

**SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD**

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

**INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°07-2021**

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

**PERIODO: 12/02 al 31/10**

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

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

*octubre, 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**

Lourdes Carrera Acosta  
**Gerente (e) 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
- 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. “Séptimo 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° 07-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](mailto: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 octubre del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 3710 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 68,10% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech)), 24,02% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y el 7,79% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca). Se identificaron 6847 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 (67,52%). 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 el porcentaje del 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 aplicación (dolor y prurito), músculo esquelético (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.
- Hasta el momento sólo existen dos casos de AESI confirmados y relacionados causalmente con la vacuna VEROCELL, ambas son de tipo anafilaxia. Asimismo, en el presente documento informamos que los 13 eventos adversos con especial interés (AESI) descritos en el anterior informe de farmacovigilancia a las vacunas contra la COVID-19 (SDRA, ACV, trombosis arterial, TVP, IMA y otros) no cumplieron la definición de AESI según “Brighton Collaboration”, ni resultaron estar relacionados causalmente a la administración de la vacuna contra la COVID-19 de acuerdo a la metodología recomendada por la OMS.
- Desde el inicio de la vacunación hasta la fecha, se ha recibido 55 casos de ESAVI severo, siendo los más frecuentes el síndrome de dificultad respiratoria aguda y anafilaxia. Al realizar el análisis de causalidad por cada caso notificado, solo dos casos de anafilaxia demostraron tener relación causal con la vacuna. Es necesario aclarar que, los dos casos de ESAVI severo de tipo anafilaxia, se tratan de los dos casos de AESI, previamente descritos.
- Adicionalmente, el CRI-EsSalud revisa las historias clínicas electrónicas de la plataforma ESSI a fin de identificar ESAVI que no fueron notificados a través de la farmacovigilancia espontánea. Así, entre el periodo febrero –agosto 2021, se identificó 132 casos de embolia y trombosis, de los cuales 29 han sido considerados como posibles AESI. Es importante resaltar que, más del 60% de los casos apareció después de la segunda dosis y solo 20 cumplieron la definición de caso según “Brighton collaboration/ACCESS”, quedando pendiente la evaluación de causalidad.
- En relación a casos de “pericarditis y miocarditis” como posibles AESI, durante el periodo julio – octubre 2021 se identificaron seis casos, de los cuales cinco son pericarditis y una miocarditis. Cuatro casos aparecieron tras la segunda dosis. Cinco (n=05) cumplen la definición de caso según “Brighton collaboration”, quedando pendiente la evaluación de causalidad.
- En general, para las tres vacunas, hemos observado que los ESAVI son más frecuentes en las mujeres y tras la primera dosis, no obstante, al no conocer el total de personas

vacunadas según género y dosis en los centros vacunatorios de EsSalud, no es posible afirmar que las mujeres sean las más afectadas ni que los ESAVI aparecen más comúnmente posterior a la primera dosis. Finalmente, la mayoría de ESAVI fueron leves por lo que los afectados se recuperaron prontamente.

- Se ha recibido más de sesenta y dos (62) 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. Hasta septiembre del 2021, se han publicado seis (06) informes de Farmacovigilancia a las vacunas contra la COVID-19 los que están disponibles en el link [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/farmacov\\_tecnov\\_vacunas.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/farmacov_tecnov_vacunas.html)

## 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 ARNm frente a COVID-19 (con	Pfizer Manufacturing Belgium	29/01/2021 Registro Sanitario Condicional	ER2659 (Titular), EP9605 (Covax Facility),	(ALC-0315) (ALC-0159) (DSPC) Colesterol Cloruro de potasio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días

nucleósidos modificados)	NV-Bélgica		ER7449 (Titular) ET9096 (Titular) ET3045 (Titular) EX2405 (Titular) EX6564 (Titular) FD0927 (Titular) FK5475 (Titular)	Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro de sodio Fosfato de disodio dihidrato Sacarosa		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 & Upjohn Company LLC - EEUU	28/04/2021 Registro Sanitario Condicional	EW0195 EW0206 FA8721 FA7478 EW0216 EY0575 EY0586 FA9095 FA9096 EY0580 FE3591 FF5106 FD7207 FD7209 FF8840 FF5107 FF8843 FF8842 FF8848 FA9093 FG3525 FG3529 FF8849 FH8021 FH8026 FH8024 FJ1613 FJ1618	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])	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	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra entre 4 a 12 semanas posterior a la primera dosis

				Cloruro de magnesio hexahidrato Cloruro de sodio Sacarosa		
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 Manufacturing, Inc – EE UU	06/07/2021 Registro Sanitario Condicional	NHI	2-hidroxiopropil-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	Catalent Indiana LLC – EE UU	06/07/2021 Registro Sanitario Condicional	NHI	2-hidroxiopropil-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,	Aspen SVP - Sudáfrica	06/07/2021	NHI	2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HBCD) Ácido cítrico monohidrato Etanol	IM	Se administra

suspensión inyectable		Registro Sanitario Condicional		Ácido clorhídrico Polisorbato 80 Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Citrato de sodio dihidrato Agua para preparaciones inyectables		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 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 (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
COVID 19 Vaccine	Laboratorios	07/09/2021	77904 77855	L-Histidina	IM	Dos (02).

(ChAdOx1-S [recombinant] )	Liomont S.A. DE C.V. – México	Registro Sanitario Condicional	77857 77883	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] )	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 [recombinant] )	Amylin Ohio, LLC. – EEUU	10/09/2021 Autorización excepcional	NH0240 (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] )	SK Bioscienc e 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	28/08/2021 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 (ESAVI<sup>1</sup>) 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, se han reportado algunos casos de eventos adversos de especial interés (AESI) como el síndrome de trombosis-trombocitopenia, pericarditis, miocarditis, síndrome de Guillain Barré, entre otros.

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 vienen implementando programas de vacunación contra la COVID-19. La información descrita comprende datos disponibles hasta el día 30 de setiembre del 2021. (Tabla N° 03).

**Tabla N° 03 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en Latinoamérica (actualizado hasta 31/10/2021)**

Fecha de publicación del informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI
30/09	México(1)	Pfizer-BioNTech	25 416 970	NI/17 869	Cefalea, dolor o sensibilidad en el sitio de aplicación, astenia y disnea.	NI
		AstraZeneca	29 157 558	NI/ 7 245		NI
		Sinovac	13 906 520	NI/ 1 717		NI
		Sputnik V	4 450 465	NI/609		NI
		Cansino	5 122 301	NI/1 348		NI
		Janssen	1 345 632	NI/812		NI
15/10	Chile(2)	Sinovac	18 938 998	5 722/(NI)	Cefalea, reacción en el sitio de inyección, mialgia, prurito, náuseas, diarrea, malestar general, fiebre, mareos, vómitos, urticaria, erupción cutánea, garganta, dolor, disnea.	NI
		Pfizer-BioNTech	6 813 756	4 385/(NI)	Reacción en el sitio de inyección, cefalea, fiebre, malestar general, mialgia, fatiga, náuseas, artralgia, diarrea, vómitos, escalofríos, prurito, mareos.	NI
		AstraZeneca	472 197	434/(NI)	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.	NI

<sup>1</sup> ESAVI: Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización

29/10	Argentina (3)	Sputnik V	13 057 335	41 846	Cefalea con mialgias, fiebre, reacción local, dolor local, síndrome gastrointestinal, alergia, adenopatías, anafilaxia, sabor metálico, hipertermia.	2 casos de Síndrome de trombosis con trombocitopenia, 1 caso de Púrpura trombocitopénica trombótica, 3 casos de trombocitopenia inmune.
		Astrazeneca/ Covishield	14 621 435	7 382	Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, reacción local, alergia, síndrome gastrointestinal, adenopatías. Anafilaxia, náuseas, cefalea.	7 casos de Síndrome de trombosis con trombocitopenia
		Sinopharm	13 783 959	2 841	Cefalea, mialgias, artralgias, alergia, reacción local, fiebre, dolor local, mareos, náuseas, anafilaxia, adenopatías y sabor metálico.	1 caso de trombocitopenia inmune
		Moderna	2 058 894	482	Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, reacción local sin fiebre, alergia, adenopatías locales, mareos.	NI
29/10	Costa Rica(4)	Pfizer – BioNTech	NI	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.	NI
		AstraZeneca	NI	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.	NI

Fecha de informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI
22/10	Canadá(5)	Pfizer-BioNTech	57 813 302	20 818/ (NI)	Parestesia, dolor y eritema en la zona de aplicación, prurito, 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.	Síndrome de Guillain-Barré, Paro cardiaco, Falla cardiaca, Infarto al miocardio, Miocarditis, Anafilaxia, pericarditis y la parálisis de Bell.
		Moderna				
		Covishield				
		AstraZeneca				
	Johnson y Johnson					
01/10	Estados Unidos (6)	Pfizer-BioNTech	423 millones	9 367/(NI)	NI	1784 informes de casos de Miocarditis y pericarditis
		Moderna			NI	
		Johnson y Johnson			Síndrome de trombosis con trombocitopenia (poco frecuentes).	48 notificaciones de Trombosis – trombocitopenia, 244 informes de Síndrome de Guillain Barré (SGB)
20/10	Reino Unido(7)	Pfizer-BioNTech	47, 3 millones	124 530/ (350 870)	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.	59 informes de SGB. 1 informe de síndrome de Miller Fisher, 18 casos de eventos tromboembólicos
		AstraZeneca	49 millones	235 341/ (850 090)		436 informes de SGB, 26 informes de Miller Fisher, 423 casos de eventos tromboembólicos
		Moderna	2, 8 millones	17 039/ (54 555)		4 informes de SGB, 2 casos de eventos tromboembólicos
20/10	España(8)	Pfizer-BioNTech	49 598 265	26 236/67 582	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar, fatiga, náuseas, linfadenopatía, escalofríos y artralgia.	NI
		Moderna	8 849 194	7 624/ (22 044)	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar, escalofríos, fatiga, náuseas, artralgia, astenia.	NI
		AstraZeneca	9 755 820	10 949/ (33 457)	Pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, malestar, dolor en la zona de vacunación, fatiga, náuseas, mareo y artralgia.	NI
		Johnson y Johnson	1 963 479	1 253/ (3 461)	Pirexia, cefalea, mialgia, malestar, fatiga, mareo, náuseas, astenia, escalofríos y dolor en la zona de vacunación.	NI

**AESI:** Eventos adversos de especial interés; **PAVS:** Países de alta vigilancia sanitaria

**Tabla N° 04 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en PAVS**

## 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, del personal de EsSalud vacunado, personas en general vacunadas, 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).

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

#### ***Notificaciones de ESAVI y acontecimientos adversos (AA)***

Durante el periodo febrero a octubre del 2021, el CRI-EsSalud ha registrado en la BDIFV un total 3710 notificaciones de ESAVI, es decir, 2530 notificaciones para la vacuna VeroCell (Sinopharm), 891 para la vacuna Comirnaty (Pfizer) y 289 para la vacuna CHADOX1-NCOV-19. A partir de este total de notificaciones, se han identificado **6847 acontecimientos adversos** en total (ver Tabla N° 05), 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).

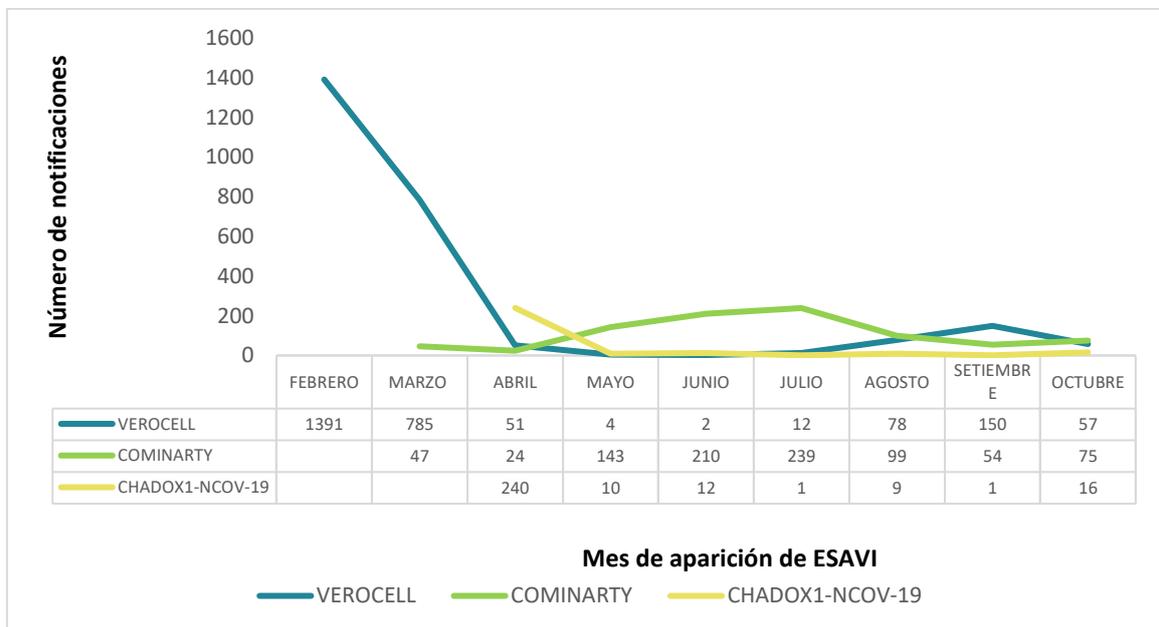
**Tabla N° 06 Información de notificaciones de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en países de alta vigilancia sanitaria**

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	Aztra Zeneca	273 (7,66%)	360	1: 1,3
TOTAL		<b>3562</b>	<b>6521</b>	<b>1: 1,83</b>

La información de los reportes de ESAVI, en algunos casos, es completada por el CRI-EsSalud mediante la revisión de las historias clínicas con la finalidad de disminuir el sesgo de información. Asimismo, 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.

En relación a la presentación de ESAVI mensual según el tipo de vacuna, en el mes de octubre las cantidades de notificaciones para VEROCELL y COMIRNATY fueron casi iguales. Se entiende que el porcentaje de ESAVI podría estar relacionado a la cantidad de pacientes expuestos a la vacuna. Así, entre los meses abril a agosto, la vacuna más usada fue COMIRNATY por lo que se espera que los casos de ESAVI sean más para este tipo de vacuna. 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**



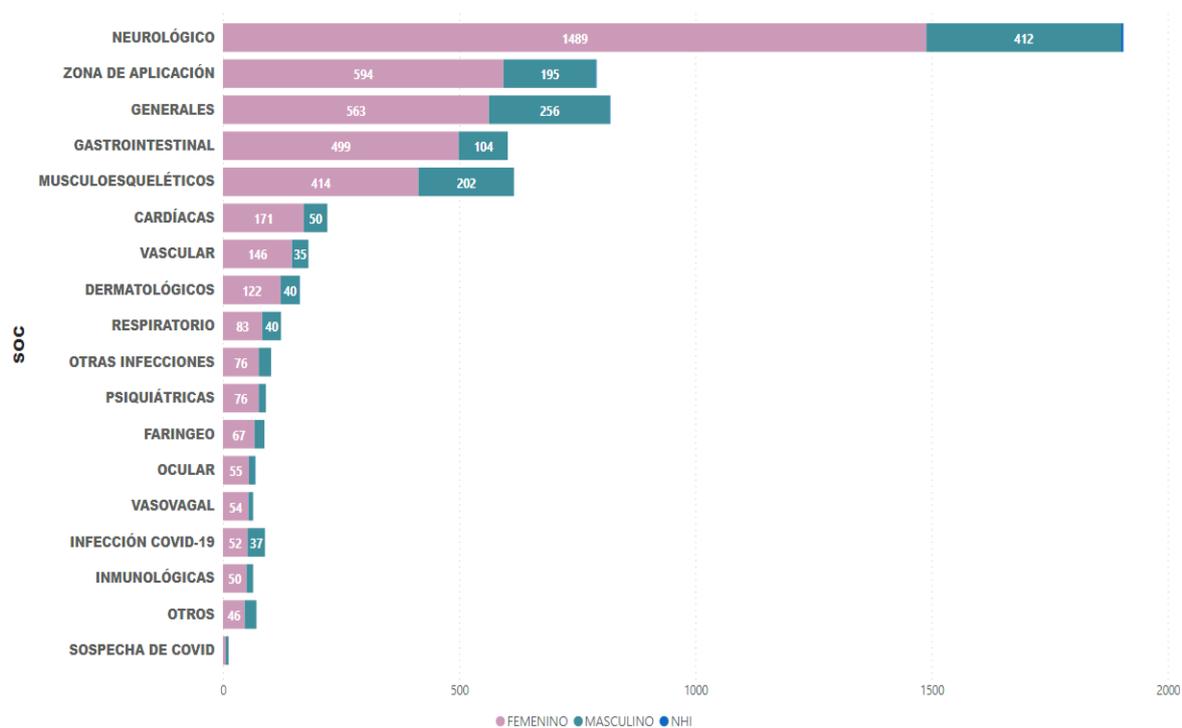
### **Edad y género**

En relación con el género, las **mujeres fueron las mayormente afectadas** con al menos un ESAVI (73,40%; n=2723). 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 (48,09%), seguidos por los menores de 40 años (36,66%).

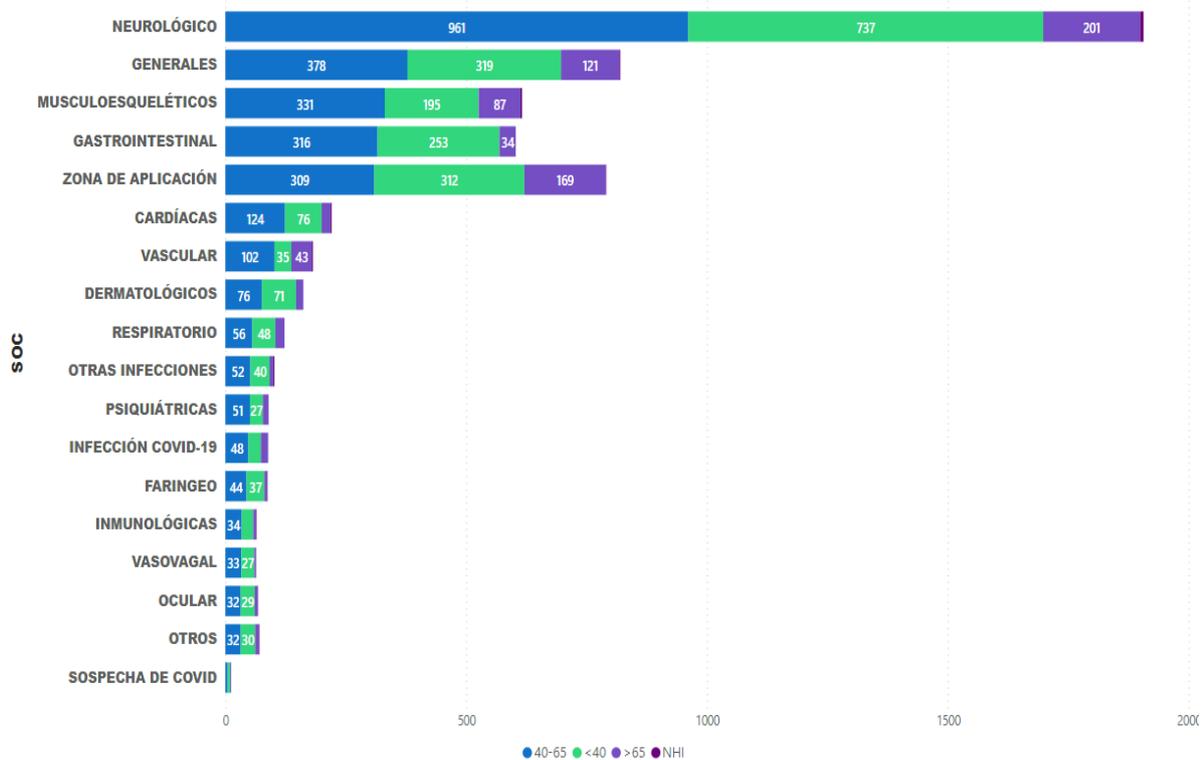
### **Órgano o Sistema afectado (SOC, por sus siglas en inglés)**

Tal como se aprecia en la figura N°2, los trastornos neurológicos fueron los mayormente reportados (cefalea, mareos y somnolencia), generales (malestar general, fiebre y fatiga), zona de aplicación (dolor y prurito), musculo esqueléticos (dolor en extremidad superior, mialgia y artralgia), gastrointestinales (náuseas, diarreas y vómitos), siendo aproximadamente tres (03) veces más los ESAVI en mujeres con relación a los hombres. Asimismo, en la figura N°3 se observa una aparente proporción de la notificación de ESAVI según SOC entre los grupos de edad 40-65 años y <40

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



**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) y evaluación de causalidad

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. El CRI-EsSalud ha recibido por encima de 100 notificaciones con posibles eventos adversos de especial interés (AESI), de los cuales –según lo descrito en el informe N° 06 – solo 15 casos cumplieron con la definición de AESI según “Brighton Collaboration” y “ACCESS”.

Los 15 casos de AESI tras ser sometidos a la evaluación de causalidad recomendado por la OMS, se encontró que **dos confirman causalidad**. Estos dos corresponden a **casos severos de anafilaxia** por la vacuna VEROCELL, siendo las características más importantes que los dos pacientes fueron mujeres (38 y 45 años) y que parecieron tras la primera y segunda dosis. Ambas pacientes fueron hospitalizadas y se recuperaron. Asimismo, de los 13 casos restantes, 12 resultaron tener una asociación causal de tipo C o coincidente, y un (01) ESAVI fue considerado de tipo B o indeterminado, lo que indicaría que ninguno de los trece casos tiene asociación directa o causalidad con las vacunas (ver tabla N° 06).

Tabla N° 06. AESI, Desenlace, Definición de caso y causalidad por tipo de vacuna contra la COVID-19

AESI (N=15)	VEROCELL N=04	COMIRNATY N= 09	CHADOX1 - NCOV19 N= 02	DEFINICIÓN DE CASO SEGÚN BRIGHTON/ACCESS*	CAUSALIDAD CON LA VACUNA**
<b>AESI CONFIRMADO</b>					
Reacción Anafiláctica N= 02	2 R (02)	-	-	SI	SI
<b>POSIBLES AESI</b>					
SDRA (Prueba molecular positiva y TAC confirmatoria) N=03	-	3 Muerte (03)	-	SI	NO
Trombosis arterial del miembro superior N=01	-	1 Muerte	-	SI	NO
Trombosis Venosa Profunda N=01	1 RCS (01)	-	-	SI	NO
ACV N=04	-	2 R (01) RCS (01)	2 RCS (01) Muerte (01)	SI	NO
Anosmia N=01	1 R (01)	-	-	SI	NO
IMA N=01	-	1 RCS (01)	-	SI	NO
Convulsión generalizada N=01	-	1 R (01)	-	SI	NO
Síndrome de Guillain- Barré N=01	-	1 Muerte	-	SI	NO

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio; ACV: Accidente Cerebro Vascular; IRA: Insuficiencia respiratoria; aguda, R: Recuperado; NR: No recuperado; RCS: Recuperado con secuela; AESI: Evento adverso de especial interés; \*Brighton Collaboration, Link: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/> ; \*\*Evaluación de la causalidad de un evento adverso después de la

Si bien solo se estableció causalidad para dos casos de AESI, resulta importante mencionar que fueron más frecuentemente reportados tras la administración de la primera dosis (n=08) y que seis pacientes fallecieron.

### **Severidad de ESAVI**

Con respecto a la severidad, la mayor parte de reportes describen casos leves (62,94%; n=2335), seguidos de los moderados (35,58%; n=1320) de ESAVI. Es relevante mencionar que, los reportes de casos de ESAVI severo 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.

Actualmente, existen un total de 55 casos de ESAVI severo dentro de los que se incluyen los dos casos de anafilaxia (los mismos AESI antes mencionados). De este total, dieciséis (16) fallecieron, siete (07) con COMIRNATY, seis (06) con VEROCELL y tres (03) con (CHADOX1-NCOV19). Sin embargo, tras la evaluación de causalidad, ninguno resultó tener una relación causal con las vacunas contra la COVID-19, únicamente los dos casos de anafilaxia. A continuación, la tabla N° 07 resume los casos de ESAVI severo, desenlaces y su asociación por tipo de vacuna:

**Tabla N° 07 ESAVI severo, desenlaces y su asociación por tipo de vacuna contra la COVID-19**

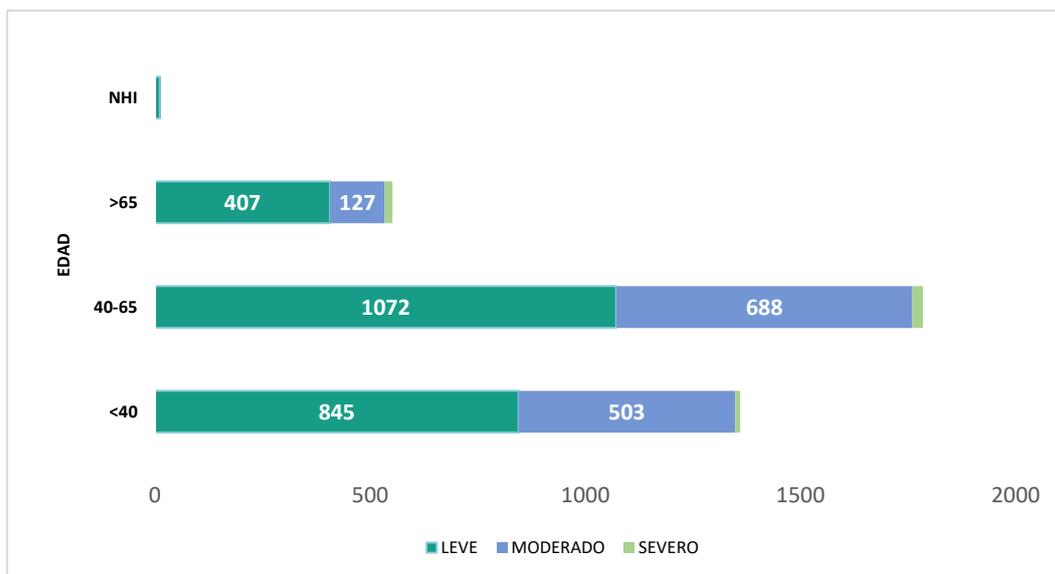
ESAVI severo (N=55)	VEROCELL N=31		COMIRNATY N=19		CHADOX1 – NCOV19 N=05		CAUSALIDAD CON LA VACUNA**
	N.º	Desenlace	N.º	Desenlace	N.º	Desenlace	
<b>Anafilaxia</b>	<b>02</b>	<b>02 R</b>	-	-	-	-	<b>SI</b>
Anafilaxia	02	02 R	01	<b>01 muerte (f)</b>	-	-	<b>NO</b>
Convulsión generalizada	01	01 R	01	01 R	-	-	<b>NO</b>
Neumonía severa por SARS-COV-2	06	02 R 04 RCS	01	01 RCS	-	-	<b>NO</b>
Parestesia extremidades inferiores	01	01 RCS	-	-	-	-	<b>NO</b>
Guillain-Barré	01	01 RCS	01	<b>01 muerte (m)</b>	-	-	<b>NO</b>
Bronquiectasia	01	01 RCS	-	-	-	-	<b>NO</b>

Paresia de extremidades	01	01 RCS	-	-	-	-	NO
Reacción de hipersensibilidad	01	01 D	-	-	-	-	NO
Hemiplejía izquierda	01	01 R	-	-	-	-	NO
Tromboflebitis	01	01 R	-	-	-	-	NO
Infección por SARS-CoV-2	05	01 R 01 R <b>03 muerte (f)</b>	01	01 R	-	-	NO
SDRA	02	<b>02 muerte (m) (f)</b>	03	<b>03 muerte 02 (m) 01 (f)</b>	02	<b>02 muerte (m) (f)</b>	NO
Síntomas severos de COVID-19	02	01 R <b>01 muerte (f)</b>	-	-	-	-	NO
ACV	-	-	03	01 R 01 D 01 RCS	02	01 RCS <b>01 muerte (f)</b>	NO
Trombosis arterial	-	-	02	<b>02 muerte (f) (m)</b>	-	-	NO
Trombosis venosa profunda	01	01 RCS	-	-	-	-	NO
IMA	-	-	01	01 RCS	-	-	NO
Encefalitis Autoinmune	01	01 D	-	-	-	-	NO
Crisis hipertensiva	-	-	-	-	01	01 R	NO
Síndrome migrañoso	-	-	01	01 R	-	-	NO
Afasia	-	-	01	01 R	-	-	NO
Disquinesia extremidades inferiores	-	-	01	01 D	-	-	NO
Parálisis facial	01	01 RCS	-	-	-	-	NO
Trombocitopenia	-	-	01	01 R	-	-	NO
Óbito fetal	-	-	01	<b>01 muerte (f)</b>	-	-	NO
Polineuropatía	01	01 RCS	-	-	-	-	NO

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; \*\*Evaluación de la causalidad de un evento adverso después de la vacunación (AESI): manual del usuario para la clasificación revisada de la OMS, 2a ed., Actualización de 2019, Link: <http://qvisi-aeftools.org/index.html>

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.



## DETECCIÓN DE POSIBLES AESI A PARTIR DE ESSI

Como parte de las actividades de farmacovigilancia, el CRI-EsSalud revisa las historias clínicas electrónicas de la plataforma ESSI a fin de identificar ESAVI que no fueron notificados a través de la farmacovigilancia espontánea de las vacunas contra la COVID-19. 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 de la institución.

### A. Relacionado a los ESAVI de tipo “Trombosis”

Se realizó una búsqueda en el ESSI usando los siguientes términos diagnósticos “*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 apiógena del sistema venoso intracraneal*”

Entre el periodo febrero –agosto 2021, se identificó 132 casos de embolia y trombosis, de los cuales **29 han sido considerados como posibles AESI**. Es importante resaltar que, más del 60% de los casos apareció después de la segunda dosis. Se identificaron que cuatro pacientes recibieron la vacuna COMIRNATY, dos la VEROCELL, el resto no presentaba información sobre el tipo de vacuna y solo 20 cumplieron la definición de caso según “Brighton collaboration/ACCESS”, quedando pendiente la evaluación de causalidad.

## **B. Relacionado a los ESAVI de tipo “Pericarditis y miocarditis”**

Se realizó una búsqueda en el ESSI usando los siguientes términos diagnósticos “pericarditis y miocarditis”. Así, entre el período julio – octubre 2021, se identificaron 13 casos con los diagnósticos mencionados, de los cuales **seis han sido considerados como potencial AESI** (cinco casos de pericarditis y uno de miocarditis). Se detectó que tres personas recibieron las vacunas VEROCELL, COMIRNATY y ChAdOx1 nCoV-19. Se desconoce el tipo de vacuna para los otros tres casos. Cuatro casos se presentaron después de la segunda dosis. Al realizar la definición de caso de AESI según Brighton collaboration, solo cinco cumplieron quedando pendiente la evaluación de causalidad.

### **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 68,19% (n=2530) 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 76,88% (n=1945) 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 menores de 40 años (48,46%), seguido del rango de 40 a 65 años (47,71%) (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 **2530 notificaciones** para VEROCELL, se han identificado **4851 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 **260 tipos de acontecimientos adversos** para esta vacuna.

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

<b>Signos o síntomas reportados</b>	<b>Cantidad (n=4851)</b>
Cefalea	839
Dolor en zona de vacunación	473
Mareos	360
Náuseas	264
Somnolencia	254
Malestar General	185
Fatiga	127
Parestesia Extremidad Superior	127
Diarrea	97
Mialgia	96
Otros	2029

Es importante mencionar que la mayoría de notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la **primera dosis (67,79%; n=1715)**.

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, 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, gonalgia, encefalitis autoinmune y visión borrosa.

### **c) Severidad**

La mayoría de las notificaciones de ESAVI post- administración de VEROCELL fueron leves (66,13%; n=1673). Cabe resaltar que, se encontraron 31 posibles casos de ESAVI, pero tras la evaluación de causalidad según la metodología de la OMS, sólo dos casos de ESAVI severo de tipo Anafilaxia se asoció a la vacuna VEROCELL (se tratan de los mismos casos descritos en la sección AESI). En ambos casos la anafilaxia se presentó dentro de las 24 horas post-administración de la vacuna, por lo que fueron hospitalizadas, y tras recibir tratamiento se recuperaron, se observó que la reacción anafiláctica se presentó en una de ellas posterior a la **primera dosis** y en la otra posterior a la **segunda dosis** (n=01), una de ellas tenía como antecedente hipotiroidismo y en la otra paciente tenía artritis reumatoide, así como antecedente de COVID-19 hace más de seis meses.

## COMIRNATY (Pfizer)

Se recibieron **891 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=595), representado aproximadamente el 66,78% 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 (62,63%), seguido de los mayores de 65 años (23,91%). 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 **891 notificaciones de ESAVI** para COMIRNATY, se han identificado **1583 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 y mareos. (ver Tabla N° 10)

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

<b>Signos o síntomas reportados</b>	<b>Cantidad (n=1583)</b>
Cefalea	198
Dolor extremidad superior	179
Mareos	122
Dolor en la zona de vacunación	157
Malestar general	106
Náuseas	87
Fiebre	60
Escalofríos	49
Sensación de alza térmica	38
Elevación de la presión arterial	37
Otros	550

Al igual que VEROCELL, la mayoría de las notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la primera dosis (58,36%; n=520).

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, hipotonía, hiporexia, otalgia, artrosis, diaforesis, gastroenteritis, frialdad extremidades superiores, pérdida de conocimiento, espasmo muscular, lumbalgia, polidipsia, septicemia, tinnitus, parálisis facial, taquipnea, diaforesis, epistaxis, cervicalgia, disquinesias, irritabilidad, trastorno por somatización y arritmia.

**f) Severidad**

La mayoría de las notificaciones de ESAVI para COMIRNATY describían casos moderados (50,39%; n=405). Se reportaron diecinueve (19) casos de ESAVI severo para esta vacuna, pero tras la evaluación de causalidad según la recomendación metodológica de la OMS, ninguna resultó tener causalidad con la vacuna. (Tabla N° 08)

**CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca)**

Se recibieron **289 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.

Al igual que VEROCELL y COMIRNATY el **grupo más afectado fueron las mujeres** (62,7%; n=183). 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 etéreo de 40-65 años.

Las **289 notificaciones de ESAVI** para CHADOX1-NCOV-19 describen en total a **413 AA**, lo que corresponde a una razón de **1,3 AA** por cada notificación. Los AA más reportados fueron dolor en la zona de vacunación, cefalea y malestar general. El 58,36% de los ESAVI reportados (n=520) 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**

<b>Signos o síntomas reportados</b>	<b>Cantidad (n=413)</b>
Dolor en la zona de vacunación	91
Cefalea	76
Malestar general	29
Mareos	28
Elevación de presión arterial	22
Astenia	21
Dolor en extremidad superior	20
Fiebre	14
Fatiga	11
Somnolencia	10
Otros	91

Dentro de los **ESAVI severos**, se reportaron cinco (05) casos de ESAVI severo para esta vacuna, pero tras la evaluación de causalidad según la recomendación metodológica de la OMS, ninguna resultó tener causalidad con la vacuna. (Tabla N° 08)

Algunos de los ESAVI que fueron reportados al CRI-EsSalud para la vacuna CHADOX1-NCOV-19 y **no están en la ficha técnica son**: cervicalgia, convulsión, hemiplejía, diaforesis, parálisis facial, vértigo, 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, palidez, palpitaciones, síndrome gripal, neumonía e insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla N° 12. Características de ESAVI según vacuna

Variable	Reporte Global		VEROCELL		COMIRNATY		CHADOX1 - NCOV19	
	3710	(%)	2530	(%)	891	(%)	289	(%)
<b>ESAVI</b>								
TR por 100 000 dosis	NHI		NHI		NHI		NHI	
Total de pacientes afectados	3424		2383		760		281	
AA	6847		4851		1583		413	
Reporte de ESAVI: AA	1: 1,8		1:1,9		1: 1,7		1:1,3	
AESI	2		2		0		0	
Fecha de inicio de vacunación (2021)	-		9-Feb		8-Mar		26-Abr	
Fecha del primer reporte	-		12-Feb		21-Mar		26-Abr	
<b>FARMACOVIGILANCIA</b>								
Activa	1879	50.65	1277	50.47	336	37.71	266	96,6
Espontánea	1562	42.10	1185	46.84	362	40.63	15	2,7
Impulsada	269	7.25	68	2.69	193	21.66	8	0,8
<b>DOSIS</b>								
Primera	2505	67.52	1715	67.79	520	58.36	270	95,1
Segunda	1045	28.17	698	27.59	329	36.92	18	4,6
Tercera de refuerzo	33	0.89	0	0.00	33	3.70	0	0.00
NHI	127	3.42	117	4.62	9	1.01	1	0,4
<b>GÉNERO</b>								
Femenino	2723	73.40	1945	76.88	595	66.78	183	62,7
Masculino	979	26.39	578	22.85	295	33.11	106	37,3
NHI	8	0.22	7	0.28	1	0.11	0	0,0
<b>EDAD</b>								
<40	1360	36.66	1226	48.46	118	13.24	16	0,0
40-65	1784	48.09	1207	47.71	558	62.63	19	3,4
>65	553	14.91	86	3.40	213	23.91	254	96,6
NHI	13	0.35	11	0.43	2	0.22	0	0,0
<b>SEVERIDAD</b>								
Leve	2335	62.94	1673	66.13	423	47.47	239	85,9
Moderado	1320	35.58	827	32.69	449	50.39	44	12,2
Severo	55	1.48	30	1.19	19	2.13	6	1,9
<b>DESENLACE</b>								
Recuperado	3292	88.73	2179	86.13	831	93.27	282	98,5
No recuperado	2	0.05	1	0.04	1	0.11	0	0,0
Recuperado con secuela	62	1.67	47	1.86	14	1.57	1	0,4
<b>Muerte</b>	16	0.43	6	0.24	7	0.79	3	1,1
Desconocido	338	9.11	297	11.74	38	4.26	3	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 31 de octubre del presente año, el centro asistencial notificador con mayor número de reportes fue el Hospital II de Pucallpa (n=622), 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, según lo 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.

## CONCLUSIONES

- Hasta el 30 de octubre del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 3710 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 68,19% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech)), 24,02% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y 7,79% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca). Se identificaron 6847 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 (67,52%). 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 aplicación (dolor y prurito), músculo esquelético (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.
- Hasta el momento sólo existen dos casos de AESI confirmados y relacionados causalmente con la vacuna VEROCELL, ambas son de tipo anafilaxia. Asimismo, en el presente documento informamos que los 13 eventos adversos con especial interés (AESI) descritos en el anterior informe de farmacovigilancia a las vacunas contra la COVID-19 (SDRA, ACV, trombosis arterial, TVP, IMA y otros) no cumplieron la definición de AESI según “Brighton Collaboration”, ni resultaron estar relacionados causalmente a la administración de la vacuna contra la COVID-19 de acuerdo a la metodología recomendada por la OMS.
- Desde el inicio de la vacunación hasta la fecha, se ha recibido 55 casos de ESAVI severo, siendo los más frecuentes el síndrome de dificultad respiratoria aguda y anafilaxia. Al realizar el análisis de causalidad por cada caso notificado, solo dos casos de anafilaxia demostraron tener relación causal con la vacuna. Es necesario aclarar que, los dos casos de ESAVI severo de tipo anafilaxia, se tratan de los dos casos de AESI, previamente descritos.
- Adicionalmente, el CRI-EsSalud revisa las historias clínicas electrónicas de la plataforma ESSI a fin de identificar ESAVI que no fueron notificados a través de la farmacovigilancia espontánea. Así, entre el periodo febrero –agosto 2021, se identificó 132 casos de embolia y trombosis, de los cuales 29 han sido considerados como posibles AESI. Es importante resaltar que, más del 60% de los casos apareció después de la segunda dosis y solo 20 cumplieron la definición de caso según “Brighton collaboration/ACCESS”, quedando pendiente la evaluación de causalidad.
- En relación a casos de “pericarditis y miocarditis” como posibles AESI, durante el periodo julio – octubre 2021 se identificaron seis casos, de los cuales cinco son pericarditis y una miocarditis. Cuatro casos aparecieron tras la segunda dosis. Cinco (n=05) cumplen la definición de caso según “Brighton collaboration”, quedando pendiente la evaluación de causalidad.

- En general, para las tres vacunas, hemos observado que los ESAVI son más frecuentes en las mujeres y tras la primera dosis, no obstante, al no conocer el total de personas vacunadas según género y dosis en los centros vacunatorios de EsSalud, no es posible afirmar que las mujeres sean las más afectadas ni que los ESAVI aparecen más comúnmente posterior a la primera dosis. Finalmente, la mayoría de ESAVI fueron leves por lo que los afectados se recuperaron prontamente.
- Se ha recibido más de sesenta y dos (62) 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.

#### **TENER EN CUENTA LO SIGUIENTE:**

- Las notificaciones corresponden a ESAVI y no deben ser consideradas como reacción adversa a medicamentos (RAM).
- En el presente informe se ha considerado incluir la evaluación de causalidad de los casos posibles de AESI, así como los ESAVI severos, bajo la recomendación metodológica de la OMS.
- 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**

- Continuar con el proceso 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](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-masfrecuente-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://healthinfobase.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-adversereactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#yellow-cardreports>
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/6oinforme-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-researchprepare-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>