

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

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

INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°02-2021

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

PERIODO: 12/02 AL 30/04

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

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

mayo, 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo
Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano
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.
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, 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
- 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. “Primer informe de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación (ESAVI) en EsSalud”. Informe del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud) N° 01-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

- Posterior a la revisión y análisis de las notificaciones no se ha encontrado a la fecha algún ESAVI desconocido que pueda ser causa de preocupación en el contexto de la vacunación en EsSalud.
- Hasta el 30 de abril del 2021, se ha administrado en EsSalud un total de 206,595 dosis de vacunas SARS-COV2 VACCINE (VEROCELL) y se ha recibido 2152 notificaciones de ESAVI, lo que corresponde a 1042 notificaciones por cada 100 000 dosis administradas. La mayor parte de reportes corresponde a la primera dosis (n=1483).
- Se recibió 14 notificaciones de ESAVI para COMIRNATY (Pfizer-Biontech) y 30 para CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca), siendo la tasa de reporte para el primer caso 13,1 notificaciones por cada 100 000 dosis. No se logró estimar este indicador para el caso de la vacuna de Aztra Zeneca.
- Posterior a la revisión y análisis de las notificaciones no se ha encontrado a la fecha algún ESAVI desconocido que pueda ser causa de preocupación en el contexto de la vacunación en EsSalud. Los ESAVI más frecuentemente reportados fueron los trastornos nerviosos (cefalea, mareos, somnolencia), seguido de los trastornos generales (malestar general, sensación de alza térmica) y locales (dolor en la zona de aplicación) para las tres vacunas.
- 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. Se destaca que, todo reporte ha sido verificado usando el ESSI (historia clínica electrónica) con la finalidad de verificar, completar la información reportada y disminuir el sesgo de información.
- 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.

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 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	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra a 21 días posterior a la primera dosis
Comirnaty /Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)	Pfizer Manufacturing Belgium NV- Bélgica	02/02/2021 Registro Sanitario Condicional	ER2659(Titular), EP9605 (Covax Facility), ER7449 (Titular) ET9096 (Titular) ET3045	(ALC-0315) (ALC-0159) (DSPC) Colesterol Cloruro de potasio Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro de sodio	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra a 21 días posterior a la primera dosis

			(Titular) EX2405 (Titular) EX6564 (Titular)	Fosfato de disodio dihidrato Sacarosa		
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 administr a 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	NHI	ALC-0315) (ALC-0159) (DSPC) Colesterol Cloruro de potasio Dihidrogenofosfat o de potasio Cloruro de sodio Fosfato de disodio dihidrato Sacarosa	IM	Dos (02). La 2da dosis se administr a 21 días posterior a la primera dosis
COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant)	Catalent Anagni S.R.L. - Italia	05/05/2021 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 administr a 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	26/01/2021 Autorización excepcional	202012344 202012348 202012360 202012365 202012367 202012372 202012379 202012381 202101005	Polietilenglicol (PEG)	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 21 días posterior a la primera dosis
Comirnaty /Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)	Pfizer Manufacturi ng Belgium NV- Bélgica	02/02/2021 Registro Sanitario Condicional	ER2659(Titula r), EP9605 (Covax Facility), ER7449 (Titular)	NHI	IM	Dos (02). La 2da dosis se administra 28 días posterior a la primera dosis

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

Seguridad de las vacunas en el mundo

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

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						
AI 10/01/21	Moderna	4 041 396	313	2,5	ND	ND
ARGENTINA						
AI 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						
AI 04/01/21	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	43 690	2517	160	No describe	Un caso de encefalomiелitis media post-administración
CANADA						
AI 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 08 de abril 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

Fecha de informe	País	Tipo de vacuna	N° de Dosis	N° de reportes	N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes
30/04	MEXICO(1)	Pfizer-BioNTech	17 718 806	14 183	133 graves	NI
		AstraZeneca		1 519	65 graves	NI
		Sinovac		711	51 graves	NI
		Sputnik V		268	9 graves	NI
		Cansino		333	20 graves	NI
2/03	CHILE(2)	Sinovac	3 378 552	1 911	90 serios	Anafilaxia, disnea, prurito, manifestaciones en zona de inyección, cefalea, náuseas, malestar general, urticaria, eritema y diarrea.
		Pfizer-BioNTech	292 534	2 553	30 serios	Anafilaxia, manifestaciones en zona de inyección, cefalea, prurito, fatiga, fiebre, erupción cutánea, disnea, estado de conciencia alterado y artralgia.
2/04	ARGENTINA(3)	Sputnik V	1 450 974	NI	24689	Fiebre con cefalea, mialgias, artralgias, astenia, Dolor local, parestesias, adenopatías locales, alergia, anafilaxia, trombocitopenia inmune, diarrea, vómitos, náuseas y sabor metálico.
		Covishield	519 384	NI	1822	Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, cefalea, dolor local, parestesias, alergia, odinofagia, diarrea, vómitos y náuseas.
		Sinopharm	571 004	NI	210	Cefalea, mialgias, artralgias, astenia, fiebre, dolor local, parestesias, adenopatías locales, alergia, diarrea, vómitos, náuseas y sabor metálico.
30/03	BRASIL(4)	AstraZeneca	5 874 000	20 612	NI	Trastornos y condiciones generales en el lugar de administración, trastornos del sistema nervioso y del aparato locomotor, trastornos gastrointestinales.
		Sinovac				
31/03	COSTA RICA(5)	Pfizer – BioNTech	NI	2 761	13 graves, 4 por fallecimiento (Improbables)	Dolor de cabeza, dolor en el brazo, fiebre y dolores musculares.

Tabla N° 05 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en países de alta vigilancia sanitaria

Fecha	País	Tipo de vacuna	N° de Dosis administradas	N° de Notificaciones	N° de ESAVIS	Descripción de ESAVIS más frecuentes
26/03	CANADÁ(1)	Pfizer-BioNTech	48, 00931 millones	2859	7397	Reacciones en sitio de inyección, parestesia, prurito, urticaria, dolor de cabeza, hipoestesia, náuseas, anafilaxia (0.8%).
		Moderna				
		Covishield				
29/03	ESTADOS UNIDOS (2)	Pfizer-BioNTech	126 millones	2509	NHI	Muertes (No relacionado a la vacunación como conclusión), Anafilaxia
		Moderna				
14/03	REINO UNIDO(3)	Pfizer-BioNTech	12,2 millones	38.084	100.81	Dolor en el brazo, gripe, cefalea, escalofríos, fatiga, náuseas (malestar), fiebre, mareos, debilidad, dolores musculares, taquicardia, anafilaxia, parálisis facial
		Oxford/AstraZeneca	13,7 millones	78.223	228.337	Dolor en el brazo, gripe, dolor de cabeza, escalofríos, fatiga, náuseas (malestar), fiebre, mareos, debilidad, dolores musculares, taquicardia, anafilaxia, parálisis facial, eventos trombóticos-trombocitopénicos
8 de marzo del 2021	ESPAÑA(4)	Comirnaty	28, 08344 millones	5736	15387	Fiebre, dolor en la zona de vacunación, cefaleas, mareos, mialgia, artralgia
		Moderna	129, 602	430	1254	
		AztraZeneca	120, 830	84	267	

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 (60%), 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. ESAVI notificados en EsSalud tras la vacunación desde el 09 de febrero

En el periodo 09 de febrero al 30 de abril del 2021, EsSalud ha vacunado con un total de 206,595 dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 Vero Cell (Sinopharm), siendo 103,776 personas (personal de la institución) que recibieron la primera dosis y 102,819 la segunda dosis. La mayor parte de la población vacunada fueron mujeres (70%) y aquellos pertenecientes al grupo de edad 30 a 50 años.

En relación con la vacuna Comirnaty (Pfizer), en EsSalud se ha vacunado 53380 primeras dosis y 47015 segundas dosis.

Durante este tiempo, el CRI-EsSalud ha registrado en la BDIFV un total 2196 notificaciones de ESAVI, es decir, 2152 notificaciones para la vacuna Vero Cell (Sinopharm), 30 para la vacuna CHADOX1-NCOV-19 y 14 para la vacuna Comirnaty (Pfizer) y. Esto corresponde a una **tasa de reporte por 100 000 dosis administradas de:**

Vero Cell (Sinopharm)	Comirnaty (Pfizer)	CHADOX1-NCOV-19
1042 notificaciones	13,1 notificaciones	No se puede estimar

Es importante mencionar que, la información de cada caso de ESAVI notificado que llega al CRI-EsSalud se valida mediante la revisión de las historias clínicas por los 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.

A partir de las 2196 notificaciones de ESAVI, se han identificado **4157 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).

Tabla N° 05 Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en países de alta vigilancia sanitaria

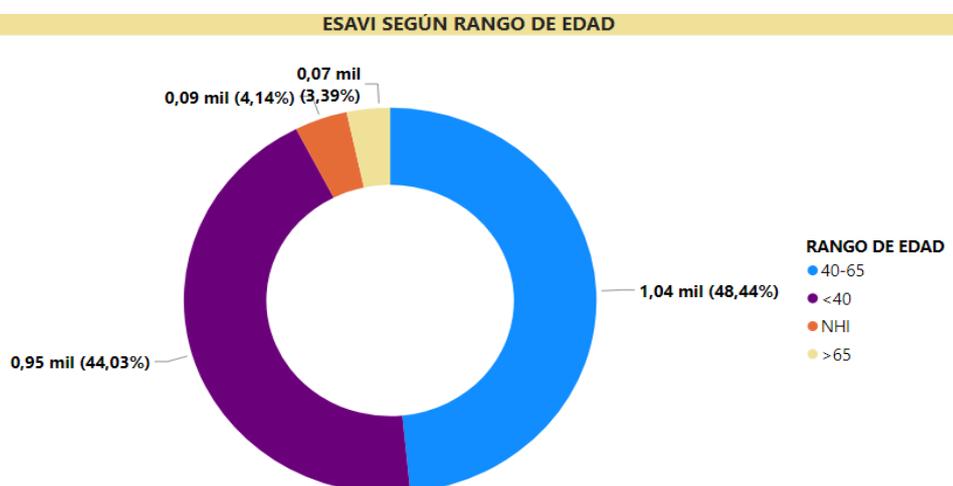
Vacuna	Notificaciones	Acontecimientos adversos (AA)	Proporción (AA/Not)
Vero Cell (Sinopharm)	2152 (98%)	4100	1:1,9
Comirnaty (Pfizer)	14 (<1%)	26	1;1,9
CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca)	30 (<1%)	31	1;1
TOTAL	2196	4157	-

VEROCELL

a) Edad y género

En relación con el género, las mujeres fueron las mayormente afectadas (77%), por ser el grupo más predominante entre los vacunados. La tasa de reporte para las mujeres es 823/100 000 dosis y para los hombres es 219/100 000 dosis. Adicionalmente, el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los están en el rango de 40 a 65 años (Ver Fig. 1)

Figura 1. Distribución de ESAVI por rango de edad



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

Individualmente, los acontecimientos adversos (signos y síntomas) más reportados fueron cefalea, dolor en la zona de aplicación y mareos (ver Tabla N° 01). A continuación, se presentan los 10 signos y síntomas más reportados, los que representan **57%** (2369 de 4100) de los todos los problemas de seguridad notificados al CRI-EsSalud. Es importante mencionar que, se han identificado alrededor de **150 tipos de acontecimientos adversos** para esta vacuna.

Tabla N° 07 Los 10 ESAVI más notificados

Signos o síntomas reportados	Cantidad (n=2369)
CEFALEA	676
DOLOR EN LA ZONA DE APLICACIÓN	429
MAREOS	279
NÁUSEAS	230
SOMNOLENCIA	201
MALESTAR GENERAL	156
PARESTESIA	124
EXTREMIDAD SUPERIOR	109
FATIGA	85
VÓMITOS	80
DOLOR EXTREMIDAD SUPERIOR	80

Según la clasificación SOC, los trastornos nerviosos siguen siendo los más reportados para la vacuna VEROCELL, siendo principalmente cefalea, somnolencia, mareos y parestesias), seguido de los trastornos generales (siendo los más frecuentes: malestar general, sensación de alta térmica, fiebre, entre otros) y de los trastornos locales (dolor, parestesias en la zona de aplicación, entre otros) siendo aparentemente proporcional la notificación entre los grupos de edad <40 y 40-65 años (Ver Figura N° 2).

Un aspecto a destacar es que se encontró 61 casos de pacientes que hicieron la infección por SARS-CoV-2 posterior a la inmunización con esta vacuna. La mayoría de estos casos fueron catalogados como moderados (79%, n=48) de estos, 29 se recuperaron y el resto se recuperó con secuelas. Los trece (13) casos restantes, fueron severos porque hicieron neumonía severa, requirieron hospitalización y lamentablemente, dos casos fallecieron.

Algunos de los ESAVI reportados no están descritos en la ficha técnica del producto aprobada por la DIGEMID.

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

La Organización Panamericana de la Salud ha identificado en total xx AESI a ser considerados durante la inmunización contra la COVID-19. De acuerdo a ello, el CRI-EsSalud ha recibido en total 282 posibles casos de AESI, sin embargo, luego de una primera evaluación se han considerado 32 posibles casos, los que serán evaluados a detalles por el equipo de clínicos, los que han sido clasificados de la siguiente forma:

Tabla N° 08 Posibles AESI notificados y evaluados

TIPO DE AESI	N
Convulsión Generalizada	01
Síndrome de Guillain-Barré*	01
Anosmia, ageusia, digeusia	06
VAED*	01
Anafilaxis	05
Síndrome de distrés respiratorio	03
Síncope	10
Reactivación de esclerodermia	01
Hepatopatía	01
Trombocitopenia	02
Diplopía	01
TOTAL	32

*Es el mismo paciente que presenta esos dos eventos

En el primer informe, se describía a 52 posibles casos de aparición de enfermedad potenciada asociada a la vacuna (VAED, por sus siglas en inglés), es decir, vacunados que hicieron la enfermedad por SARS-CoV-2 posterior a la inmunización contra COVID-19. Sin embargo, después de una primera evaluación por el equipo de clínicos inmunólogos e infectólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, se concluye un (01) caso de VAED. Es importante mencionar que, hacer esta evaluación es una tarea compleja, se necesita de un equipo clínico, además, de tener la certeza que el paciente es seronegativo previo a la administración de la vacuna y que no presente factores de riesgo que contribuyan a que presente la forma severa de la enfermedad.

Asimismo, se resalta la presencia de cinco (05) casos de anafilaxia que cumpliría con la definición de anafilaxia establecida por Brighton Collaboration. Este tipo de ESAVI debe tener mayor atención por ser poco frecuente y de gravedad considerable. Se recuerda que algunos de los principales síntomas o signos son eritema y prurito generalizado, angioedema, hipotensión, taquicardia, pérdida de conciencia, sibilancias, estridor, entre otros y que pueden aparecer entre los 15 a 30 minutos posterior a la vacunación y pueden poner en peligro la vida del vacunado.

Figura 2. Distribución de ESAVI según SOC por rango de edad

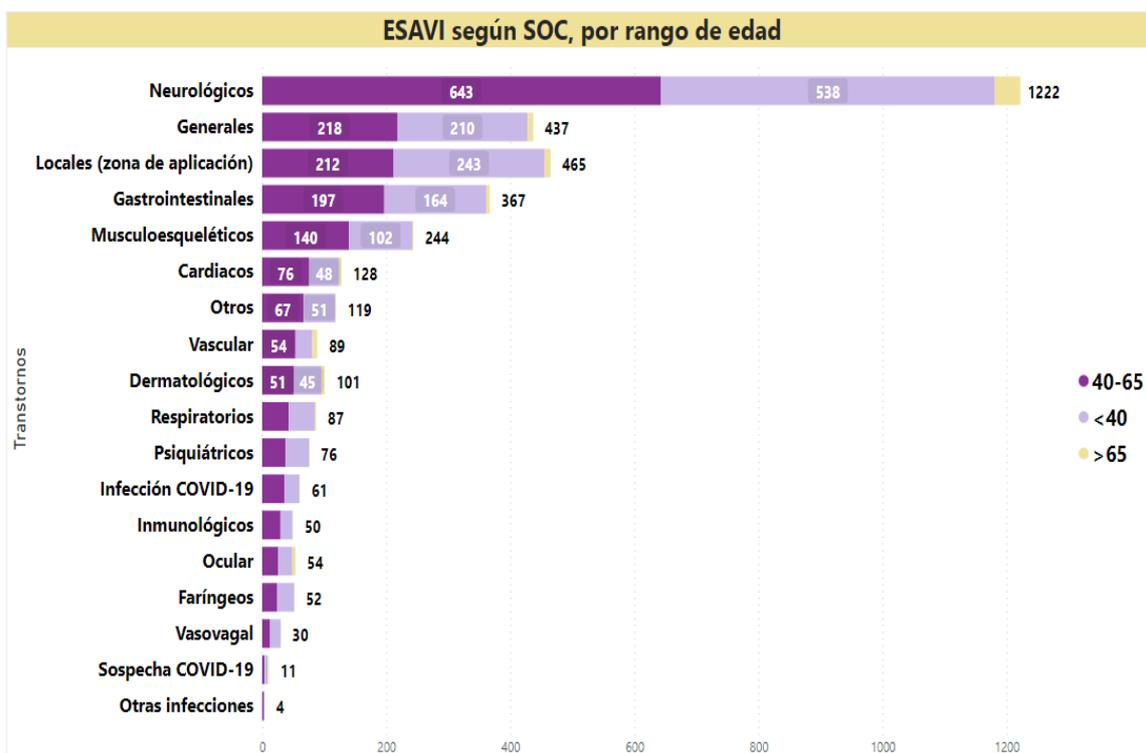
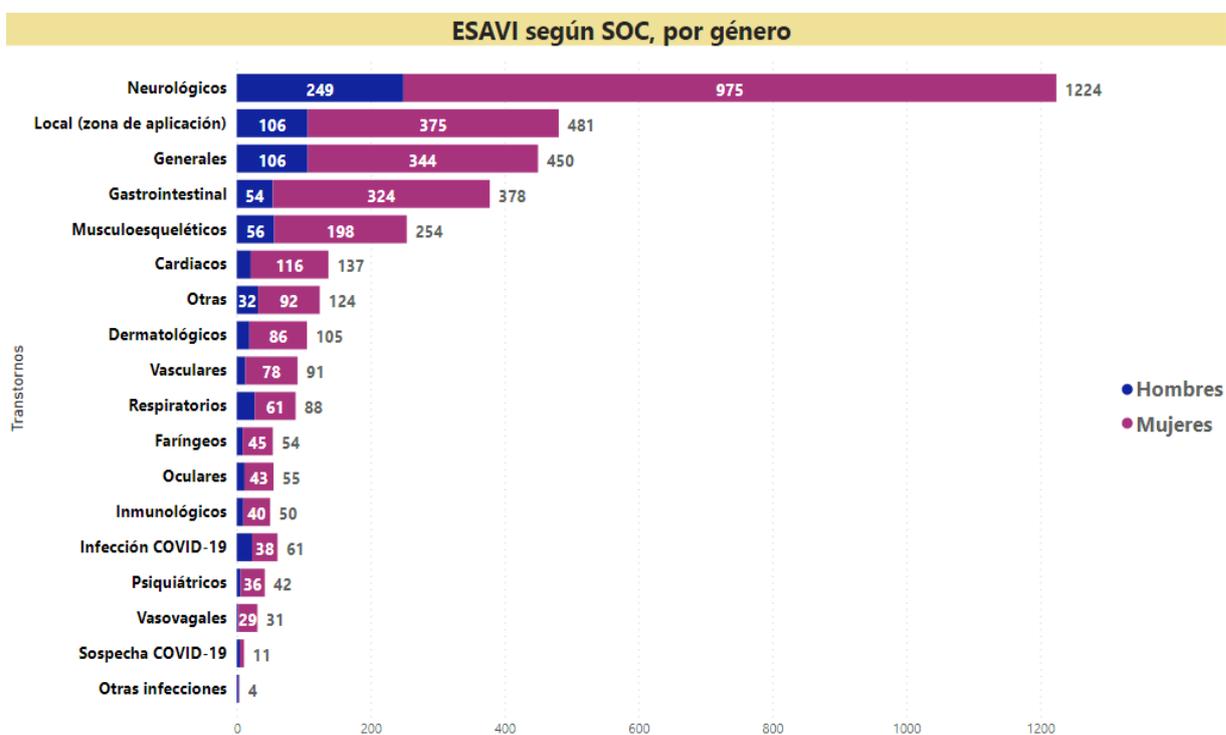


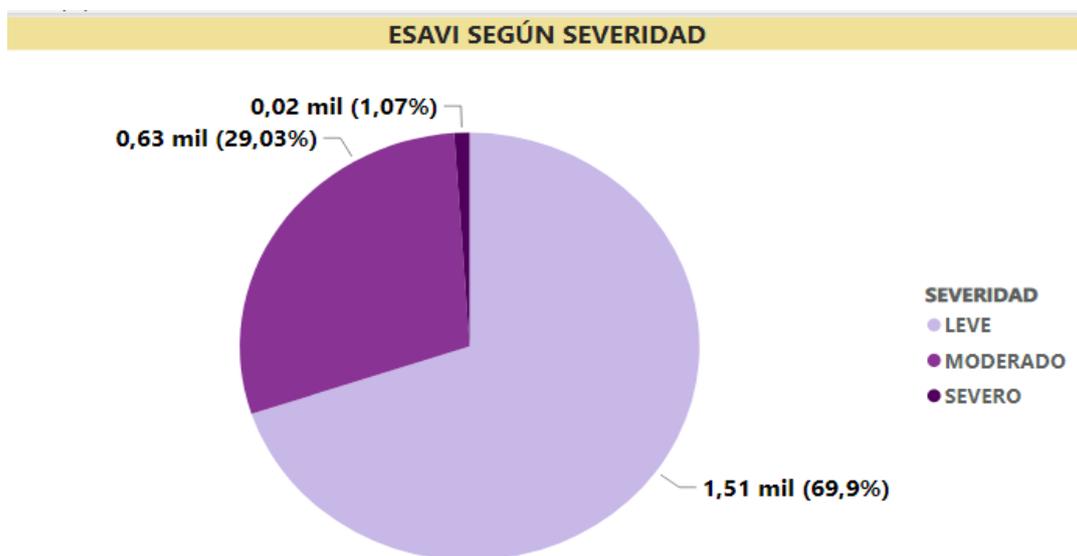
Figura 3. Distribución de ESAVI según SOC por género



d) Severidad de ESAVI

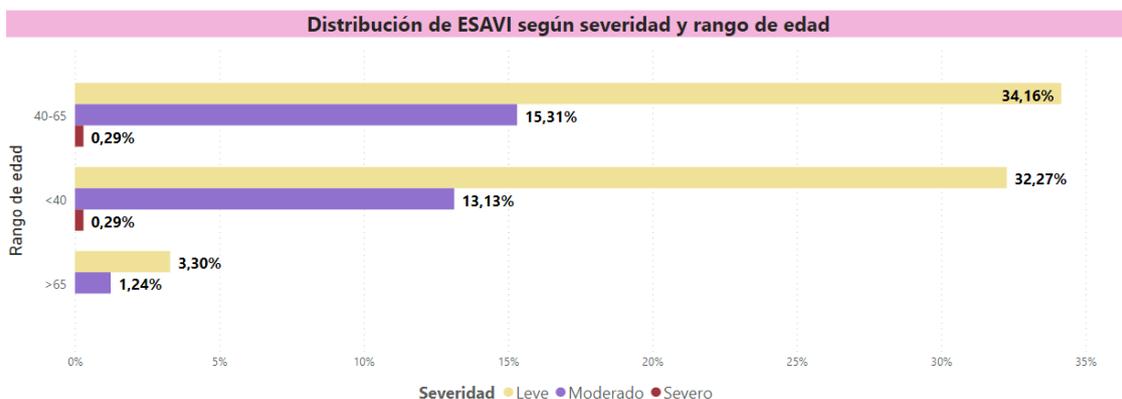
Con respecto a la severidad, la mayor parte de reportes describen casos leves (69,9%) y moderados (29%) de ESAVI (ver Figura N°. Los casos de ESAVI severo están siendo gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la institución. En total se registraron **24 casos de ESAVI severo** para la vacuna VEROCELL, cuatro (04) casos de problemas neurológicos graves (Guillain-Barré, convulsiones, hemiplejía, paresias/disquinesias), cinco (05) casos de pacientes que presentaron reacciones anafilácticas, 13 infecciones graves por SARS-CoV-2, y dos (02) casos de síncope. Tres (03) pacientes fallecieron del grupo de infectados gravemente por el SARS-CoV-2 tras la primera dosis de la vacuna.

Figura 4. Distribución de ESAVI según severidad



En relación con la distribución de ESAVI según severidad, en todos los rangos de edad se observa que la relación entre ESAVI leve y ESAVI moderado es aproximadamente 2.5:1

Figura 5. Distribución de ESAVI según severidad y rango de edad.



COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) y CHADOX1-NCOV-19

El CRI-EsSalud ha recibido y evaluado 44 casos de notificaciones de ESAVI para las vacunas COVID 19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) (N=14) y CHADOX1-NCOV-19 (N=30) en pacientes mayores de 65 años. Estos reportes contienen en total 57 acontecimientos adversos.

Al igual que en Sinopharm, las mujeres representan el grupo más afectado con al menos un ESAVI (86%).

Los ESAVI más reportados fueron dolor en la zona de aplicación, trastornos neurológicos (cefalea, mareos y somnolencia) y malestar general

Con respecto a la severidad, se presentó un caso de ESAVI severo, también considerado como AESI. Se trató de un paciente varón 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. El paciente tenía como antecedentes clínicos DM II, hipertensión arterial y Alzheimer.

Redes Asistenciales notificadoras

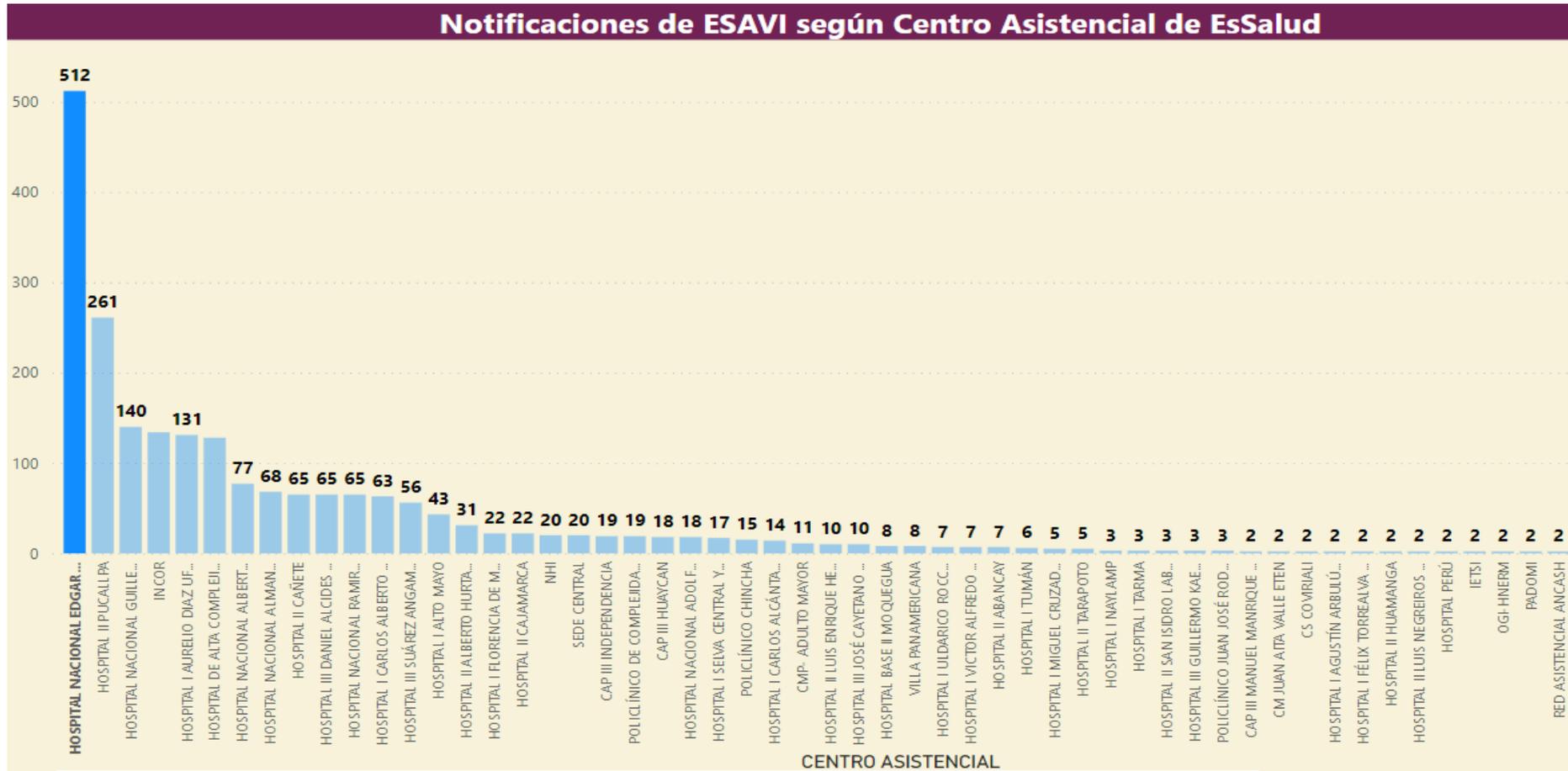
Se han identificado a 15 redes asistenciales notificadoras siendo Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Ica, La Libertad, Lambayeque, Madre de Dios, Madre de Dios, Moquegua, Piura, Tacna, Tarapoto, Tumbes y Ucayali. En lo que respecta a las redes prestacionales situadas en Lima y Callao (Red Prestacional Rebagliati, Almenara y Sabogal), el CRI-EsSalud ha recibido notificaciones de las tres (03). Además, se ha tomado conocimiento de reportes de ESAVI provenientes del personal administrativo de la SEDE CENTRAL de EsSalud.

Hasta el 30 de abril del presente año, el centro asistencial notificador con mayor número de reportes fue el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (n=512), seguido del Hospital II de Pucallpa (n=261) y el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (n=140) (ver Figura 7). Dos de estos tres hospitales están implementando Farmacovigilancia activa a las vacunas y están finalizando el quinto control, según el cronograma establecido en el protocolo de Farmacovigilancia Activa. Es importante destacar que el Comité de Farmacovigilancia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el Hospital II de Pucallpa, están haciendo farmacovigilancia impulsada a los adultos mayores que están siendo inmunizados contra la COVID-19

Figura 6. Redes asistenciales que reportaron al menos un ESAVI



Figura 7. Centros asistenciales que reportaron al menos dos ESAVI



CONCLUSIONES

- Hasta el 30 de abril del 2021, se ha administrado en EsSalud un total de 206,595 dosis de vacunas SARS-COV2 VACCINE (VEROCELL) y se ha recibido 2152 notificaciones de ESAVI, lo que corresponde a 1042 notificaciones por cada 100 000 dosis administradas. La mayor parte de reportes corresponde a la primera dosis (n=1483).
- Adicionalmente, se recibió 14 notificaciones de ESAVI para COMIRNATY (Pfizer-Biontech) y 30 para CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca), siendo la tasa de reporte para el primer caso 13,1 notificaciones por cada 100 000 dosis. No se logró estimar este indicador para el caso de la vacuna de Aztra Zeneca.
- Del total de notificaciones de ESAVI para las tres vacunas, se identificaron 4157 acontecimientos adversos (signos/síntomas), siendo alrededor de 150 tipos de ESAVI.
- Posterior a la revisión y análisis de las notificaciones no se ha encontrado a la fecha algún ESAVI desconocido que pueda ser causa de preocupación en el contexto de la vacunación en EsSalud. Los ESAVI más frecuentemente reportados fueron los trastornos nerviosos (cefalea, mareos, somnolencia), seguido de los trastornos generales (malestar general, sensación de alza térmica) y locales (dolor en la zona de aplicación) para las tres vacunas.
- Los casos de ESAVI severos están siendo gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la institución. Los ESAVI severos reportados y evaluados hasta la fecha fueron 25, siendo las más frecuente las neumonías severas por SARS-CoV-2 y algunos casos de anafilaxia.
- Se ha encontrado 36 posibles casos de eventos adversos de especial interés (AESI). Se resalta los casos de anafilaxia, síndrome de distrés respiratorio, anosmia, trombocitopenia y VAED. Sin embargo, aún está pendiente su evaluación por el equipo de especialistas clínicos.
- 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. Se destaca que, todo reporte ha sido verificado usando el ESSI (historia clínica electrónica) con la finalidad de verificar, completar la información reportada y disminuir el sesgo de información.
- Los reportes de ESAVI para la vacuna VEROCELL provienen principalmente de centros asistenciales que están implementando farmacovigilancia activa al personal de EsSalud. Las notificaciones de ESAVI para las vacunas COMIRNATY (Pfizer-Biontech) y CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca) provienen de profesionales de salud y de pacientes.

RECOMENDACIONES

- Implementar la estrategia de Farmacovigilancia impulsada en la población que están siendo vacunados contra la COVID-19. Es importante identificar y notificar cualquier ESAVI para cuantificar el riesgo, sin embargo, se resalta la importancia de identificar y comunicar prioritariamente los AESI propuestos por la OMS.

- Sensibilizar a los profesionales de la salud de la institución en la importancia de notificar ESAVI en el contexto del COVID-19, considerando que los ESAVI leves y moderados deben ser reportados usando el formato físico de notificación aprobado por la institución o a través del formato virtual disponible en la sección de FV y TV del IETSI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CIME. Tablas-sobre-seguridad-de-vacunas - MODERNA [Internet]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/01/ESP-tablas-sobre-seguridad-de-vacunas.pdf>
2. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis after Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA. 21 de enero de 2021;
3. AEMPS. 1º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19 (25-01-2021) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%e2%80%9119/1o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/>
4. Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/noticia/isp-publica-informe-estadistico-de-sintomas-asociados-a-la-vacuna-sars-cov-2/>
5. Secretaria de Salud. Covid-19 México. Comunicado Técnico Diario. México; 2021.
6. Instituto de Salud Pública (INS) de Chile. Tercer Informe Estadístico : ESAVI serios asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2 en Chile [Internet]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/03/20210319-Tercer-Informe-Estadistico-ESAVI-serias-VF-jrs-1.pdf>
7. Ministerio de Salud de la Nación en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa). 10 ° Informe de Vigilancia de seguridad de vacunas. [Internet]. Argentina; 2021. [Internet]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/10deg-informe-de-seguridad-en-vacunas>
8. Government of Canada. COVID-19 vaccine safety: Weekly report on adverse effects following immunization - Canada.ca. Canada; 2021.
9. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Seguridad de ls vacunas contra el COVID-19. USA; 2021.
10. MHRA - Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. 2021.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 09/02/2021. España; 2021.
12. DIGEMID. FICHA TÉCNICA DE VACUNA VERO CELL, INACTIVADA [Internet]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/COVID19/VACUNAS/SARS-COV-2/FICHA_TECNICA.PDF
13. Munoz FM, Cramer JP, Dekker CL, Dudley MZ, Graham BS, Gurwith M, et al. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine [Internet]. 23 de febrero de 2021 [citado 13 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21000943>

14. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3 SUPPL. 2):S483-523.