1122. doi:10.1007/s43441-020-00130-6
- Uppsala Monitoring Centre (UMC). VigiBase [Internet]; 2024 [citado el setiembre 2024]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-who-s-global-database/>
- Uppsala Monitoring Centre (UMC). The UMC Measures of Disproportionate Reporting [Internet].

- 2016 [citado el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: https://who-umc.org/media/164041/measures-of-disproportionate-reporting_2016.pdf
14. Chrétien B, Jourdan JP, Davis A, Fedrizzi S, Bureau R, Sassier M, et al. Disproportionality analysis in VigiBase as a drug repositioning method for the discovery of potentially useful drugs in Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2830–7. doi:10.1111/bcp.14690
 15. Albakri K, Abdelwahab OA, Gabra MD, Nafady MH, Alabdallat YJ, Soliman A, Cadri S, Hanaqtah B, Albazee E. Characteristics of sudden hearing loss after different COVID-19 vaccinations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Dec;280(12):5167-5176. doi: 10.1007/s00405-023-08172-w.
 16. Weber PC. Etiology of hearing loss in adults. Deschler DG, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [actualizado al 07 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
 17. Liew XW, Tang ZHM, Ong YQC, See KC. Hearing Loss after COVID-19 and Non-COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2023 Dec; 9;11(12):1834. doi: 10.3390/vaccines11121834.
 18. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe de farmacovigilancia. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI) reportados a la vacuna contra la COVID-19. Periodo 09 febrero 2021 al 31 marzo 2024. Lima: Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; 2024.
 19. Rausch C, Uppsala Monitoring Centre. COVID-19 Vaccine- Hearing loss. Signal. Analyses of reports in the WHO global database of individual case safety reports. VigiBase. [Internet]. 2021 [actualizado a mayo de 2021; citado el 15 de abril de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351326/9789240042452-eng.pdf>
 20. Thai-Van H, Valnet-Rabier MB, Anciaux M, et al. Safety Signal Generation for Sudden Sensorineural Hearing Loss Following Messenger RNA COVID-19 Vaccination: Postmarketing Surveillance Using the French Pharmacovigilance Spontaneous Reporting Database. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e45263. doi: 10.2196/45263.
 21. Alper L, Oron Y, Handzel O, Abu-Eta R, Muhanna N, Ungar OJ. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Dec;281(12):6275-6281. doi: 10.1007/s00405-024-08839-y
 22. Formeister EJ, Wu MJ, Chari DA, Meek R 3rd, Rauch SD, Remenschneider AK, et al. Assessment of Sudden Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Vaccination. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Apr;148(4):307-315. doi: 10.1001/jamaoto.2021.4414. Erratum in: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Nov;148(11):1082. doi: 10.1001/jamaoto.2022.3635
 23. Thai-Van H, Bagheri H, Valnet-Rabier MB. Sudden Sensorineural Hearing Loss after COVID-19 Vaccination: A Review of the Available Evidence through the Prism of Causality Assessment. *Vaccines (Basel)*. 2024 Feb;11;12(2):181. doi: 10.3390/vaccines12020181