

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°05-2021

**“Quinto informe de eventos supuestamente atribuidos a la
vacunación (ESAVI) contra la COVID-19 en EsSalud”**

PERIODO: 12/02 al 31/08

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

agosto, 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance
Presidente Ejecutivo, EsSalud

Martha Carolina Linares Barrantes
Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Peña Sánchez
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Apolaya Segura
Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro
**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia**

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
**Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia**

AUTORES

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, Responsable CRI-ESSALUD, IETSI-EsSalud.
- Anaís Lazarte Ramos, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Tania Solis Yucra, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Violeta Saromo, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Jack Urruchi Huertas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Raquel Delgado Escalante, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo de registro, análisis y redacción manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. “Quinto informe de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación (ESAVI) contra la COVID-19 en EsSalud”. Informe del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud) N° 05-CRIFyT-IETSI-2021

AGRADECIMIENTO

Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la institución.
Integrantes del CRI-EsSalud - IETSI

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11

RESUMEN EJECUTIVO

- Hasta el 31 de agosto del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 3357 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 69,20% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech)), 22,70% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y el 8,10% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca). Se identificaron 6131 acontecimientos adversos (signos/síntomas), los que no representan alguna causa de preocupación en el contexto de la vacunación contra la COVID-19.
- La tasa de reporte de ESAVI para la vacuna VEROCELL fue 1069 por 100 000 dosis administradas y para la vacuna COMIRNATY fue 445 por 100 000 dosis administradas. La mayor parte de las notificaciones se dieron tras la administración de la primera dosis (68,75%). Hay que tener en cuenta que la vacunación con VEROCELL empezó un mes antes en comparación a la vacuna COMIRNATY y que, además, los Comités de Farmacovigilancia y servicios de Farmacia implementaron farmacovigilancia activa e impulsada, lo que explicaría la diferencia en la tasa de reporte.
- Los ESAVI más frecuentemente reportados fueron los trastornos neurológicos (cefalea, mareos y somnolencia), generales (malestar general, fatiga y fiebre) zona de aplicación (prurito y parestesia), musculoesqueléticos (dolor en extremidad superior y mialgia), gastrointestinales (náuseas y diarreas). Las mujeres y las personas vacunadas de 40 a 65 años fueron los grupos mayormente afectados con algún ESAVI.
- Se han encontrado 44 posibles casos de eventos adversos de especial interés (AESI) los que inicialmente han sido evaluados siguiendo la definición de la OMS, así como por una evaluación preliminar por parte de los especialistas clínicos de la institución, presentándose mayormente con la vacuna VEROCELL. Se resaltan algunos casos de interés como el síndrome de Guillain Barré, anafilaxia, SDRA, ACV, entre otros.
- Si bien los casos de ESAVI severo son gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la institución, el CRI-EsSalud ha recibido 46 casos de ESAVI severos, siendo los más frecuentes las reacciones anafilácticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, hasta el momento se han observado tres casos de ESAVI particulares, el primero es un caso de síndrome de Guillain Barré relacionado a la vacunación por VERO CELL, el segundo y tercer caso están relacionados a trombosis arterial y trombosis venosa respectivamente, asociado a la vacunación por COMIRNATY, terminado uno con secuelas y el otro en muerte.
- Del total de ESAVI severos, se identificaron catorce casos que tuvieron como desenlace la muerte, siendo las tasas de reporte por cada 100 000 dosis administradas, 4,09 para COMIRNATY y 1,84 para VEROCELL.
- Se ha realizado una evaluación de ESAVI para cada una de las tres vacunas, encontrándose que, en los tres casos la mayor parte de las notificaciones provienen de la farmacovigilancia activa, las mujeres son las más afectadas, la mayoría de los ESAVI ocurren posterior a la primera dosis, los ESAVI más frecuentes son de tipo leve y que la mayoría de personas con ESAVI se recuperan prontamente.
- Se ha recibido más de 27 tipos de ESAVI para cada una de las vacunas, las que no están descritas en sus correspondientes fichas técnicas. Es responsabilidad de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitario evaluar su inclusión las fichas técnicas correspondientes.

ANTECEDENTES

- 1.1. Con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 001-IETSI-ESSALUD-2018, se activa el funcionamiento del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD (CRI-ESSALUD) como integrante y conductor del Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud.
- 1.2. Mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°038-IETSI-EsSalud-2019, de fecha 26 de abril de 2019, se aprobó la “Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud”, la que establece los criterios normativos y metodológicos para la implementación de las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en EsSalud, para prevenir y/o minimizar los riesgos asociados al uso de los productos farmacéuticos y dispositivos médicos.
- 1.3. Mediante Resolución Ministerial N° 848-2020/MINSA se aprueba el Documento Técnico “Plan Nacional de Vacunación contra la COVID-19”
- 1.4. Con Resolución Directoral N° 001-2021-DIGEMID-DG-MINSA se aprueba el Formato de Notificación de Eventos supuestamente atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)
- 1.5. La Directiva Sanitaria N° 129-MINSA/2021/DGIESP “Directiva Sanitaria para la Vacunación contra la COVID-19 en la situación de emergencia sanitaria por la pandemia en el Perú sustenta la necesidad de monitorear la seguridad de las vacunas y vigilancia epidemiológica de los Eventos supuestamente atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)
- 1.6. Mediante Memorando Circular N° 013-IETSI-ESSALUD-2021, de fecha 09 de febrero del 2021, se solicita a las Gerencias y/o Direcciones de los centros asistenciales de EsSalud la Activación de los Comités de Farmacovigilancia para realizar la Farmacovigilancia Activa a las vacunas contra la COVID-19.
- 1.7. Con Memorando Circular N° 018-IETSI-ESSALUD-2021, de fecha 24 de febrero del 2021, se solicita a las Gerencias y/o Direcciones de los centros asistenciales de EsSalud brindar las facilidades a los comités de farmacovigilancia y químicos farmacéuticos del Servicio de Farmacia para la implementación de la Farmacovigilancia Activa a las vacunas contra la COVID-19.
- 1.8. EsSalud inició la vacunación el 09 de febrero del presente año, siguiendo la estrategia de vacunación planteada por el Gobierno Peruano a través del Ministerio de Salud (MINSA), según las Resoluciones ministeriales N° 848-2020-MINSA, N° 161-2021-MINSA y N° 345-2021-MINSA, siendo los primeramente vacunados los profesionales de la salud de la institución.
- 1.9. Con Resolución de Gerencia General N° 1129-GG-ESSALUD-2021, de fecha 25 de agosto del 2021, se aprueba el “Plan de Respuesta de EsSalud ante posible Tercera Ola Pandémica por COVID-19”

INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha traído graves consecuencias en la salud pública a nivel mundial. La vacunación para prevenir la COVID-19 es una necesidad sumamente urgente. Para ello se necesita contar con vacunas que sean de calidad, seguras y efectivas. El desarrollo de una vacuna puede tomar más de 10 años, sin embargo, dada la inminente premura, existen vacunas que han sido autorizadas de emergencia en tiempo récord por algunas agencias reguladoras de medicamentos y es necesario contar con información sólida de seguridad y eficacia. Además, como ya es conocido, los ensayos clínicos podrían carecer de validez externa debido a que tienen criterios de inclusión (se excluyen grupos vulnerables) y, además, el tiempo de seguimiento es corto por la necesidad de disponer de vacunas prontamente. Por lo que, se hace sumamente necesario, implementar la farmacovigilancia a las vacunas contra COVID-19

En el Perú, hasta el 31 de agosto del presente año se han autorizado y adquirido dos (02) vacunas contra SARS-CoV-2, las que se presentan a detalle:

Tabla N° 01: Características de las VACUNAS contra COVID-19 autorizadas en el Perú

Nombre/INN	Fabricante	Fecha de autorización	N° Lote	Excipientes alérgicos	V.A	N° de dosis
Vacuna contra el SARS-COV-2 (Vero Cell), inactivada	Beijin Institute of Biological Products Co. Ltd (BIBP9 - China	26/01/2021 Autorización excepcional	202012344 202012348 202012360 202012365 202012367 202012372 202012379 202012381 202101005	Fosfato de hidrógeno disódico, cloruro de sodio, fosfato de dihidrógeno sódico, adyuvante de hidróxido de aluminio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
Comirnaty /Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)	Pfizer Manufacturing Belgium NV- Bélgica	29/01/2021 Registro Sanitario Condicional	ER2659 (Titular), EP9605 (Covax Facility), ER7449 (Titular) ET9096 (Titular) ET3045 (Titular) EX2405 (Titular) EX6564 (Titular) FD0927 (Titular)	(ALC-0315) (ALC-0159) (DSPC) Colesterol Cloruro de potasio Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro de sodio Fosfato de disodio dihidrato Sacarosa	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	Bioscience Co. Ltd - Corea del Sur	12/04/2021 Autorización excepcional	CTMAV536 (Covax Facility)	L-Histidina L-Histidina clorhidrato monohidrato Polisorbato 80 Etanol Edetato disódico dihidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis
Comirnaty / Vacuna de	Pharmacia & Upjhon	28/04/2021	EW0195 (Titular)	ALC-0315) (ALC-0159)	IM	Dos (02).

ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)	Company LLC - EEUU	Registro Sanitario Condicional	EW0206 (Titular) FA8721 (Titular) FA7478 (Titular) EW0216 (Titular) EY0575 (Titular) EY0586 (Titular), FA9095, (Titular) FA9096, (Titular) EY0580, (Titular) FE3591, (Titular) FF5106, (Titular) FD7207, (Titular) FD7209 (Titular)	(DSPC) Colesterol Cloruro de potasio Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro de sodio Fosfato de disodio dihidrato Sacarosa		La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	Catalent Anagni S.R.L. - Italia	05/05/2021 Autorización excepcional	ABX2797 (Covax Facility) ABX2792 (Covax Facility)	L-Histidina L-Histidina clorhidrato monohidrato Polisorbato 80 Etanol Edetato disódico dihidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis
Vacuna contra el SARS-COV-2 (Vero Cell), inactivada	Beijin Institute of Biological Products Co. Ltd (BIBP9 - China	21/05/2021 Autorización excepcional	2021040662 2021040683 2021040676 2021040685	Fosfato de hidrógeno disódico, cloruro de sodio, fosfato de dihidrógeno sódico, adyuvante de hidróxido de aluminio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
Vacuna contra el SARS-COV-2 (Vero Cell), inactivada	Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd.(BIBP) – China	17/06/2021 Autorización excepcional	202106B1243 202106B1203 202106B1230 202106B1187 202106B1220 202106B1231	Fosfato de hidrógeno disódico, cloruro de sodio, fosfato de dihidrógeno sódico, adyuvante de hidróxido de aluminio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	Universal Farma, S.L. Chemo-España	02/07/2021 Autorización excepcional	NHI	L-Histidina L-Histidina clorhidrato monohidrato Polisorbato 80 Etanol Edetato disódico dihidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis
COVID-19 Vaccine Janssen, suspensión inyectable	Grand River Aseptic Manufacturi	06/07/2021 Registro Sanitario Condicional	NHI	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HBCD) Ácido cítrico monohidrato Etanol Ácido clorhídrico	IM	Se administra en una dosis única

	ng, Inc – EE UU			Polisorbato 80 Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Citrato de sodio dihidrato Agua para preparaciones inyectables		
COVID-19 Vaccine Janssen, suspensión inyectable	Catalent Indiana LLC – EE UU	06/07/2021 Registro Sanitario Condicional	NHI	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HBCD) Ácido cítrico monohidrato Etanol Ácido clorhídrico Polisorbato 80 Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Citrato de sodio dihidrato Agua para preparaciones inyectables	IM	Se administra en una dosis única
COVID-19 Vaccine Janssen, suspensión inyectable	Aspen SVP - Sudáfrica	06/07/2021 Registro Sanitario Condicional	NHI	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HBCD) Ácido cítrico monohidrato Etanol Ácido clorhídrico Polisorbato 80 Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Citrato de sodio dihidrato Agua para preparaciones inyectables	IM	Se administra en una dosis única
Vacuna contra el SARS-COV-2 (Vero Cell), inactivada	Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd.(BIBP) – China	05/08/2021 Registro Sanitario Condicional	NHI	Fosfato de hidrógeno disódico, cloruro de sodio, fosfato de dihidrógeno sódico, adyuvante de hidróxido de aluminio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
Vacuna contra el SARS-COV-2 (Vero Cell), inactivada	Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd.(BIBP) – China	20/07/2021 Autorización excepcional	202106B1545 202106B1548 202106B1536 202106B1547	Fosfato de hidrógeno disódico, cloruro de sodio, fosfato de dihidrógeno sódico, adyuvante de hidróxido de aluminio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
Vacuna contra el SARS-COV-2 (Vero Cell), inactivada	Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd.(BIBP) – China	19/08/2021 Autorización excepcional	NHI	Fosfato de hidrógeno disódico, cloruro de sodio, fosfato de dihidrógeno sódico, adyuvante de hidróxido de aluminio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	CP Pharmaceuticals Manufacturing – Reino Unido	04/08/2021 Autorización excepcional	NHI	L-Histidina L-Histidina clorhidrato monohidrato Polisorbato 80 Etanol Edetato disódico dihidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis

Fuente: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Seguridad de las vacunas en el mundo

Estas vacunas actualmente están siendo administradas en varias partes del mundo y a través de los sistemas de farmacovigilancia post-autorización se han logrado evidenciar problemas de seguridad (ESAVI¹) leves y moderados en su mayoría. De acuerdo a la información revisada, los ESAVI post-vacunación fueron por lo general leves y moderados, siendo los más frecuentes: **fiebre, malestar, cefalea, mareos, mialgias, fatiga, dolor en la zona de aplicación, parestesias, náuseas y diarreas.**

A continuación, presentamos un consolidado de ESAVI reportados para diferentes vacunas aprobadas en el mundo. La búsqueda comprende revisión de los websites de los Ministerios de Salud y de Agencias Reguladoras de medicamentos de países que ya iniciaron sus programas de vacunación contra la COVID-19. La información descrita comprende datos disponibles hasta el día 31 de agosto del 2021. (Tablas N° 02 y 03).

Tabla N° 02 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en Latinoamérica (actualizado hasta 31/08/2021)

Fecha de informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI ²
30/07	México(1)	Pfizer-BioNTech	21,233,691	NHI /17 252	Cefalea, dolor o sensibilidad en el sitio de aplicación, astenia y disnea.	NHI
		AstraZeneca	17,128,821	NHI/5 606		NHI
		Sinovac	8,182,864	NHI/ 1 275		NHI
		Sputnik V	2,617,082	NHI/458		NHI
		Cansino	4,034,508	NHI/1 279		NHI
		Janssen	1,345,632	NHI/14		NHI
20/07	Chile(2)	Sinovac	13 862 155	5 103/ (12 893)	Cefalea, reacción en el sitio de inyección, mialgia, prurito, náuseas, diarrea, malestar general, fiebre, mareos, vómitos, urticaria, erupción cutánea, garganta, dolor, disnea.	NHI
		Pfizer-BioNTech	2 619 095	3 373/ (10 504)	Reacción en el sitio de inyección, cefalea, fiebre, malestar general, mialgia, fatiga, náuseas, artralgia, diarrea, vómitos, escalofríos, prurito, mareos.	NHI
		AstraZeneca	90 516	144/ (373)	Cefalea, mialgia, malestar general, fiebre, dolor en la zona de inyección, escalofríos, artralgia, fatiga, náuseas, disnea, diarrea, mareo, eritema en la zona de inyección y dolor corporal.	NHI
		Sputnik V	11 368 961	41 545	Cefalea con mialgias, fiebre, reacción local, dolor local, síndrome gastrointestinal, alergia, adenopatías, anafilaxia, sabor metálico, hipertermia.	6 eventos con diagnóstico de Síndrome Trombocitopéni

¹ ESAVI: Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización

² AESI: Eventos adversos de especial interés

01/08	Argentina (3)	Astrazeneca/ Covishield	11 145 461	2 999	Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, reacción local, alergia, síndrome gastrointestinal, adenopatías. Anafilaxia, náuseas, cefalea.	co - Trombóticos
		Sinopharm	9 673 401	2 384	Cefalea, mialgias, artralgias, alergia, reacción local, fiebre, dolor local, mareos, náuseas, anafilaxia, adenopatías y sabor metálico.	
31/08	Costa Rica(4)	Pfizer – BioNTech	NHI	5 015	Cefalea, dolor local, fiebre, febrícula, erupción cutánea, rash, mialgia, dolor, cansancio, fatiga, diarrea, náuseas, dolor de cuerpo, malestar general, artralgia, escalofríos, mareo, adenopatía, prurito, edema, tos, disnea y vómitos.	NHI
		AstraZeneca	NHI	2 113	Cefalea, fiebre, febrícula, dolor, dolor de cuerpo, dolor local, escalofríos, artralgias, náuseas, disnea, erupción cutánea, rash, mareo, cansancio, fatiga, vómitos, diarrea, taquicardia parestesia, dolor abdominal, malestar general y dolor en el sitio de aplicación.	NHI

Tabla N° 03 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en países de alta vigilancia sanitaria (actualizado al 31/08/2021)

Fecha de informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI
27/08	Canadá(5)	Pfizer-BioNTech	52 144 015	13 445/ (NHI)	Dolor y eritema en la zona de aplicación, prurito, parestesia, dolor de cabeza, eritema en el lugar de vacunación, náusea, fatiga, disnea, urticaria, mareos, fiebre, dolor, dolor de tórax, vómitos, artralgia, vómitos, rash y dermatitis alérgica.	NHI
		Moderna				
		Covishield				
		AstraZeneca				
		Johnson y Johnson				
23/08	Estados Unidos (6)	Pfizer-BioNTech	363 millones	NHI	NHI	778 informes de casos de Miocarditis y pericarditis
		Moderna		NHI	NHI	
		Johnson y Johnson		14 millones	Síndrome de trombosis con trombocitopenia.	44 notificaciones de Trombosis – trombocitopenia, 167 informes de Síndrome de Guillain Barré (SGB)
26/08	Reino Unido(7)	Pfizer-BioNTech	37, 9 millones	107 215/ (302 146)	Dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas, vómitos, hinchazón, sensibilidad axilar, fiebre, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección.	42 informes de SGB. 16 casos de eventos tromboembólicos
		AstraZeneca	48, 7 millones	229 134/ (826 393)		388 informes de SGB, 23 informes de Miller Fisher, 417 casos de eventos tromboembólicos
		Moderna	2, 1 millones	14 019/ (43 949)		2 informes de SGB, 2 casos de eventos tromboembólicos
20/07	España(8)	Pfizer-BioNTech	33 455 291	17 387/ (46 001)	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar náuseas, fatiga, artralgia, escalofríos y linfadenopatía.	NHI
		Moderna	4 381 615	4 674/ (14 082)	Pirexia, dolor en la zona de vacunación, cefaleas, artralgia, mialgia, malestar, escalofríos, náuseas, fatiga y astenia.	NHI
		AstraZeneca	8 482 164	10 058/ (31 155)	Pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, malestar, dolor en la zona de vacunación, fatiga, náuseas, mareo y artralgia.	NHI
		Johnson y Johnson	1 461 846	7207/ (1936)	Pirexia, cefalea, mialgia, malestar, fatiga, mareo, náuseas, astenia, escalofríos y dolor en la zona de vacunación.	NHI

AESI: Eventos adversos de especial interés.

ANÁLISIS

1. Monitoreo de ESAVI en EsSalud

El Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, el que está integrado por el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSALUD), los Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CFVTV), servicios de Farmacia y notificadores de cada centro asistencial de EsSalud, viene realizando un monitoreo permanente sobre los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización (ESAVI) que pueden aparecer tras la vacunación contra la COVID-19 iniciada el 09 de febrero del 2021.

El CRI-EsSalud al ser el conductor del Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud es responsable de registrar, previa verificación del sistema ESSI, toda notificación de ESAVI en la base institucional de datos de Farmacovigilancia (BDIFV). Estas notificaciones provienen de los CFVTV y del personal de EsSalud vacunado a través del link disponible en la sección de FV y TV del IETSI y físicamente, mediante el formato de notificación de ESAVI en EsSalud (Anexo N° 01). Resulta necesario mencionar que, un grupo importante de notificaciones de ESAVI provienen de CFVTV y servicios de farmacia que están implementando **Farmacovigilancia Activa** en la institución (52,04%), siguiendo los lineamientos descritos en el protocolo N° 01 de Farmacovigilancia Activa para vacunas contra COVID-19 en EsSalud.

Es esencial tener en cuenta que, un ESAVI es cualquier acontecimiento adverso que ocurre posterior a la vacunación y que no necesariamente fue causado por la vacuna administrada ni con el acto de vacunación. Por lo tanto, lo que presentamos en el presente informe corresponde a la descripción de ESAVI y no a reacciones adversas a la vacuna contra la COVID-19.

2. Descripción global de los ESAVI notificados en EsSalud tras la vacunación desde el 09 de febrero

Tasas de reporte y acontecimientos adversos (AA)

Según el website “Seguimiento Nacional de vacunación contra la COVID-19 en EsSalud”, disponible <https://acortar.link/PvFvtY>, en el periodo 09 de febrero al 31 de agosto del 2021, EsSalud ha administrado un total de 217,154 dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 VeroCell (Sinopharm), siendo 112,915 personas (incluido el personal de la institución) que recibieron la primera dosis y 104,239 la segunda dosis. La mayor parte de la población vacunada fueron mujeres (73,61%) y aquellos pertenecientes al grupo de edad 40 a 65 años.

En relación con la vacuna Comirnaty (Pfizer), en EsSalud se ha vacunado un total de 170,958 dosis, siendo 86,792 como primera dosis y 84,166 como segunda. En relación con la vacuna AstraZeneca, no se dispone de información.

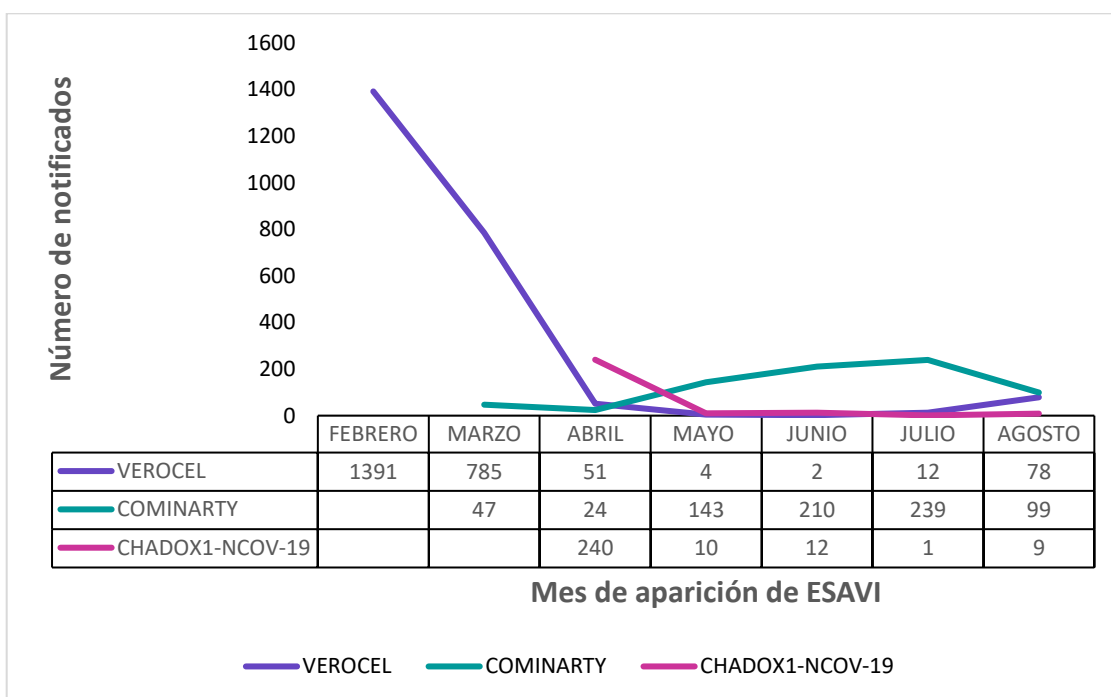
Durante este tiempo, el CRI-EsSalud ha registrado en la BDIFV un total 3357 notificaciones de ESAVI, es decir, 2323 notificaciones para la vacuna VeroCell (Sinopharm), 762 para la vacuna Comirnaty (Pfizer) y 272 para la vacuna CHADOX1-NCOV-19, esto corresponde a una **tasa de reporte por 100 000 dosis administradas de:**

VERO CELL (Sinopharm)	COMIRNATY (Pfizer)	CHADOX1-NCOV-19
1069	445	No se logró definir

Es importante mencionar que, la información de cada caso de ESAVI notificado que llega al CRI-EsSalud se valida y completa mediante la revisión de las historias clínicas por los profesionales clínicos y farmacovigilantes, con la finalidad de disminuir el sesgo de información. Asimismo, en algunos casos, de ser necesario los integrantes del CRI-EsSalud se contactan con los comités notificadores o pacientes afectados con la finalidad de conocer la evolución del ESAVI y completar su desenlace. Esta información evaluada es la que finalmente se registra en la base de datos de ESAVI de EsSalud.

Es importante tener en cuenta que la vacunación empezó con VEROCELL en el mes de febrero. El 08 de marzo se inició con COMIRNATY y el 24 de abril se inmunizó con la vacuna CHADOX1-NCOV-19. La distribución de ESAVI para cada vacuna según la fecha de inicio reportada se detalla en la Figura N° 1.

Figura N° 1. ESAVI mensual según tipo de vacuna



A partir de las 3357 notificaciones de ESAVI, se han identificado **6131 acontecimientos adversos** en total (ver Tabla N° 06), porque cada notificación puede incluir más de un signo y/o síntoma. Así, por ejemplo, un vacunado puede presentar más de un síntoma posterior a la vacunación (mareos y parestesia en la zona de aplicación de la vacuna). Además, al implementarse el protocolo de farmacovigilancia activa se espera que, al hacerse un seguimiento activo con siete controles, un paciente puede tener más de un ESAVI en cada control.

Tabla N° 06 Información de notificaciones de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en países de alta vigilancia sanitaria

Vacuna	Laboratorio	Notificaciones	Acontecimientos adversos (AA)	Proporción (Not/AA)
VEROCELL	Sinopharm	2323 (69,20%)	4451	1:1,9
COMIRNATY	Pfizer	762 (22,70%)	1321	1:1,6
CHADOX1- NCOV-19	Aztra Zeneca	272 (8,10%)	359	1: 1,3
TOTAL		3357	6131	1: 1,83

Edad y género

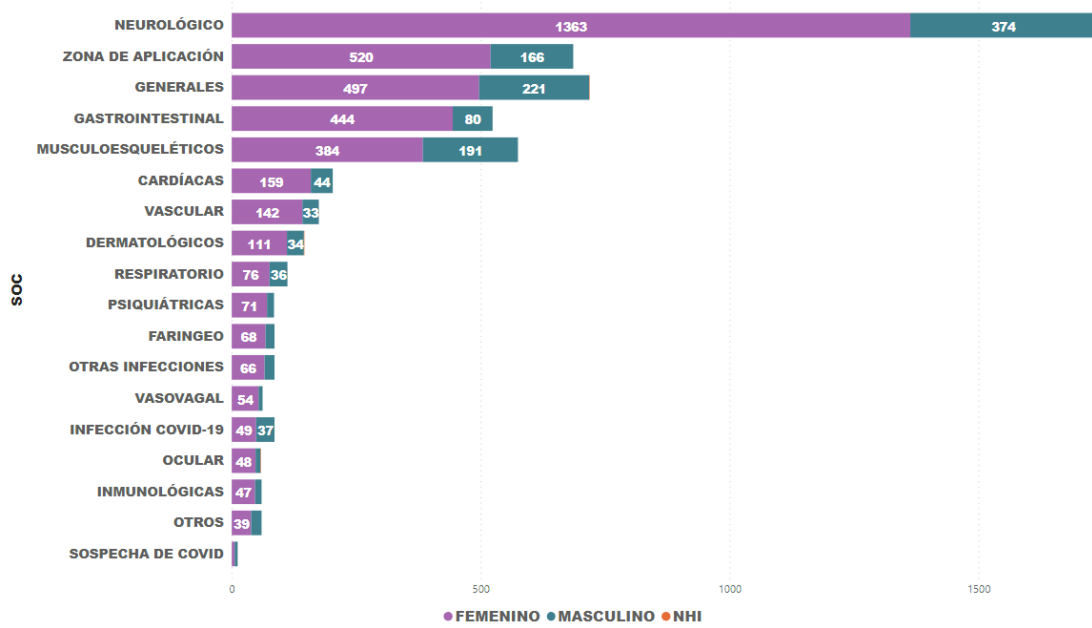
En relación al género, las **mujeres fueron las mayormente afectadas** con al menos un ESAVI (73,61%; n=2471), por ser el grupo más predominante entre las personas vacunadas. Adicionalmente, el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (50,28%), seguidos por los menores de 40 años (33,27%).

Órgano o Sistema afectado (SOC, por sus siglas en inglés)

Tal como se aprecia en la figura N°2, los trastornos neurológicos fueron los mayormente reportados (cefalea, mareos y somnolencia), generales (malestar general, fatiga y fiebre) zona de aplicación (prurito y parestesia), musculoesqueléticos (dolor en extremidad superior y mialgia), gastrointestinales (náuseas y diarreas), siendo aproximadamente tres (03) veces más los ESAVI en mujeres en relación a los hombres.

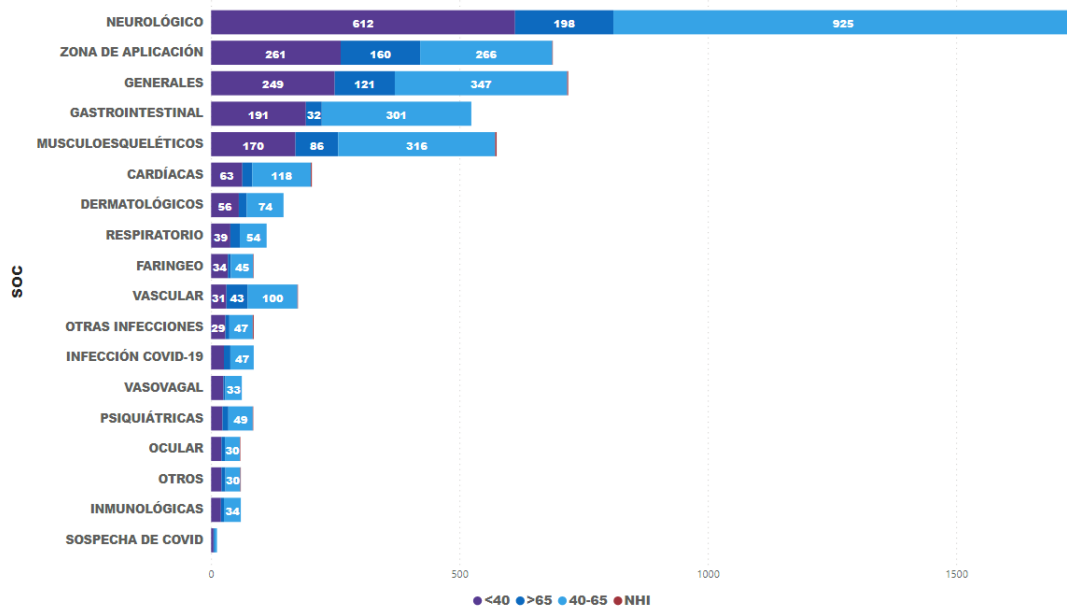
Asimismo, en la figura N°3 se observa una aparente proporción de la notificación de ESAVI entre los grupos de edad 40-65 años y <40.

Figura N° 2. Distribución de ESAVI por SOC según género



NHI = No hay Información

Figura N° 3. Distribución de ESAVI por SOC según edad



NHI = No hay Información

Eventos Adversos De Especial Interés (AESI, por sus siglas en inglés)

La Organización Panamericana de la Salud (PAHO, por sus siglas en inglés) ha identificado en total 24 tipos de AESI a ser considerados durante la inmunización contra la COVID-19. De acuerdo a ello, el CRI-EsSalud ha recibido por encima de 100 notificaciones con posibles AESI, sin embargo, luego de una primera evaluación- siguiendo los criterios establecidos por la PAHO, estas notificaciones fueron derivadas a los especialistas clínicos de la institución, quienes realizaron otra evaluación y consideraron 41 casos de AESI; los cuales están descritos en el “cuarto informe” ; pero, actualmente se agregaron tres casos más, por lo que , a la fecha del presente informe **resultan 44 eventos adversos de especial interés** que corresponden a doce (12) tipos de AESI; así mismo, existen otro grupo de casos posibles de AESI que continúan siendo evaluados por el equipo de especialistas.

Tabla N° 07 AESI y sus desenlaces por tipo de vacuna contra la COVID-19

AESI (N=44)	VEROCELL N=25	COMIRNATY N= 15	CHADOX1 - NCOV19 N= 04
Reacción Anafiláctica N= 05	04 R (04)	01 Muerte	-
SDRA (Prueba molecular positiva y TAC confirmatoria) N=07	02 Muerte	03 Muerte (02)	02 Muerte
Trombosis arterial del miembro superior N=02	-	02 Muerte	-
Trombosis Venosa Profunda N=01	01 RCS (01)		
ACV N=05	-	03 R (01) RCS (01) D (01)	02 RCS (01) Muerte (01)
Anosmia N=10	10 R (10)	-	-
Miocarditis N=01	-	01 RCS (01)	-
Convulsión generalizada N=01	-	01 R (01)	-
Ageusia N=02	02 R (02)	-	-
Síndrome de Guillain-Barré N=02	01 RCS (01)	01 Muerte	-
Encefalitis autoinmune N= 01	01 D (01)	-	-
Parálisis Facial N=02	-	02 R (01) D (01)	-
Neumonía severa por SARS CoV-2 N=05	04 R (01) RCS (03)	01 RCS (01)	-

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio; **ACV:** Accidente Cerebro Vascular; **IRA:** Insuficiencia respiratoria; aguda, **R:** Recuperado; **NR:** No recuperado; **RCS:** Recuperado con secuela; **D:** Desconocido; **AESI:** Evento adverso de especial interés

Como se observa en la tabla N° 07, se reportaron más casos de AESI para la vacuna VEROCELL (56.82%). La anosmia y el síndrome de dificultad respiratorio agudo continúan siendo los tipos de AESI más notificados. Actualmente, se está realizando una evaluación de causalidad de cada caso, por parte de un conjunto de especialistas de la institución, por lo que aún no se puede concluir que las vacunas sean las causantes de estos desenlaces.

Asimismo, con respecto a la **severidad de los AESI**, se ha logrado identificar **29 casos severos**. La mayor cantidad de AESI severo se presentaron en personas mayores de 65 años (n=15), seguidos de aquellos que tenían entre 40 a 65 años (n=10) y los menores de 40 años (n=04). El género mayormente afectado con algún AESI severo fue las mujeres (n=15). Es importante mencionar que, hasta la fecha, la mayoría de AESI severos se presentaron tras la inmunización con las vacunas VEROCELL (n=13), seguido por COMIRNATY (n=12) y CHADOX1 - NCOV19 (n=04). En relación a la aparición de AESI severo según dosis de vacuna, se observó que se reportaron más casos tras la administración de la **primera dosis (n=19)**, con la vacuna VEROCELL (n=08) y COMINARTY (n=07); con respecto a CHADOX1 - NCOV19 todos los AESI severos se presentaron posterior a la primera dosis (n=04).

De acuerdo al desenlace del grupo de AESI severo, **once (12) fallecieron**, seis (06) se recuperaron, nueve (09) se recuperaron con secuela, uno (01) no recuperado y dos (02) tienen un desenlace desconocido hasta la fecha de redacción del presente informe.

Severidad de ESAVI

Con respecto a la severidad, la mayor parte de reportes describen casos leves (66,16%; n=2221), seguidos de los moderados (32,47%; n=1090) de ESAVI. Es relevante mencionar que, los reportes de casos de ESAVI severos están siendo gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la institución, las notificaciones que llegan al CRI-EsSalud son evaluadas con la información de las historias clínicas para definir sus desenlaces.

El tercer informe de ESAVI en EsSalud, elaborado en junio 2021, describía inicialmente un total de 45 casos de ESAVI severo, sin embargo, tras la primera evaluación de los especialistas clínicos de la institución, un caso dejó de cumplir el criterio de severidad, siendo en total 44 casos para el cuarto informe de ESAVI en EsSalud. Sin embargo, en el presente informe, existen un total de **46 casos de ESAVI severo**. De este total, trece (14) fallecieron, siete (07) con COMIRNATY, cuatro (04) con VEROCELL y tres (03) con CHADOX1-NCOV19, siendo **las tasas de reporte por cada 100 000 dosis administradas, 4.09 para COMIRNATY y 1,84 para VEROCELL**. Cabe resaltar que en este grupo se consideran los 29 casos severos de AESI previamente mencionados. A continuación, la tabla N° 08 resume los casos de ESAVI severo y sus desenlaces por tipo de vacuna:

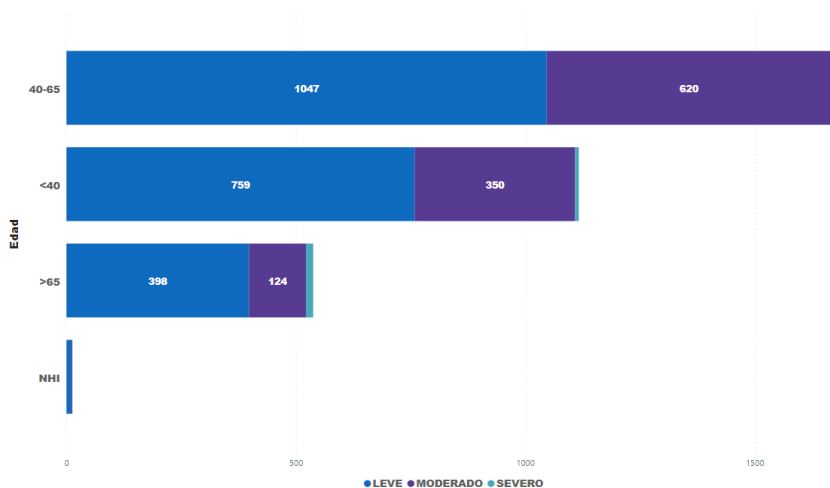
Tabla N° 08 ESAVI severo y sus desenlaces por tipo de vacuna contra la COVID-19

ESAVI severo (N=46)	VEROCELL N=27		COMIRNATY N=14		CHADOX1 - NCOV19 N=05	
	N.º	Desenlace	N.º	Desenlace	N.º	Desenlace
Anafilaxia	04	04 R	01	01 muerte (f)	-	-
Convulsión generalizada	01	01 R	-	-	-	-
Neumonía severa por SARS-COV-2	06	02 R 04 RCS	02	01 R 01 RCS	-	-
Parestesia extremidades inferiores	01	01 RCS	-	-	-	-
Guillain-Barré	01	01 RCS	01	01 muerte (f)	-	-
Bronquiectasia	01	01 RCS	-	-	-	-
Paresia de extremidades	01	01 RCS	-	-	-	-
Reacción de hipersensibilidad	01	01 D	-	-	-	-
Hemiplejía izquierda	01	01 R	-	-	-	-
Tromboflebitis	01	01 R	-	-	-	-
Infección por SARS-CoV-2	03	01 R 01 R 01 muerte (f)	-	-	-	-
SDRA	02	02 muerte (m) (f)	03	03 muerte 02 (m) 01 (f)	02	02 muerte (m) (f)
Síntomas severos de COVID-19	02	01 R 01 muerte (f)	-	-	-	-
ACV	-	-	03	01 R 01 D 01 RCS	02	01 RCS 01 muerte (f)
Trombosis arterial periférica	-	-	02	02 muerte (f) (m)	-	-
Trombosis venosa profunda	01	01 RCS	-	-	-	-
Miocarditis	-	-	01	01 RCS	-	-
Encefalitis Autoinmune	01	01 D	-	-	-	-
Crisis hipertensiva	-	-	-	-	01	01 R
Síndrome migrañoso	-	-	01	01 R	-	-

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio; ACV: Accidente Cerebro Vascular; IRA: Insuficiencia respiratoria; aguda, R: Recuperado; NR: No recuperado; RCS: Recuperado con secuela; D: Desconocido; AESI: Evento adverso de especial interés; (m): masculino; (f): femenino

En relación con la distribución de ESAVI según severidad, en los rangos de edad se observa que la relación entre ESAVI leve y ESAVI moderado es aproximadamente 2.1:1 para las personas menores a 40 años

Figura 4. Distribución de ESAVI según severidad y rango de edad.



3. Descripción desagregada de ESAVI según tipo de vacuna administrada contra la COVID-19

VEROCELL (SINOPHARM)

Como se aprecia en la tabla N° 06, el 69,20% (n=2323) de las notificaciones recibidas por el CRI-EsSalud corresponden a la vacuna inactivada VEROCELL, siendo la tasa de reporte de 1069 por cada 100 000 dosis administrada de esta vacuna.

a) Edad y género

En relación con el género, las mujeres fueron las mayormente afectadas, es decir el 77,57% (n=1802) de las personas vacunadas con VEROCELL, por ser el grupo más predominante entre los vacunados. La tasa de reporte para las mujeres es 829/ 100 000 dosis y para los hombres es 236/ 100 000 dosis. Adicionalmente, el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (50,71%), seguido de los menores de 40 años (45,20%) (Ver Fig. 2). Asimismo, es importante resaltar que el 99,7% de las notificaciones de ESAVI son casos de personal de EsSalud vacunado y que el 50,88% de las notificaciones provienen de la implementación de Farmacovigilancia activa e impulsada por los comités de farmacovigilancia y servicios de farmacia de la institución.

b) Órgano o Sistema afectado (SOC, por sus siglas en inglés)

A partir de las **2323 notificaciones** para VEROCELL, se han identificado **4451 eventos adversos o acontecimientos adversos "AA"** (signos y síntomas) para la vacuna VEROCELL, siendo una razón de 1,9 acontecimientos adversos por cada notificación. Los AA más reportados para VEROCELL fueron cefalea, dolor en la zona de aplicación y mareos (ver Tabla N° 09).

A continuación, se presentan los 10 signos y síntomas más reportados para la vacuna VEROCELL. Es importante mencionar que, se han identificado alrededor de **150 tipos de acontecimientos adversos** para esta vacuna.

Tabla N° 09. Los 10 ESAVI más notificados relacionados a VEROCELL

Signos o síntomas reportados	Cantidad (n=4451)
Cefalea	772
Dolor En La Zona De Aplicación	439
Mareos	307
Somnolencia	249
Náuseas	223
Malestar General	168
Parestesia Extremidad Superior	120
Fatiga	120
Mialgia	93
Diarrea	90
Otros	1870

Es resaltante mencionar que la mayoría de notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la **primera dosis (68,49%; n=1591)**.

Se resalta que algunos de los AA descritos en las notificaciones **no están en la ficha técnica de aprobación de la vacuna** tales como: parestesia, elevación y disminución de la frecuencia cardíaca, infección por SARS-CoV-2, elevación y disminución de la presión arterial, dolor torácico, xerostomía, síndrome gripal, odinofagia, síncope, diaforesis, reacción de hipersensibilidad, disnea, palpitaciones, escalofríos, dorsalgia, visión borrosa, ansiedad, vértigo, tos, astenia, dolor abdominal, disgeusia, ageusia, resfrío, sialorrea, neumonía por SAR-CoV-2, agitación, ardor en zona de aplicación de la vacuna, anosmia, lumbagia, faringitis, urticaria, rinorrea, congestión nasal, cervicalgia, eritema facial, reacción anafiláctica, síndrome de hiperventilación, disfagia, tinnitus , bochornos, edema palpebral, dolor ocular, disestesia en zona de aplicación, otalgia, insomnio, insuficiencia respiratoria aguda, palidez, polidipsia, laringitis, migraña, broncoespasmo, gastroenteritis aguda, afonía, asma, tenesmo, convulsiones, amenorrea, síndrome de guillain barré, herpes genital, escotoma, hepatopatía, hemiplejía izquierda, diplopía, borborigmos, amigdalitis, plaquetopenia, depresión, fotosensibilidad, dengue, petequias en extremidades inferiores, estrés y gonalgia, encefalitis autoinmune.

c) Severidad

La mayoría de las notificaciones de ESAVI post- administración de VEROCELL fueron leves (68,75%; n=1597). Cabe resaltar que, se presentaron 27 casos de ESAVI severo relacionados a esta vacuna los que se describen a detalle en la sección de ESAVI SEVERO del presente informe.

Un ESAVI severo resaltante fue el caso de un paciente varón de 45 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna VEROCELL y a los 14 días posterior a la vacunación es hospitalizado por presentar signos y síntomas de daño neuronal siendo diagnosticado con síndrome de guillain barré, y a pesar de recibir el tratamiento correspondiente, el paciente se recupera con secuelas que persisten hasta la actualidad. El paciente tenía antecedentes clínicos de hipertensión arterial.

Otro ESAVI severo resaltante se presentó en un paciente varón de 53 años a quien se le administró la segunda dosis de la vacuna VEROCELL y a los ocho (08) días posterior a la vacunación es hospitalizado por presentar signos y síntomas alteración vascular, siendo diagnosticado con trombosis venosa profunda, y a pesar de recibir el tratamiento correspondiente, el paciente se recupera con secuelas que persisten hasta la actualidad. El paciente tenía como único antecedente la obesidad.

COMIRNATY (Pfizer)

Se recibieron **762 notificaciones de ESAVI** relacionadas a la inmunización con la vacuna COMIRNATY, siendo la tasa de reporte **445 por cada 100 000 dosis** administradas de esta vacuna.

d) *Género y edad*

Al igual que VEROCELL, las mujeres fueron las más afectadas (n=501), representado aproximadamente el 65,75% de las personas inmunizadas con la vacuna COMIRNATY. La tasa de reporte para las **mujeres es 293/ 100 000 dosis** y para los hombres es **152/ 100 000 dosis**. Adicionalmente, el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (64,57%), seguido de los mayores de 65 años (26,38%). La mayoría de pacientes de 40 a 65 años que presentaron algún ESAVI presenta como antecedente enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

Asimismo, es importante resaltar que el 99,7% de las notificaciones de ESAVI son casos de pacientes y que el 62,59% de las notificaciones provienen de la implementación de Farmacovigilancia activa e impulsada por los comités de farmacovigilancia y servicios de farmacia de la institución. De manera especial se resalta, la farmacovigilancia activa que viene realizando el Centro Nacional de Salud Renal a los pacientes hemodializados que están siendo inmunizados.

e) *Órgano o Sistema afectado (SOC, por sus siglas en inglés)*

A partir de las **762 notificaciones de ESAVI** para COMIRNATY, se han identificado **1321 AA** siendo una razón de **1,8** acontecimientos adversos por cada notificación. Los AA más reportados para COMIRNATY fueron cefalea, dolor en la extremidad superior, mareos y dolor en la zona de aplicación. (ver Tabla N° 10).

Tabla N° 10. Los 10 ESAVI más notificados relacionados a COMIRNATY

Signos o síntomas reportados	Cantidad (n=1321)
Cefalea	169
Dolor extremidad superior	168
Mareos	112
Dolor en la zona de aplicación	96
Malestar general	85
Náuseas	71
Fiebre	45
Escalofríos	45
Elevación de la presión arterial	36
Sensación de alza térmica	34
Otros	460

Al igual que VEROCELL, la mayoría de notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la primera dosis (60,76%; n=463)

Algunas de las notificaciones que **no están en la ficha técnica** aprobada para COMIRNATY son: mareos, eritema cutáneo, prurito faríngeo, odinofagia, palpitaciones, dolor abdominal, acv isquémico, ardor extremidad superior, ardor en zona de aplicación, dolor torácico, taquicardia, cardiomiopatía, vértigo, neumonía por SARS COV-2, rinorrea, calor en zona de aplicación, parestesia, trombosis arterial, sensación de alza térmica, somnolencia, elevación de presión arterial, edema, xerostomía, síndrome confusional agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo, tos, miodesopsia, visión borrosa, dolor ocular, angina de pecho, vesiculación bucal, astenia, elevación de frecuencia cardíaca, dorsalgia, faringitis, rubor facial, hipoacusia, otalgia, artrosis, diaforesis, gastroenteritis, frialdad extremidades superiores, pérdida de conocimiento, lumbalgia, polidipsia, septicemia, tinnitus, parálisis facial, taquipnea, diaforesis, epistaxis, cervicalgia, disquinesias, irritabilidad, trastorno por somatización y arritmia.

f) Severidad

La mayoría de notificaciones de ESAVI para COMIRNATY describían casos leves (51,18%; n=390). Se reportaron catorce (14) casos de ESAVI severo para esta vacuna, los que se explican a detalle en la sección correspondiente.

A continuación, se hará una breve redacción de algunos casos más resaltantes como posibles ESAVI severos:

El primer caso, es en referencia a una paciente mujer de 85 años a quien se le administró la segunda dosis de la vacuna BNT162B2 e inmediatamente hizo una reacción anafiláctica, a pesar de recibir el tratamiento farmacológico correspondiente, falleció. La paciente tenía antecedentes clínicos DM II, hipertensión arterial y Alzheimer.

El segundo caso, paciente mujer de 95 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna BNT162B2, y a los 2 días posterior a la vacunación es hospitalizada por presentar exacerbación o empeoramiento de la infección por SAR-CoV-2, evolucionando al síndrome de distrés respiratorio agudo, y pese a recibir tratamiento farmacológico correspondiente, falleció. La paciente tenía como antecedente clínico DM II, hipertensión arterial y angina de pecho.

El tercer caso, es el de una paciente mujer de 75 años a quien se le administró la segunda dosis de la vacuna BNT 162B2, y a los 13 días posterior a la vacunación es hospitalizada por presentar una trombosis arterial de miembro superior, y pese a recibir tratamiento farmacológico correspondiente, falleció. La paciente tenía como antecedente clínico DM II, hipertensión arterial y angina de pecho.

El cuarto caso, es el de un paciente varón de 73 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna BNT 162B2, y un día después a la vacunación es hospitalizado por presentar un accidente cerebrovascular, y a pesar de recibir el tratamiento correspondiente, el paciente se recupera con secuelas que persisten hasta la actualidad. El paciente tenía antecedente clínico de hipertensión arterial.

Por último, tenemos el caso es el de una paciente mujer de 86 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna BNT 162B2, y ese mismo día después de la vacunación es hospitalizada por presentar un Infarto de miocardio, posteriormente es referida a otro hospital donde le diagnosticaron miocarditis, y a pesar de recibir el tratamiento correspondiente, la paciente se recupera con secuelas. La paciente tenía antecedentes clínicos de obesidad, HTA y aterosclerosis.

CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca)

Se recibieron **272 notificaciones de ESAVI** relacionadas a la inmunización con la vacuna CHADOX1-NCOV-19, la mayoría de estas notificaciones (96,6%) llegaron como parte de las actividades de farmacovigilancia activa que viene realizando el Comité de Farmacovigilancia del Hospital II Pucallpa.

Al igual que VEROCELL y COMIRNATY el **grupo más afectado fueron las mujeres** (62,74%; n=168). Es importante mencionar que, CHADOX1-NCOV-19 fue destinada prioritariamente a la inmunización de **adultos mayores**, por lo tanto, es esperable que el mayor número de notificaciones provenga de este grupo (**96,95%; n=254**). Solo se recibieron dieciocho (18) notificaciones del grupo etéreo de 40-65 años.

Las **272 notificaciones de ESAVI** para CHADOX1-NCOV-19 describen en total a **359 AA**, lo que corresponde a una razón de **1,3 AA** por cada notificación. Los AA más reportados para CHADOX1-NCOV-19 fueron dolor en la zona de aplicación, cefalea, malestar general y elevación de la presión arterial. El 95,06% de los ESAVI reportados (n=250) para CHADOX1-NCOV-19 aparecieron posterior a la administración de la primera dosis. El 85,93% de los ESAVI notificados fueron descritos como leves.

Tabla N° 11. Los 10 ESAVI más notificados relacionados a CHADOX1-NCOV-19

Signos o síntomas reportados	Cantidad (n=359)
Dolor en la zona de aplicación	89
Cefalea	65
Malestar general	27
Elevación de presión arterial	22
Astenia	21
Dolor en extremidad superior	18
Mareos	17
Fiebre	10
Mialgia	9
Somnolencia	9
Otros	72

Dentro de los ESAVI severo, se describen cinco casos, de los cuales cuatro fueron catalogados como AESI. Dentro de ellos, se observa uno recuperado y tres casos con desenlace mortal. El primer caso se trató de una paciente mujer de 74 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna AstraZeneca, y a los 7 días posterior a la vacunación es hospitalizada por presentar exacerbación o empeoramiento de la infección

por SAR-CoV-2, evolucionando al síndrome de distrés respiratorio agudo, y pese a recibir tratamiento farmacológico correspondiente, falleció. La paciente tenía como antecedentes clínicos DM II, hipertensión arterial y obesidad.

El segundo caso se trató de un paciente varón de 80 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna AstraZeneca, y a los 7 días posterior a la vacunación es hospitalizada por presentar exacerbación o empeoramiento de la infección por SAR-CoV-2, evolucionando al síndrome de distrés respiratorio agudo, y pese a recibir tratamiento farmacológico correspondiente, falleció. El paciente tenía como antecedente clínico hipertensión arterial.

Con respecto al tercer caso se trató de una paciente mujer de 83 años a quien se le administró la primera dosis de la vacuna AstraZeneca, y ese mismo día de la vacunación es hospitalizada por presentar alteración del sistema nervioso central y parálisis facial, a su evolución se añade a su cuadro una neumonía severa atípica y pese a recibir tratamiento farmacológico correspondiente, falleció. La paciente tenía como antecedente clínico fibrilación auricular y alteración de la coagulación.

Algunos de los ESAVI que fueron reportados al CRI-EsSalud para la vacuna CHADOX1-NCOV-19 y **no están en la ficha técnica son:** irritación gástrica, crisis hipertensiva, absceso en zona de aplicación, ACV isquémico, astenia, crisis nerviosa, disminución de presión arterial, dolor torácico, elevación de frecuencia cardíaca, elevación de presión arterial, ojo rojo, sensación de alza térmica, síndrome de distrés respiratorio agudo, tos, visión borrosa, ansiedad, hemiplejía, odinofagia, infección por SARS-CoV-2, vértigo, palidez, palpitaciones, neumonía e insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla N° 12. Características de ESAVI según vacuna

Variable	Reporte Global de ESAVI N= 3357 (%)	VEROCELL N= 2323(%)	COMIRNATY N= 762(%)	CHADOX1 - NCOV19 N= 272(%)
ESAVI				
TR por 100 000 dosis	NHI	1069	445	NHI
AA	6131	4451	1321	359
Reporte de ESAVI: AA	1: 1,8	1:1,9	1:1,8	1:1,3
AESI	44	25	15	04
Fecha de inicio de vacunación (2021)	-	09/02	08/03	26/04
Fecha del primer reporte	-	12/02	21/03	26/04
FARMACOVIGILANCIA				
Activa	1747 (52,04)	1182 (50,88)	302(39,63) *	263 (96,6)*
Espontánea	1415 (42,15)	1119 (48,17)	289 (37,93)	07 (2,66)
Impulsada	195 (5,81)	22 (0,95)	171 (22,44)	02 (0,76)
DOSIS				
Primera	2308 (68,75)	1591 (68,49)	463 (60,76)	254 (95,06)
Segunda	853 (26,90)	602 (26,82)	239 (36,05)	17 (4,56)
NHI	115 (3,63)	112 (4,99)	02 (0,30)	01 (0,38)
GÉNERO				
Femenino	2471 (73,61)	1802 (77,57)	501 (65,75)	168 (62,74)
Masculino	878 (26,15)	514 (22,13)	260 (34,12)	104 (37,26)
NHI	08 (0,24)	07 (0,30)	01 (0,13)	0
EDAD				
<40	1117 (32,27)	1050 (45,20)	67 (8,79)	0
40-65	1688 (50,28)	1178 (50,71)	492 (64,57)	18 (3,42)
>65	539 (16,06)	84 (3,62)	201 (26,38)	254 (96,58)
NHI	13 (0,41)	11 (0,47)	02 (0,26)	0
SEVERIDAD				
Leve	2221 (66,16)	1597 (68,75)	390 (51,18)	234 (85,93)
Moderado	1090 (32,47)	699 (30,09)	358 (46,98)	33 (12,17)
Severo	46 (1,37)	27 (1,16)	14 (1,84)	05 (1,90)
DESENLACE				
Recuperado	2968 (88,41)	1982 (85,32)	718 (94,23)	268 (98,48)
No recuperado	03 (0,09)	01 (0,04)	0	0
Recuperado con secuela	60 (1,79)	44 (1,89)	13 (1,71)	01 (0,38)
Muerte	14 (0,36)	04 (0,17)	07 (0,92)	03 (1,14)
Desconocido	314 (9,35)	292 (12,57)	24 (3,15)	0

TR: Tasa de reporte; AA: Acontecimiento adverso (signo/síntoma); AESI: Evento adverso de especial interés; NHI: No hay información

CONCLUSIONES

- Hasta el 31 de agosto del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 3357 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 69,20% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech)), 22,70% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y 8,10% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca). Se identificaron 6131 acontecimientos adversos (signos/síntomas), los que no representan alguna causa de preocupación en el contexto de la vacunación contra la COVID-19.
- La tasa de reporte de ESAVI para la vacuna VEROCELL fue 1069 por 100 000 dosis administradas y para la vacuna COMIRNATY fue 445 por 100 000 dosis administradas. La mayor parte de las notificaciones se dieron tras la administración de la primera dosis (68,75%). Hay que tener en cuenta que la vacunación con VEROCELL empezó un mes antes en comparación a la vacuna COMIRNATY y que, además, los Comités de Farmacovigilancia y servicios de Farmacia implementaron farmacovigilancia activa e impulsada, lo que explicaría la diferencia en la tasa de reporte.
- Los ESAVI más frecuentemente reportados fueron los trastornos neurológicos (cefalea, mareos y somnolencia), generales (malestar general, fatiga y fiebre) zona de aplicación (prurito y parestesia), musculoesqueléticos (dolor en extremidad superior y mialgia), gastrointestinales (náuseas y diarreas). Las mujeres y las personas vacunadas de 40 a 65 años fueron los grupos mayormente afectados con algún ESAVI para VEROCELL, Para el caso de CHADOX1-NCOV-19 fueron los adultos mayores (<60 años).
- Se han encontrado 44 posibles casos de eventos adversos de especial interés (AESI) los cuales han sido evaluados siguiendo la definición de la OMS, así como por una evaluación preliminar por parte de los especialistas clínicos de la institución, presentándose mayormente con la vacuna VEROCELL. Se resaltan algunos casos de interés como el síndrome de guillain barré, anafilaxia, SDRA, ACV, entre otros.
- Si bien los casos de ESAVI severo son gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la institución, el CRI-EsSalud ha recibido 46 casos de ESAVI severos, siendo los más frecuentes las reacciones anafilácticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, hasta el momento se han observado tres casos de ESAVI particulares, el primero es un caso de síndrome de Guillain Barré relacionado a la vacunación por VERO CELL, el segundo y tercer caso están relacionados un caso de trombosis arterial y trombosis venosa asociado a la vacunación por COMIRNATY, terminando uno con secuelas y el otro en muerte.
- Del total de ESAVI severos, se identificaron catorce casos que tuvieron como desenlace la muerte, siendo las tasas de reporte por cada 100 000 dosis administradas, 3.51 para COMIRNATY y 1.84 para VEROCELL.
- Se ha realizado una evaluación de ESAVI para cada una de las tres vacunas, encontrándose que: en los tres casos la mayor parte de las notificaciones provienen de la farmacovigilancia activa, las mujeres son las más afectadas, la mayoría de los ESAVI ocurren posterior a la primera dosis, los ESAVI más

frecuentes son de tipo leve y que la mayoría de personas con ESAVI se recuperan prontamente.

- Se ha recibido más de 27 tipos de ESAVI para cada una de las vacunas, las que no están descritas en sus correspondientes fichas técnicas. Es responsabilidad de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios evaluar su inclusión en las fichas técnicas correspondientes.

TENER EN CUENTA LO SIGUIENTE:

- Las notificaciones corresponden a ESAVI y no deben ser consideradas como reacción adversa a medicamentos (RAM) debido a que el presente informe no incluye la evaluación de causalidad correspondiente, a excepción de algunos AESI.
- Se destaca que, todo reporte ha sido evaluado con la información del ESSI (historia clínica electrónica) con la finalidad de verificar, completar la información reportada y disminuir el sesgo de información.
- Es entendible que la mayor cantidad de reportes corresponden a la vacuna VEROCELL porque la vacunación con esta vacuna empezó el 09/02 del presente año a diferencia de COMIRNATY y CHADOX1-NCOV-19 que comenzaron el 08/03 y 26/04, respectivamente.
- Los reportes de ESAVI para la vacuna VEROCELL provienen principalmente de centros asistenciales que están implementando farmacovigilancia activa al personal de EsSalud. Las notificaciones de ESAVI para las vacunas COMIRNATY (Pfizer-Biontech) y CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca) provienen de profesionales de salud y de pacientes.

RECOMENDACIONES

- Implementar la estrategia de Farmacovigilancia impulsada en la población que están siendo vacunados contra la COVID-19. Es importante identificar y notificar cualquier ESAVI para cuantificar el riesgo, sin embargo, se resalta la importancia de identificar y comunicar prioritariamente los AESI propuestos por la OMS.
- Sensibilizar a los profesionales de la salud de la institución en la importancia de notificar ESAVI en el contexto del COVID-19, considerando que los ESAVI leves y moderados deben ser reportados usando el formato virtual disponible en la sección de FV y TV del IETSI o en el formato físico de notificación aprobado por la institución.
- La Autoridad Nacional de Salud, a través de la DIGEMID, debe evaluar la inclusión de los nuevos ESAVIS reportados para cada vacuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Salud. Covid-19 México. Comunicado Técnico Diario. [Internet]. México; 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/637638/CP_Salud_CTD_coronavirus_COVID-19__15may21.pdf
2. Instituto de Salud Pública. Cuarto Informe Estadístico : ESAVI serios asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2 en Chile [Internet]. Chile; 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/05/20210506-Cuarto-Informe-Estad%C3%ADstico-ESAVI-vacuna-SARS-CoV2-VF-.pdf>
3. Ministerio de Salud de la Nación en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa). Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 11 ° Informe de Vigilancia de seguridad de vacunas. [Internet]. Argentina; 2021. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>
4. Ministerio de Salud de Costa Rica. Costa Rica; 2021. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/746-noticias-2021/2105-dolor-de-cabeza-coincide-como-el-efecto-secundario-mas-frecuente-luego-de-vacunacion-contra-covid-19-de-pfizer-y-astrazeneca>
5. Government of Canada. COVID-19 vaccine safety: Weekly report on adverse effects following immunization - Canada.ca [Internet]; 2021. Disponible en: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/#a3>
6. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Seguridad de las vacunas contra el COVID-19 [Internet]. USA; 2021. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>
7. MHRA - Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#yellow-card-reports>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 09/02/2021. España; 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/6o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>