

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

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

INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°06-2021

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

PERIODO: 12/02 al 30/09

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

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

setiembre, 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance
Presidente Ejecutivo, EsSalud

Eloy Durán Cervantes
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 Solís Yucra, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Violeta Saromo, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Raquel Delgado Escalante, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Jack Urruchi Huertas, 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. “Sexto 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° 06-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 30 de setiembre del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 3562 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 69,43% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech), 22,91% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y el 7,66% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Astra Zeneca). Se identificaron 6521 acontecimientos adversos (signos/síntomas), los que no representan alguna causa de preocupación en el contexto de la vacunación contra la COVID-19.
- La mayor parte de las notificaciones se dieron tras la administración de la primera dosis (68,53%). 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 los reportes.
- Los ESAVI más frecuentemente reportados fueron los trastornos neurológicos (cefalea, mareos y somnolencia), gastrointestinales (náuseas, diarreas y vómitos), generales (malestar general, fiebre y fatiga), zona de aplicación (dolor y prurito), musculoesqueléticos (dolor en extremidad superior, mialgia y artralgia). Las mujeres y las personas vacunadas de 40 a 65 años fueron los grupos mayormente afectados con algún ESAVI.
- Actualmente, se ha confirmado dos (02) eventos adversos de especial interés (AESI) que estaban incluidos dentro de los 44 posibles AESI según el quinto informe, de los cuales inicialmente se tomó el grupo que estaba relacionado a la vacuna VEROCELL entre el periodo de febrero a junio, siendo estos evaluados por los especialistas clínicos de la institución, utilizando la evaluación de causalidad recomendado por la OMS, sin embargo, aún existen 13 posibles eventos adversos de especial interés (AESI) que cumplen la definición de caso para (AESI) según "Brighton Collaboration" y "ACCESS", pero que están siendo nuevamente evaluados según los criterios de causalidad para AESI. Los dos casos de AESI confirmados están relacionados a la vacuna VEROCELL, ambos son de tipo anafilaxia. En referencia a los posibles AESI, se resaltan algunos casos de SDRA, ACV, trombosis arterial, IMA, entre otros.
- Si bien los casos de ESAVI graves son gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la institución, el CRI-EsSalud ha recibido 54 casos de ESAVI graves, siendo los más frecuentes el síndrome de dificultad respiratoria aguda, reacciones anafilácticas y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado una relación directa entre la severidad de estos ESAVI y las vacunas, sólo se observa la posible relación posterior a la inmunización. Del total de ESAVI severos, se identificaron dieciséis (16) casos que tuvieron como desenlace la muerte.
- Como parte de las actividades de farmacovigilancia, se realizó el seguimiento retrospectivo de las historias clínicas electrónicas de la base de la plataforma ESSI en pacientes vacunados contra la COVID-19, entre el período febrero – julio 2021, y se realizó un filtro basado en el término diagnóstico "embolia y trombosis" y sus similares con la finalidad de poder detectar posibles ESAVIs, donde se encontraron 71 casos, y sólo 14 casos de trombosis se presentaron posterior a la vacunación, dos (02) con la vacuna VEROCELL, dos (02) con la vacuna COMIRNATY y diez (10) no se encontró información; seis (06) se presentaron después de la primera dosis y ocho (08) después de la segunda dosis; sin embargo, estos serán analizados según la definición de caso por el método "Brighton collaboration y ACCESS", así como posteriormente analizado

por la evaluación de causalidad recomendado por la OMS para definir su asociación con la vacuna.

- 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 han recibido más de cuarenta y ocho (48) 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.

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.
2. 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.

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 (Tabla N° 01).

Tabla N° 01: Características de las candidatas a VACUNAS contra COVID-19

Vacuna	Tipo de vacuna	Fase	Total de participantes	Promedio de edad de participantes	Tiempo de seguimiento realizado (mediana; IQR)
Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	mRNA	Fase 3	15,921	52 años (43% mayores de 55 años)	2 meses
Oxford-AstraZeneca	Adenovirus	Fase 3	23,848	18 a 55 años	1era dosis (3,4 meses; 1,3 – 4,8) 2da dosis (2 meses; 1,3-2,3)
Moderna	mRNA	Fase 3	30,000	Mayores de 18 años	--
Sputnik V	Vector viral no replicante	Fase 3	219777	18 a 60 años	180 días después de la primera dosis de la vacuna

En el Perú, hasta el 05 de abril del presente año se han autorizado y adquirido dos (02) vacunas contra SARS-CoV-2, las que se presentan a detalle:

Tabla N° 02: 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	Pfizer Manufacturing	29/01/2021	ER2659 (Titular),	(ALC-0315)	IM	Dos (02).

ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)	Belgium NV- Bélgica	Registro Sanitario Condicional	EP9605 (Covax Facility), ER7449 (Titular) ET9096 (Titular) ET3045 (Titular) EX2405 (Titular) EX6564 (Titular) FD0927 (Titular)	(ALC-0159) (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])	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 ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)	Pharmacia & Upjhon Company LLC - EEUU	28/04/2021 Registro Sanitario Condicional	EW0195 (Titular) EW0206 (Titular) FA8721 (Titular) FA7478 (Titular) EW0216 (Titular) EY0575 (Titular) ● EY0586 (Titular), ● FA9095, (Titular) ● FA9096, (Titular) ● EY0580, (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

			<ul style="list-style-type: none"> • FE3591, (Titular) • FF5106, (Titular) • FD7207, (Titular) • FD7209 (Titular) 			
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	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis

				<p>Cloruro de magnesio hexahidrato</p> <p>Cloruro de sodio</p> <p>Sacarosa</p>		
<p>COVID-19 Vaccine Janssen, suspensión inyectable</p>	<p>Grand River Aseptic Manufacturing, Inc – EE UU</p>	<p>06/07/2021</p> <p>Registro Sanitario Condicional</p>	<p>NHI</p>	<p>2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HBCD)</p> <p>Ácido cítrico monohidrato</p> <p>Etanol</p> <p>Ácido clorhídrico</p> <p>Polisorbato 80</p> <p>Cloruro de sodio</p> <p>Hidróxido de sodio</p> <p>Citrato de sodio dihidrato</p> <p>Agua para preparaciones inyectables</p>	<p>IM</p>	<p>Se administra en una dosis única</p>
<p>COVID-19 Vaccine Janssen, suspensión inyectable</p>	<p>Catalent Indiana LLC – EE UU</p>	<p>06/07/2021</p> <p>Registro Sanitario Condicional</p>	<p>NHI</p>	<p>2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HBCD)</p> <p>Ácido cítrico monohidrato</p> <p>Etanol</p> <p>Ácido clorhídrico</p> <p>Polisorbato 80</p> <p>Cloruro de sodio</p> <p>Hidróxido de sodio</p> <p>Citrato de sodio dihidrato</p> <p>Agua para preparaciones inyectables</p>	<p>IM</p>	<p>Se administra en una dosis única</p>
<p>COVID-19 Vaccine Janssen, suspensión inyectable</p>	<p>Aspen SVP - Sudáfrica</p>	<p>06/07/2021</p> <p>Registro Sanitario Condicional</p>	<p>NHI</p>	<p>2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HBCD)</p> <p>Ácido cítrico monohidrato</p>	<p>IM</p>	<p>Se administra en una dosis única</p>

				Etanol Ácido clorhídrico Polisorbato 80 Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Citrato de sodio dihidrato Agua para preparaciones inyectables		
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 202107B1919 202107B1920 202107B1921 202107B1922 202107B1816 202107B1818 202107B1815 202107B1817	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	202107B2022 202107B2038 202107B2023 202107B2021 B2021082218 B2021082217 B2021082212 B2021082372 B2021082364 B2021082374 B2021082213 B2021082337 B2021082363 B2021082387 B2021082362 B2021082346 B2021082360 B2021082386 B2021082344 B2021082361 B2021082387 B2021082365	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	CP Pharmaceutical	04/08/2021	NHI	L-Histidina	IM	Dos (02).

(ChAdOx1-S [recombinant])	s Manufacturing – Reino Unido	Autorización excepcional		L-Histidina clorhidrato monohidrato Polisorbato 80 Etanol Edetato disódico dihidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa		La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	Laboratorios Liomont S.A. DE C.V. – México	07/09/2021 Registro Sanitario Condicional	77904	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 (ChAdOx1-S [recombinant])	Amylin Ohio, LLC. – EEUU	01/09/2021 Autorización excepcional	NH0240	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 (ChAdOx1-S)	Amylin Ohio, LLC. – EEUU	10/09/2021 Autorización excepcional	NH0240 (Covax Facility)	L-Histidina	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra

[recombinant])				L-Histidina clorhidrato monohidrato Polisorbato 80 Etanol Edetato disódico dihidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa		entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	SK Bioscience Co. Ltd - Corea del Sur	08/09/2021 Autorización excepcional	CTMAV590 (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
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	Universal Farma, S.L. Chemo-España	08/09/2021 Autorización excepcional	210305 (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

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 con 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.**

Sin embargo, también se han presentado casos de **ESAVI serio**, pero en muy baja frecuencia, siendo uno de los problemas de seguridad las reacciones de tipo B, específicamente las reacciones anafilácticas, según lo que se evidencia en Tabla N° 03.

Tabla N° 03: Características de los ESAVI posiblemente asociado a otras vacunas COVID-19 en algunos países del mundo

País	Vacuna	Dosis Total administrada	ESAVI total (por 1 000 000)	ESAVI serio (por 1 000 000)	Anafilaxia (por 1 000 000)	Hosp.
EEUU Al 10/01/21	Moderna	4 041 396	313	2,5	ND	ND
ARGENTINA Al 04/01/21	Spuntnik V	40 000	755,9	27,2	ND	ND
EEUU 14/12 al 23/12 del 2020	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	1 893 360	2320	92	11.1	3 pacientes en UCI y 1 en emergencia
ESPAÑA 27/12/21 al 12/01/21	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	494 799	755,9	Solo presenta data de anafilaxia	8	No describe
MEXICO Al 04/01/21	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	43 690	2517	160	No describe	Un caso de encefalomiелitis media post-administración
CANADA Al 09/01/21	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	338 423	70,9	29,5	No describe	No describe
CHILE	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	8 648	19773	693,8	No describe	Seis ESAVI serios (no hay mayor información)

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 30 de setiembre del 2021. (Tabla N° 04).

¹ ESAVI: Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización

**Tabla N° 04 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en Latinoamérica
(actualizado hasta 30/09/2021)**

Fecha de informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	A E S I
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
01/08	Argentina(3)	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 Trombocitopénico - Trombóticos
		Astrazeneca/ Covishield	11 145 461	2 999	Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, reacción local, alergia, síndrome gastrointestinal, adenopatías. Anafilaxia, náuseas, cefalea.	
		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,	NHI

					adenopatía, prurito, edema, tos, disnea y vómitos.	
		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

AESI: Eventos adversos de especial interés.

Tabla N° 05 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en países de alta vigilancia sanitaria (actualizado al 30/09/2021)

Fecha de informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI
24/09	Canadá(5)	Pfizer-BioNTech	54 773 928	16 090/ (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.	Miocarditis, pericarditis y la parálisis de Bell.
		Moderna				
		Covishield				
		AstraZeneca				
		Johnson y Johnson				
27/09	Estados Unidos (6)	Pfizer-BioNTech	390 millones	NHI	NHI	892 informes de casos de Miocarditis y pericarditis
		Moderna		NHI	NHI	
		Johnson y Johnson		NHI	Síndrome de trombosis con trombocitopenia.	47 notificaciones de Trombosis – trombocitopenia, 210 informes de Síndrome de Guillain Barré (SGB)
22/09	Reino Unido(7)	Pfizer-BioNTech	41, 8 millones	117 297/ (330 983)	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. 18 casos de eventos tromboembólicos
		AstraZeneca	48, 8 millones	233 242/ (828, 941)		326 informes de SGB, 25 informes de Miller Fisher, 419 casos de eventos tromboembólicos
		Moderna	2, 6 millones	16 361/ (54 344)		3 informes de SGB, 2 casos de eventos tromboembólicos
16/09	España(8)	Pfizer-BioNTech	46 974 167	23 301/60 463	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar, fatiga, náuseas, escalofríos, linfadenopatía y artralgia.	NHI
		Moderna	8 189 117	6 332/ (18 663)	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de administración, malestar, escalofríos, fatiga, náuseas, artralgia, linfadenopatía.	NHI
		AstraZeneca	9 733 671	10 949/ (33 457)	Pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, malestar, dolor en la zona de vacunación, fatiga, náuseas, mareo y artralgia.	NHI
		Johnson y Johnson	1 938 923	1 106/ (3 083)	Pirexia, cefalea, mialgia, malestar, fatiga, mareo, náuseas, astenia, escalofríos y dolor en la zona de vacunación.	NHI

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 (52,33%), 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)

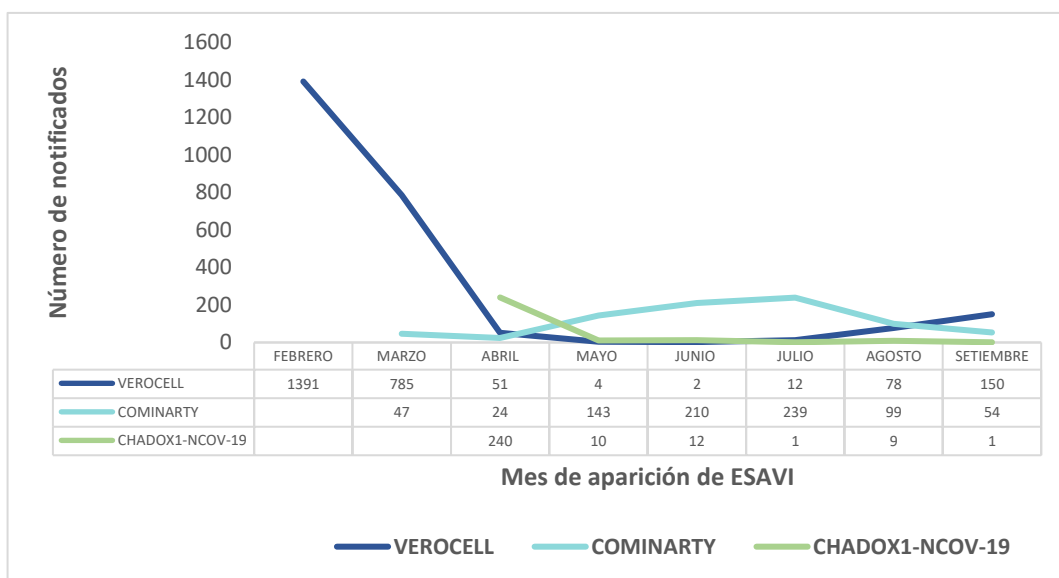
Según el website “Seguimiento Nacional de vacunación contra la COVID-19 en EsSalud”, disponible en <https://acortar.link/PvFvtY> , para el mes de setiembre no se pudieron estimar las tasas ya que no se dispone con la información necesaria. Por otro lado, la mayor parte de la población vacunada fueron mujeres (73,27%) y aquellos pertenecientes al grupo de edad 40 a 65 años.

Durante este tiempo, el CRI-EsSalud ha registrado en la BDIFV un total 3562 notificaciones de ESAVI, es decir, 2473 notificaciones para la vacuna VeroCell (Sinopharm), 816 para la vacuna Comirnaty (Pfizer) y 273 para la vacuna CHADOX1-NCOV-19.

Es importante resaltar 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 3562 notificaciones de ESAVI, se han identificado **6521 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	2473 (69,43%)	4738	1:1,9
COMIRNATY	Pfizer	816 (22,91%)	1423	1:1,7
CHADOX1-NCOV-19	Astra Zeneca	273 (7,66%)	360	1: 1,3
TOTAL		3562	6521	1: 1,83

Edad y género

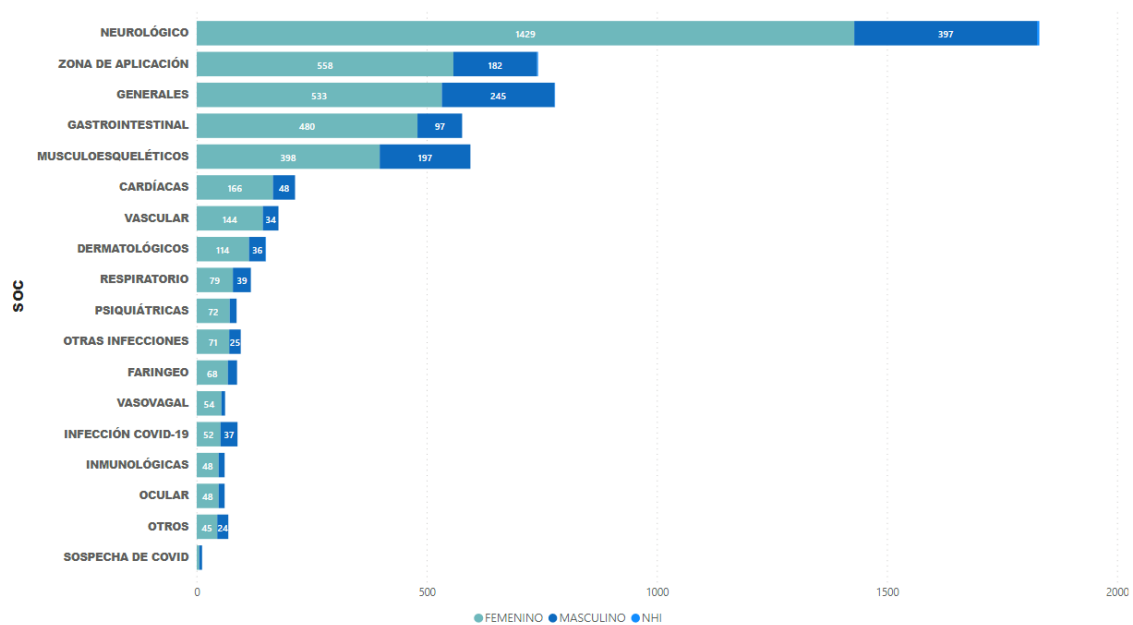
En relación con el género, las **mujeres fueron las mayormente afectadas** con al menos un ESAVI (73,27%; n=2610), por ser el grupo más predominante entre las personas vacunadas. Adicionalmente, el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (48,82%), seguidos por los menores de 40 años (35,49%).

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), gastrointestinales (náuseas, diarreas y vómitos), generales (malestar general, fiebre y fatiga), zona de vacunación (dolor y prurito), musculoesqueléticos (dolor en extremidad superior, mialgia y artralgia), siendo aproximadamente tres (03) veces más los ESAVI en mujeres en relación a los hombres.

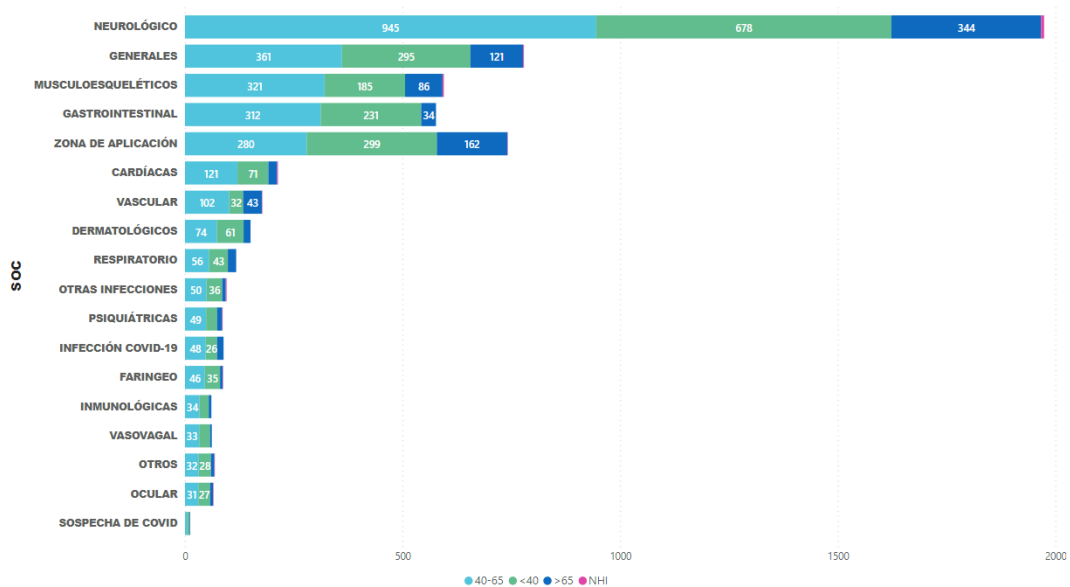
Asimismo, en la figura N°3 se observa una aparente proporción de la notificación de ESAVI entre los grupos de edad 40-65 años y <40.

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, actualmente, se ha **confirmado dos (02) eventos adversos de especial interés** que estaban incluidos dentro de los 44 posibles AESI según el quinto informe, de los cuales inicialmente se tomó el grupo que estaba relacionado a la vacuna VEROCELL entre el periodo de febrero a junio, siendo estos evaluados por los especialistas clínicos de la institución, utilizando la evaluación de causalidad recomendado por la OMS, sin embargo, aún existen 13 posibles eventos adversos de especial interés (AESI) que cumplen la definición de caso para AESI según “Brighton Collaboration” y “ACCESS”, pero que están siendo nuevamente analizados.

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

AESI (N=15)	VEROCELL N=04	COMIRNATY N= 09	CHADOX1 - NCOV19 N= 02
AESI CONFIRMADO*			
Reacción Anafiláctica N= 02	02 R (02)	-	-
POSIBLES AESI			
SDRA (Prueba molecular positiva y TAC confirmatoria) N=03	-	03 Muerte (03)	-
Trombosis arterial del miembro superior N=01	-	01 Muerte	-
Trombosis Venosa Profunda N=01	01 RCS (01)		
ACV N=04	-	02 R (01) RCS (01)	02 RCS (01) Muerte (01)
Anosmia N=01	01 R (01)	-	-
IMA N=01	-	01 RCS (01)	-
Convulsión generalizada N=01	-	01 R (01)	-
Síndrome de Guillain-Barré N=01	-	01 Muerte	-

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; * Evaluación de la causalidad de un evento adverso después de la vacunación (AEFI): manual del usuario para la clasificación revisada de la OMS, 2a ed., Actualización de 2019.

Como se observa en la tabla N° 07, actualmente se reportaron más casos de AESI para la vacuna COMINARTY (60%). El ACV y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son los tipos de AESI más notificados. Actualmente, se está realizando una segunda evaluación de cada posible caso, según la evaluación de causalidad brindada por la OMS, por lo que aún no se puede concluir que las vacunas sean causantes de estos desenlaces.

Asimismo, con respecto a la **severidad de los AESI**, se ha logrado identificar **13 casos severos**. La mayor cantidad de AESI severo se presentaron en personas mayores de 65 años (n=09), seguidos de aquellos que tenían entre 40 a 65 años (n=03) y los menores de 40 años (n=01). El género mayormente afectado con algún AESI severo fueron las mujeres (n=08). Es importante mencionar que, actualmente, la mayoría de AESI severos se presentaron tras la inmunización con las vacunas COMINARTY (n=08), seguido por VEROCELL (n=03) y CHADOX1 - NCOV19 (n=02). 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=09), con la vacuna COMINARTY (n=06) y VEROCELL (n=01); con respecto a CHADOX1 - NCOV19 todos los AESI severos se presentaron posterior a la primera dosis (n=02).

De acuerdo al desenlace del grupo de AESI severo, **seis (06) fallecieron**, tres (03) se recuperaron y cuatro (04) se recuperaron con secuela, hasta la fecha de redacción del presente informe.

Severidad de ESAVI

Con respecto a la severidad, la mayor parte de reportes describen casos leves (64,40%; n=2294), seguidos de los moderados (34,08%; n=1214) 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 cuarto informe de ESAVI en EsSalud, presentó 46 casos de ESAVI severo, por medio del seguimiento, en el presente informe, existen un total de 54 casos de ESAVI severo. De este total, dieciséis (16) fallecieron, siete (07) con COMIRNATY, seis (06) con VEROCELL y tres (03) con (CHADOX1-NCOV19). Sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado una asociación o relación directa entre la severidad de estos ESAVI y las vacunas, sólo se observa la posible relación posterior a la inmunización.

Cabe resaltar que en este grupo se consideran los 13 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:

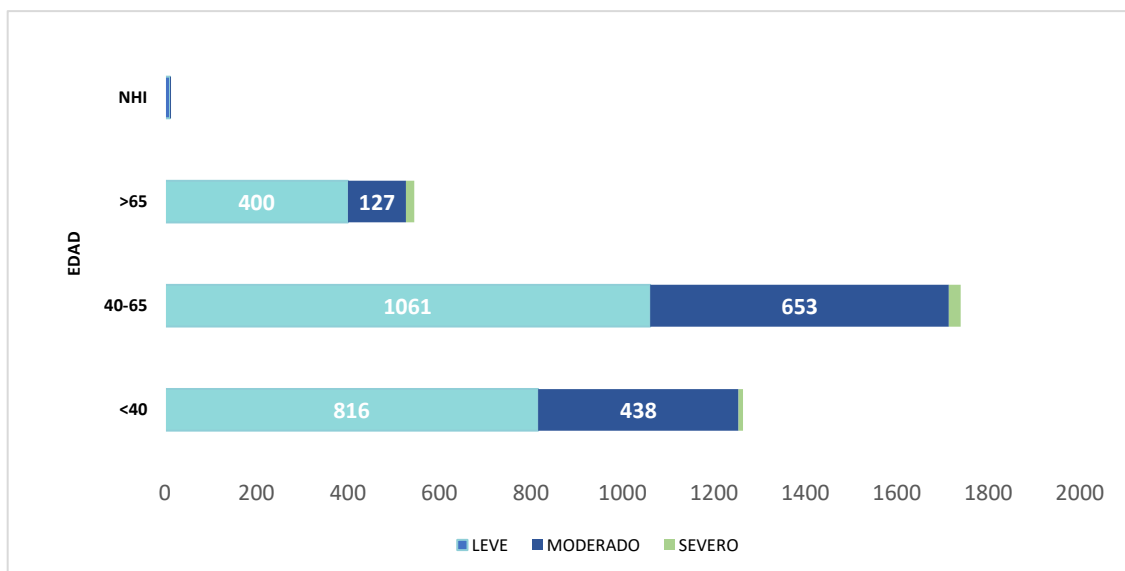
Tabla N° 08 ESAVI severo y sus desenlaces por tipo de vacuna contra la COVID-19

ESAVI severo (N=54)	VEROCELL N=30		COMIRNATY N=19		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	01	01 R	-	-
Neumonía severa por SARS-COV-2	06	02 R 04 RCS	01	01 RCS	-	-
Parestesia extremidades inferiores	01	01 RCS	-	-	-	-
Guillain-Barré	01	01 RCS	01	01 muerte (m)	-	-
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	05	01 R 01 R	01	01 R	-	-
SDRA	02	02 muerte (m) (f)	03	03 muerte (m) (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	-	-	02	02 muerte (f) (m)	-	-
Trombosis venosa profunda	01	01 RCS	-	-	-	-
IMA	-	-	01	01 RCS	-	-
Encefalitis Autoinmune	01	01 D	-	-	-	-
Crisis hipertensiva	-	-	-	-	01	01 R
Síndrome migrañoso	-	-	01	01 R	-	-
Afasia	-	-	01	01 R	-	-
Disquinesia extremidades inferiores	-	-	01	01 D	-	-
Parálisis facial	01	01 RCS	-	-	-	-
Trombocitopenia	-	-	01	01 R	-	-
Óbito fetal	-	-	01	01 muerte (f)	-	-

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 1.9:1 para las personas menores a 40 años

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



FARMACOVIGILANCIA PARA LA DETECCIÓN DE POSIBLES ESAVIS

Como parte de las actividades de farmacovigilancia, se realizó el seguimiento retrospectivo de las historias clínicas electrónicas en pacientes vacunados contra la COVID-19, con la finalidad de poder detectar posibles ESAVIs. Para ello, se usó la información secundaria proveniente de los registros informáticos de la base de la plataforma ESSI, es decir de la atención en servicios de Hospitalización, Consultorio externo y Emergencia, en los hospitales nacionales.

Se seleccionaron a los pacientes con los siguientes términos diagnóstico de “embolia y trombosis de vena, embolia y trombosis de arteria, infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales, infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales, trombosis piógena del sistema venoso intracraneal; entre el período febrero – julio 2021”

Se encontraron 71 casos según el término diagnóstico seleccionado, de los cuales se realizó una búsqueda preliminar, en relación a la fecha de debut de la enfermedad y la fecha de vacunación del paciente contra la COVID-19, sin embargo, aún no se ha realizado la definición de caso para AESI, ni la evaluación de causalidad asociado a la vacuna, por lo que, transitoriamente solo se obtuvieron datos de una posible asociación entre el término diagnóstico y la inmunización.

De los 71 casos, sólo 14 casos de trombosis se presentaron posterior a la vacunación, dos (02) con la vacuna VEROCELL, dos (02) con la vacuna COMIRNATY y diez (10) no se encontró información; seis (06) se presentaron después de la primera dosis y ocho (08) después de la segunda dosis; sin embargo, estos serán analizados según la definición de caso por el método “Brighton collaboration y ACCESS”, así como posteriormente analizado por la evaluación de causalidad recomendado por la OMS para definir su asociación con la vacuna.

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 69,43% (n=2473) de las notificaciones recibidas por el CRI-EsSalud corresponden a la vacuna inactivada VEROCELL.

a) Edad y género

En relación con el género, las mujeres fueron las mayormente afectadas, es decir el 71,07% (n=1906) de las personas vacunadas con VEROCELL, por ser el grupo más predominante entre los vacunados. 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 (48,56%), seguido de los menores de 40 años (47,51%) (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 **2473 notificaciones** para VEROCELL, se han identificado **4738 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 dolor en la zona de vacunación, cefalea 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 **250 tipos de acontecimientos adversos** para esta vacuna.

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

Signos o síntomas reportados	Cantidad (n=4738)
Cefalea	812
Dolor en zona de vacunación	469
Mareos	343
Náuseas	254
Somnolencia	252
Malestar General	182
Fatiga	127
Parestesia Extremidad Superior	126
Diarrea	96
Mialgia	95
Otros	1982

Es resaltante mencionar que la mayoría de notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la **primera dosis (68,22%; n=1687)**.

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 cardiaca, 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, tinitus , 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 (66,88%; n=1654). Cabe resaltar que, se presentaron 30 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 posteriores 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 **816 notificaciones de ESAVI** relacionadas a la inmunización con la vacuna COMIRNATY.

d) Género y edad

Al igual que VEROCELL, las mujeres fueron las más afectadas (n=535), representando aproximadamente el 65,56% de las personas inmunizadas con la

vacuna COMIRNATY. 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 (63,60%), seguido de los mayores de 65 años (25,25%). 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 **816 notificaciones de ESAVI** para COMIRNATY, se han identificado **1423 AA** siendo una razón de **1,7** 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 vacunación. (ver Tabla N° 10).

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

Signos o síntomas reportados	Cantidad (n=1423)
Cefalea	177
Dolor extremidad superior	172
Mareos	116
Dolor en la zona de vacunación	118
Malestar general	90
Náuseas	80
Fiebre	53
Escalofríos	47
Elevación de la presión arterial	37
Sensación de alza térmica	37
Otros	466

Al igual que VEROCELL, la mayoría de notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la primera dosis (61,27%; n=500).

Algunas de las notificaciones que **no están en la ficha técnica** aprobada para COMIRNATY son: afasia, mareos, eritema cutáneo, prurito faríngeo, odinofagia, palpitaciones, dolor abdominal, convulsión tónica-clónica, 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 y disminución de la presión arterial, edema, xerostomía, síndrome confusional agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo, tos, síndrome gripal,

miodesopsia, visión borrosa, dolor ocular, angina de pecho, dolor pélvico, vesiculación bucal, astenia, palidez, 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, crisis nerviosa, diaforesis, epistaxis, cervicalgia, temblor cefálico, disquinesias, irritabilidad, trastorno por somatización, arritmia y óbito fetal.

f) Severidad

La mayoría de notificaciones de ESAVI para COMIRNATY describen casos leves (49,63%; n=405). Se reportaron diecinueve (19) 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 posteriores 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 posteriores 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.

Finalmente, tenemos el caso 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 (Astra Zeneca)

Se recibieron **273 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=169). 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 (19) notificaciones del grupo etario de 40-65 años.

Las 273 notificaciones de ESAVI para CHADOX1-NCOV-19 describen en total a 360 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 vacunación, cefalea, malestar general y elevación de la presión arterial. El 95,06% de los ESAVI reportados (n=254) 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=360)
Dolor en la zona de vacunación	89
Cefalea	65
Malestar general	27
Elevación de presión arterial	22
Astenia	21
Dolor en extremidad superior	18
Mareos	18
Fiebre	10
Mialgia	9
Somnolencia	9
Otros	72

Dentro de los ESAVI severos, 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 quién se le administró la primera dosis de la vacuna AstraZeneca, y a los 7 días posteriores 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 cardiaca, 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		VEROCELL		COMIRNATY		CHADOX1 - NCOV19	
	3562	(%)	2473	(%)	816	(%)	273	(%)
ESAVI								
TR por 100 000 dosis	NHI		NHI		NHI		NHI	
Total de pacientes afectados	3340		2358		714		268	
AA	6521		4738		1423		360	
Reporte de ESAVI: AA	1: 1,8		1:1,9		1: 1,7		1:1,3	
AESI	15		4		9		2	
Fecha de inicio de vacunación (2021)			9-feb.		8-mar.		26-abr.	
Fecha del primer reporte	-		12-feb.		21-mar.		26-abr.	
FARMACOVIGILANCIA								
Activa	1864	52.33	1267	51.23	333	40.81	264	96,6
Espontánea	1469	41.24	1158	46.83	304	37.25	7	2,7
Impulsada	229	6.43	48	1.94	179	21.94	2	0,8
DOSIS								
Primera	2441	68.53	1687	68.22	500	61.27	254	95,1
Segunda	996	27.96	670	27.09	308	37.75	18	4,6
NHI	125	3.51	116	4.69	8	0.98	1	0,4
GÉNERO								
Femenino	2610	73.27	1906	77.07	535	65.56	169	62,7
Masculino	944	26.50	560	22.64	280	34.31	104	37,3
NHI	8	0.22	7	0.28	1	0.12	0	0,0
EDAD								
<40	1264	35.49	1175	47.51	89	10.91	0	0,0
40-65	1739	48.82	1201	48.56	519	63.60	19	3,4
>65	546	15.33	86	3.48	206	25.25	254	96,6
NHI	13	0.36	11	0.44	2	0.25	0	0,0
SEVERIDAD								
Leve	2294	64.40	1654	66.88	405	49.63	235	85,9
Moderado	1214	34.08	789	31.90	392	48.04	33	12,2
Severo	54	1.52	30	1.21	19	2.33	5	1,9
DESENLACE								
Recuperado	3164	88.83	2127	86.01	768	94.12	269	98,5
No recuperado	4	0.11	1	0.04	3	0.37	0	0,0
Recuperado con secuela	62	1.74	46	1.86	15	1.84	1	0,4
Muerte	16	0.39	6	0.24	7	0.61	3	1,1
Desconocido	318	8.93	293	11.85	25	3.06	0	0,0

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

Redes Asistenciales notificadoras

Se han identificado a 22 redes asistenciales notificadoras siendo Ancash, Apurímac, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huancavelica, Ica, Iquitos, Juliaca, Junín, La Libertad, Lambayeque, Madre De Dios, Moquegua, Moyobamba, Piura, Puno, Tacna, Tarapoto, Tumbes, Ucayali. En lo que respecta a las redes prestacionales situadas en Lima y Callao (Red Prestacional Rebagliati, Almenara y Sabogal), el CRI-EsSalud ha recibido notificaciones de las tres (03) y de los centros de vacunación descentralizados como Vacunatorio Playa Miller, Parque de Las Leyendas y Real Felipe. Asimismo, se ha tomado conocimiento de reportes ESAVI de los institutos especializados como el Centro Nacional de Salud Renal y el Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo”; además se han recibido reportes de ESAVI provenientes del personal administrativo de la sede central de EsSalud.

Hasta el 30 de setiembre del presente año, el centro asistencial notificador con mayor número de reportes fue el Hospital II de Pucallpa (n=621), seguido del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (n=526) y el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (n=140) (ver Figura 5). Dos de estos tres hospitales han implementado la Farmacovigilancia activa a las vacunas y están finalizando los controles, según el cronograma establecido en el protocolo de Farmacovigilancia Activa. Es importante destacar que los centros de vacunación descentralizados como Vacunatorio Parque de las Leyendas y Real Felipe, están haciendo farmacovigilancia impulsada a la población que están siendo inmunizados contra la COVID-19.

Figura 5. Redes asistenciales que reportaron al menos un ESAVI



CONCLUSIONES

- Hasta el 30 de setiembre del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 3562 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 69,43% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech)), 22,91% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y 7,66% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Astra Zeneca). Se identificó 6521 acontecimientos adversos (signos/síntomas), los que no representan alguna causa de preocupación en el contexto de la vacunación contra la COVID-19.
- La mayor parte de las notificaciones se dieron tras la administración de la primera dosis (68,53%). 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), gastrointestinales (náuseas, diarreas y vómitos), generales (malestar general, fiebre y fatiga), zona de vacunación (dolor y prurito), musculoesqueléticos (dolor en extremidad superior, mialgia y artralgia). Las mujeres y las personas vacunadas de 40 a 65 años fueron los grupos mayormente afectados con algún ESAVI.
- Actualmente, se ha confirmado dos (02) eventos adversos de especial interés (AESI) que estaban incluidos dentro de los 44 posibles AESI según el quinto informe, de los cuales inicialmente se tomó el grupo que estaba relacionado a la vacuna VEROCELL entre el periodo de febrero a junio, siendo estos evaluados por los especialistas clínicos de la institución, utilizando la evaluación de causalidad recomendado por la OMS, sin embargo, aún existen 13 posibles eventos adversos de especial interés (AESI) que cumplen la definición de caso para (AESI) según “Brighton Collaboration” y “ACCESS”, pero que están siendo nuevamente evaluados según los criterios de causalidad para AESI. Los dos casos de AESI confirmados están relacionados a la vacuna VEROCELL, ambos son de tipo anafilaxia. En referencia a los posibles AESI, se resaltan algunos casos de SDRA, ACV, trombosis arterial, 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 54 casos de ESAVI severos, siendo los más frecuentes el síndrome de dificultad respiratoria aguda, reacciones anafilácticas y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado una relación directa entre la severidad de estos ESAVI y las vacunas, sólo se observa la posible relación posterior a la inmunización. Del total de ESAVI severos, se identificaron dieciséis (16) casos que tuvieron como desenlace la muerte.
- Como parte de las actividades de farmacovigilancia, se realizó el seguimiento retrospectivo de las historias clínicas electrónicas de la base de la plataforma ESSI en pacientes vacunados contra la COVID-19, entre el período febrero – julio 2021, y se realizó un filtro basado en el término diagnóstico “embolia y trombosis” y sus similares con la finalidad de poder detectar posibles ESAVIs, donde se encontraron 71 casos, y sólo 14 casos de trombosis se presentaron posterior a la vacunación, dos (02) con la vacuna VEROCELL, dos (02) con la vacuna COMIRNATY y diez

(10) no se encontró información; seis (06) se presentaron después de la primera dosis y ocho (08) después de la segunda dosis; sin embargo, estos serán analizados según la definición de caso por el método “Brighton Collaboration” y ACCESS”, así como posteriormente analizado por la evaluación de causalidad recomendado por la OMS para definir su asociación con la vacuna.

- En general, se ha encontrado que para las tres vacunas la mayoría de 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 se recuperan prontamente.
- Se ha recibido más de cuarenta y ocho (48) tipos de ESAVI para cada una de las vacunas, las que no están descritas en sus correspondientes fichas técnicas. Es competencia 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 (Astra 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. 5° 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/60-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
9. Brighton collaboration case definitions, 30/09/21. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/page/3/>
10. ACCESS Vaccine COVID-19 monitoring readiness, 30/09/21. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-commissions-independent-research-prepare-real-world-monitoring-covid-19-vaccines>
11. Evaluación de la causalidad de un evento adverso después de la vacunación (AEFI): manual del usuario para la clasificación revisada de la OMS, 2a ed., Actualización de 2019. 30/09/21. WHO; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/causality-assessment-aefi-user-manual-2019>