

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

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

INFORME DE FARMACOVIGILANCIA N°08-2021

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

PERIODO: 12/02 al 31/12

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

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

Diciembre, 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

Moisés Apolaya Segura
**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.
- Raquel Delgado Escalante, 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
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.

AGRADECIMIENTOS

- Enrique Cachay Rojas. Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología y presidente del Comité de Farmacovigilancia, HNERM- EsSalud
- Juan Carlos Aldave Becerra, Servicio de Alergia e Inmunología – HNERM- EsSalud
- Mariela Milla Pimentel, Servicio de Alergia e Inmunología – HNERM- EsSalud
- Guisela Alva Lozada Servicio de Alergia e Inmunología – HNERM- EsSalud
- José Joel Calero Herrera, Servicio de Alergia e Inmunología – HNERM- EsSalud
- Carla García, Servicio de Alergia e Inmunología – HNERM- 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. “Octavo 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° 08-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

- Desde el 09 de febrero al 31 de diciembre del 2021, el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) ha recibido en total 4049 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 63,60% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech), 28,70% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y el 7,71% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca). Sin embargo, hay que tener en cuenta que, la vacunación en la institución empezó con VEROCELL y a la vez, se implementó farmacovigilancia activa en 15 centros asistenciales, lo que explicaría la mayor proporción de notificaciones de ESAVI para esta vacuna.
- Del total de notificaciones, se identificaron 7479 ESAVI, siendo los trastornos neurológicos (cefalea, mareos y somnolencia) los más comunicados, seguidos por los generales y locales. Por encima del 60% de los reportes describen casos leves de ESAVI. No obstante, se ha registrado 65 casos de ESAVI severo (1.63%) de los cuales solo tres casos de anafilaxia resultaron relacionados a la vacuna VEROCELL (nivel A1)
- Se ha observado mayor frecuencia de reportes post-primera dosis (64,61%), en mujeres (73,40%) y personal con edades entre 40-65 años (47,02%). Estas tendencias se observaron mensualmente desde el inicio de la vacunación. 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.
- Con respecto a los AESI, hemos identificado 33 posibles casos (28 provenientes de las notificaciones de farmacovigilancia y cinco de la revisión de historias clínicas de la plataforma ESSI), de los cuales 26 cumplen con la definición de caso según "Brighton Collaboration/ACCESS". Los casos de AESI más frecuentes son accidente cerebrovascular y reacción anafiláctica. De acuerdo a la evaluación de causalidad, tres casos de anafilaxia resultaron relacionados a la vacuna VEROCELL (nivel A1)
- Se han recibido más de cuarenta y cinco (45) tipos de ESAVI para cada una de las vacunas, las que no están descritas en sus correspondientes fichas técnicas. Se ha informado a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (DIGEMID) quien es responsable de evaluar la inclusión de esta nueva información en las fichas técnicas correspondientes.
- En conclusión, durante el año 2021, el CRI-EsSalud no ha identificado problemas de seguridad que representen alguna causa de preocupación en el contexto de la vacunación contra la COVID-19. Como se aprecia en este informe y en los anteriores emitidos, la mayoría de notificaciones describen ESAVI leves y esperados. Por lo tanto, el beneficio que otorgan las vacunas a la población es mucho mayor al riesgo por no vacunarse contra la COVID-19.

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° 161-2021MINSA y N° 345-2021-MINSA, siendo los primeramente vacunados los profesionales de la salud de la institución.
- 1.9. Hasta octubre del 2021, se han publicado siete (07) 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

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. Según la DIGEMID, en el Perú, hasta el 31 de diciembre del 2021 se han autorizado (04) cuatro vacunas contra SARS-CoV-2, de las cuales se han adquirido (03) tres lotes que se mencionan a continuación:

Tabla 1. Información VACUNAS autorizadas en Perú

Vacuna	Fabricante	Tecnología	Cantidad de lotes adquiridos	Edad de aprobación en Perú
VeroCell	Sinopharm	virus inactivado	86	3 años de edad y mayores
Comirnaty	Pfizer-BioNTech	mRNA	52	12 años de edad y mayores
Vacuna COVID-19 AstraZeneca	AstraZeneca	Vector de Adenovirus recombinante	17	18 años de edad y mayores
COVID-19 Vaccine Janssen	Janssen	ADN recombinante	0	18 años de edad y mayores

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

Es decir, en el periodo de noviembre – diciembre se adquirieron (55) cincuenta y cinco lotes más, lo que nos da un total de (155) ciento cincuenta y cinco lotes, tomando en cuenta los (100) cien lotes adquiridos hasta el 31 de octubre del 2021 según el informe N° 07-CRIFyT-IETSI-2021 “Séptimo informe de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación (ESAVI) contra la COVID-19 en EsSalud”.

Seguridad de las vacunas en el mundo

Las vacunas contra la COVID-19 actualmente están siendo administradas en varias partes del mundo y a través de los sistemas de farmacovigilancia post-autorización se han logrado evidenciar problemas de seguridad (ESAVI¹ leves y moderados en su mayoría). De acuerdo con la información revisada, los ESAVI post-vacunación fueron por lo general leves y moderados, siendo los más frecuentes: **cefalea, dolor en la zona de vacunación, mareos, náuseas y malestar general.**

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 (SGB), entre otros. Así, un estudio alemán de (Greinacher et al., 2021) mostraba once casos de pacientes en Alemania y Australia, donde la vacunación con ChAdOx1 nCov-19 puede resultar en el raro desarrollo de trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra el PF4, que simula clínicamente la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina, sin embargo, (Pottegård et al., 2021) en un estudio de cohorte poblacional de Dinamarca y Noruega, señalan que si bien se han presentado 148 792 personas en Dinamarca (edad media 45 años, 80%

¹ ESAVI: Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización

mujeres) y 132 472 en Noruega (edad media 44 años, 78% mujeres), los beneficios de protección de la vacuna ChAdOx1 nCov-19 supera de lejos a los riesgos por no vacunarse contra la COVID-19.

A finales de mayo del 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) señaló que se han administrado aproximadamente 160 millones de dosis de la vacuna de Pfizer, 19 millones de dosis de Moderna, 40 millones de AstraZeneca y 2 millones de Janssen. Asimismo, según la base de datos de EudraVigilance, se han reportado algunos casos de miocarditis después de la vacunación con Pfizer (122), Moderna (16) y AstraZeneca (38). También se notificaron pacientes con pericarditis posvacuna para Pfizer (126 casos), Moderna (18), AstraZeneca (47) y la vacuna del vector viral COVID-19 de Janssen (1). En base a esta información, Salvatore et al. estimó una tasa de notificación muy baja de estos eventos adversos de 2,0 por millón de dosis para las vacunas de vectores virales y 1,6 por millón de dosis para las vacunas de ARNm, concluyendo así, en que los beneficios de la vacunación continúan superando los riesgos de miocarditis o pericarditis.

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 17 de diciembre del 2021. (Tabla N° 03).

Tabla 2. Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en Latinoamérica (actualizado hasta 31/12/2021)

Fecha de publicación del informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI
30/10	México (Alcocer & López-Gatel, 2021)	Pfizer-BioNTech	16 646 623	NI/18 074	Cefalea, dolor o sensibilidad en el sitio de aplicación, mialgias, astenia, fatiga y disnea.	NI
		AstraZeneca	38 516 372	NI/ 7 859		NI
		Sinovac	14 532 954	NI/ 1 749		NI
		Sputnik V	5 812 864	NI/829		NI
		Cansino	2 979 697	NI/1 412		NI
		Janssen	1 035 859	NI/812		NI
		Moderna	2 318 057	NI/310		NI
15/10	Chile	Sinovac	18 938 998	5 722/(NI)	Cefalea, reacción en el sitio de inyección, mialgia, prurito, náuseas, diarrea, malestar general, fiebre, mareos, vómitos,	NI

	(Informe Estadístico: ESAVI de Vacuna SARS-CoV-2 Dosis de Refuerzo, 2021)				urticaria, erupción cutánea, garganta, dolor, disnea.	
		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
29/10	Argentina (Ministerio de Salud Argentina, 2021)	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
09/12	Costa Rica (Ugarte, 2021)	Pfizer – BioNTech	NI	6 124	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	3 031	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, edema, prurito.	NI

Tabla 3. Información de ESAVI de VACUNAS contra COVID-19 en Países de Alta Vigilancia Sanitaria (PAVS)

Fecha de informe	País	Vacuna	N° de Dosis	N° de reportes/N° de ESAVI	ESAVI más frecuentes	AESI
03/12	Canadá (Canada, 2021)	Pfizer-BioNTech	61 495 494	28 825/ (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 parestesia.	106 eventos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), Paro cardíaco (39), Falla cardíaca (38), Infarto al miocardio (93), Miocarditis/ pericarditis (1428), trombosis venosa profunda (241), parálisis de Bell/parálisis facial (679), anafilaxia (683).
		Moderna				
		Covishield				
		AstraZeneca				
		Johnson y Johnson				
16/12	Estados Unidos (CDC, 2021)	Pfizer-BioNTech	485 millones	10 483/(NI)	NI	1908 informes de casos de Miocarditis y pericarditis
		Moderna			NI	
		Johnson y Johnson			Síndrome de trombosis con trombocitopenia (poco frecuentes).	57 notificaciones de Trombosis – trombocitopenia, 278 informes SGB
16/12	Reino Unido (Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting, 2021)	Pfizer-BioNTech	46 millones	141 866/ (405 234)	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.	69 informes de SGB. 2 informe de síndrome de Miller Fisher, 29 casos de eventos tromboembólicos, 507 informes de miocarditis y 365 informes de pericarditis.
		AstraZeneca	50 millones	239 314/ (848 326)		472 informes de SGB, 27 informes de Miller Fisher, 428 casos de eventos tromboembólicos 171 informes de miocarditis y 198 informes de pericarditis.
		Moderna	2, 9 millones	22 270/ (73 833)		7 informes de SGB, 2 casos de eventos tromboembólicos, 111 informes de miocarditis, 63 informes de pericarditis y uno de miocarditis por hipersensibilidad y endocarditis.

24/11	España (AEMPS, 2021.)	Pfizer-BioNTech	50 812 969	28 967/ (73 509)	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar, fatiga, náuseas, linfadenopatía, astenia y escalofríos	221 notificaciones de Miocarditis y Pericarditis
		Moderna	9 166 782	8 352/ (23 790)	Pirexia, cefalea, mialgia, dolor en la zona de vacunación, malestar, escalofríos, fatiga, náuseas, artralgia, linfadenopatía.	79 notificaciones de Miocarditis y Pericarditis
		AstraZeneca	9 789 955	12 061/ (36 909)	Pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, malestar, dolor en la zona de vacunación, fatiga, náuseas, mareo y artralgia.	458 casos de Trombosis de sebos venosos cerebrales (TSVC)
		Johnson y Johnson	1 976 296	1 370/ (3 763)	Pirexia, cefalea, mialgia, malestar, fatiga, mareo, escalofríos, náuseas, astenia y dolor en la zona de vacunación.	NI

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

ANÁLISIS

1. Monitoreo de ESAVI en EsSalud

Hasta la fecha el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSALUD) continúa recibiendo notificaciones de ESAVI y realiza un monitoreo permanente a los eventos adversos de especial interés (AESI) que pueden aparecer tras la vacunación contra la COVID-19. Una ventaja para realizar esta actividad es el acceso a las historias clínicas electrónicas que nos permite completar la información y revisar los desenlaces.

Se recuerda 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, es importante considerar estos puntos:

- 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.
- Un reporte de ESAVI puede tener más de un ESAVI.
- En el caso de AESI, se ha evaluado la definición del caso.
- La evaluación de causalidad se ha realizado para los casos de AESI y ESAVI severo.

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 09 de febrero al 31 de diciembre del 2021, el CRI-EsSalud ha registrado en la BDIFV un total 4049 notificaciones de ESAVI, es decir, 2575 notificaciones para la vacuna VeroCell (Sinopharm), 1162 para la vacuna Comirnaty (Pfizer) y 312 para la vacuna CHADOX1-NCOV-19. A partir de este total de notificaciones, se han identificado **7479 acontecimientos adversos** en total (ver Tabla

Nº 03), 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 4. 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	2575 (63,60%)	4927	1:1,9
COMIRNATY	Pfizer	1162 (28,70%)	2087	1:1,8
CHADOX1NCOV-19	Aztra Zeneca	312 (7,71%)	465	1: 1,5
TOTAL		4049	7479	

En relación a la presentación de ESAVI mensual según el tipo de vacuna, durante el mes de febrero a abril la vacuna VEROCELL fue la más usada por lo que el número de reportes en ese periodo de tiempo fue mayor para esta vacuna en comparación a las otras marcas. En el mes de diciembre la cantidad de notificaciones para COMIRNATY fue mayor que VEROCELL y CHADOX1NCOV-19, aparentemente por ser la más usada en este periodo. La distribución de ESAVI para cada vacuna según la fecha de inicio reportada se detalla en la Figura Nº 1.

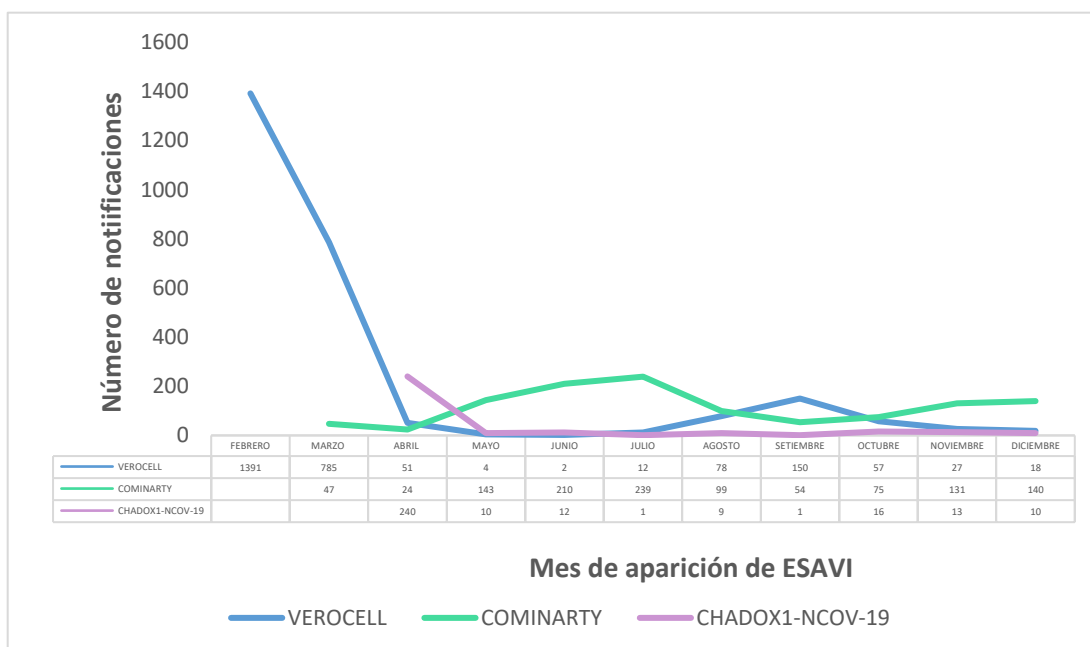


Figura 1. ESAVI mensual según tipo de vacuna

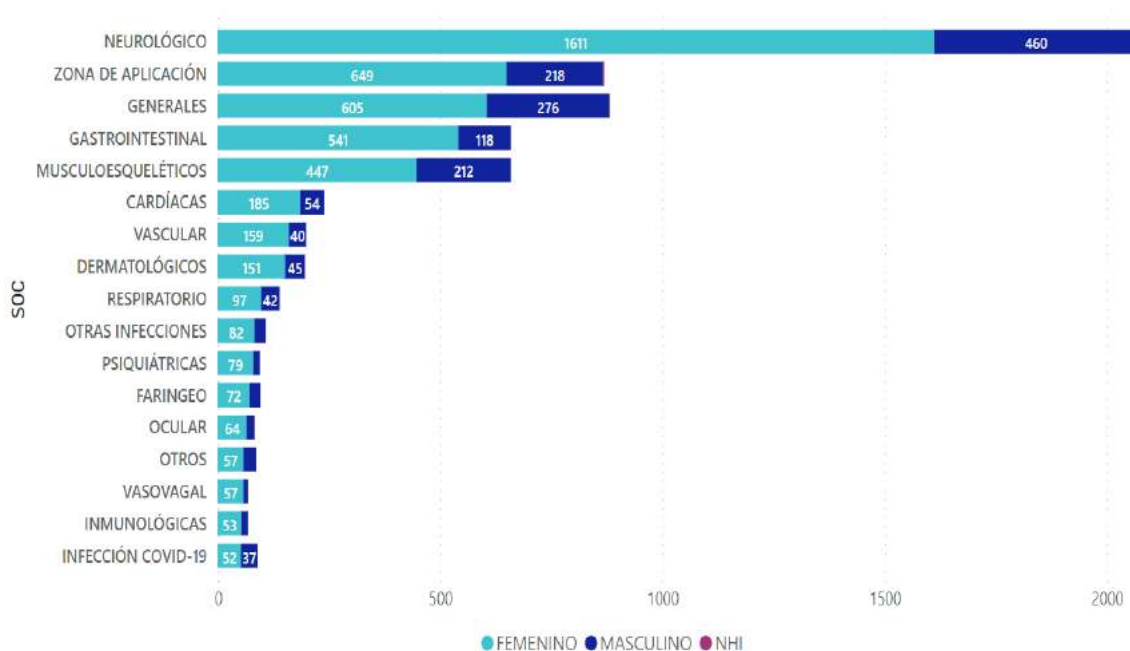
Edad y género

En relación con el género, se ha recibido mayor número de notificaciones con mujeres afectadas con al menos un ESAVI (73,40%; n=2972). 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 (47,02%), seguidos por los menores de 40 años (37,56%) (ver Fig 3.). Se desconoce las características del total de personas expuestas a la vacuna, por lo que no es factible indicar que las mujeres y aquellos entre los 40 a 65 años sean los grupos poblacionales que presentan más ESAVI.

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

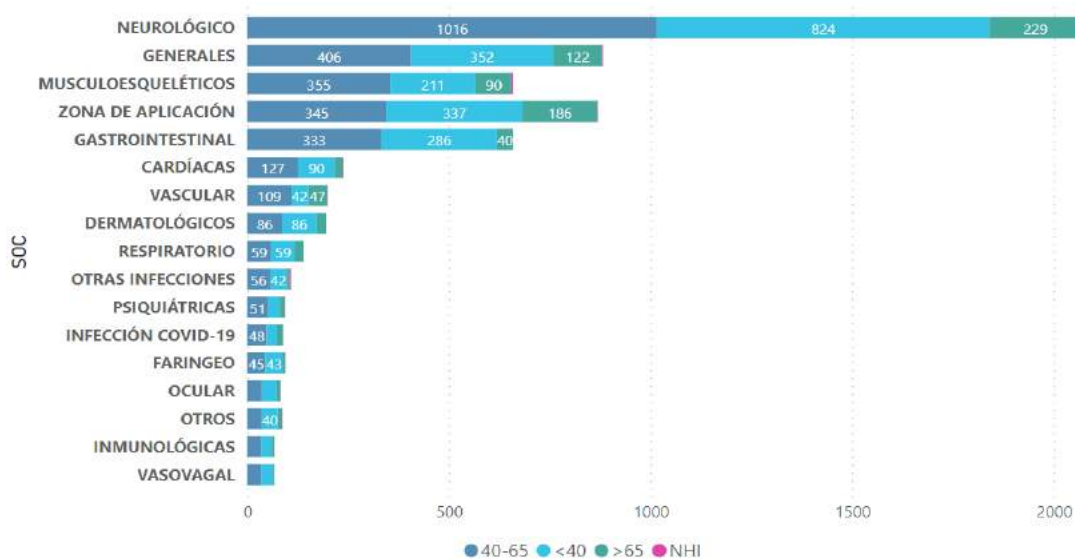
En la figura N°2 se aprecia que los trastornos neurológicos continúan siendo los mayormente reportados (cefalea, mareos y somnolencia), seguido por los generales (malestar general, fiebre y fatiga) y locales (dolor y prurito en la zona de aplicación). Tal como se describió en el informe N° 06 y 07.

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



NHI = No hay Información

Figura 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

Hasta diciembre de 2021, el CRI-EsSalud ha tomado conocimiento de más de 100 notificaciones de potenciales eventos adversos de especial interés (AESI), dentro de los que incluyen ocho correspondientes al periodo noviembre - diciembre 2021 (cinco casos provienen de la plataforma “ESSI”, descritos en la sección “detección de posibles AESI a partir de ESSI” y tres de los reportes de farmacovigilancia). De este total, se ha identificado un caso nuevo de anafilaxia tras la inmunización con VEROCELL, el que ha sido confirmado como AESI, y tras la evaluación de causalidad según la metodología de OMS, este tiene un nivel de causalidad A1 con la vacuna, Por lo tanto, hasta la fecha, se mantienen los veinticinco casos de AESI confirmados (descritos en el informe anterior), y se agrega un caso más de AESI, siendo hasta la actualidad 26 AESI; finalmente, según la evaluación de causalidad, tres estarían relacionados a la vacuna VEROCELL (nivel de causalidad A1).

Tabla 5. AESI, Desenlace, Definición de caso y causalidad

AESI (01/11 - 31/12)	VERO CELL	COMINARTY	CASO *	CAUSALIDAD **
N= 08	N=02	N=06		
Reacción anafiláctica N=01	1 R (01)	-	SI	SI
TVP en miembro superior N=01	1 RCS (01)	-	NO	NO
TVP en miembro inferior N=04	-	4 RCS (04)	NO	NO
ACV N=01	-	1 RCS (01)	NO	NO
Convulsión generalizada N=01	-	1 R (01)	NO	NO

ACV: Accidente Cerebro Vascular; R: 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 vacunación (AESI): manual del usuario para la clasificación revisada de la OMS, 2a ed., Actualización de 2019, Link: <http://qvsii-aeftools.org/index.html>.

Severidad de ESAVI

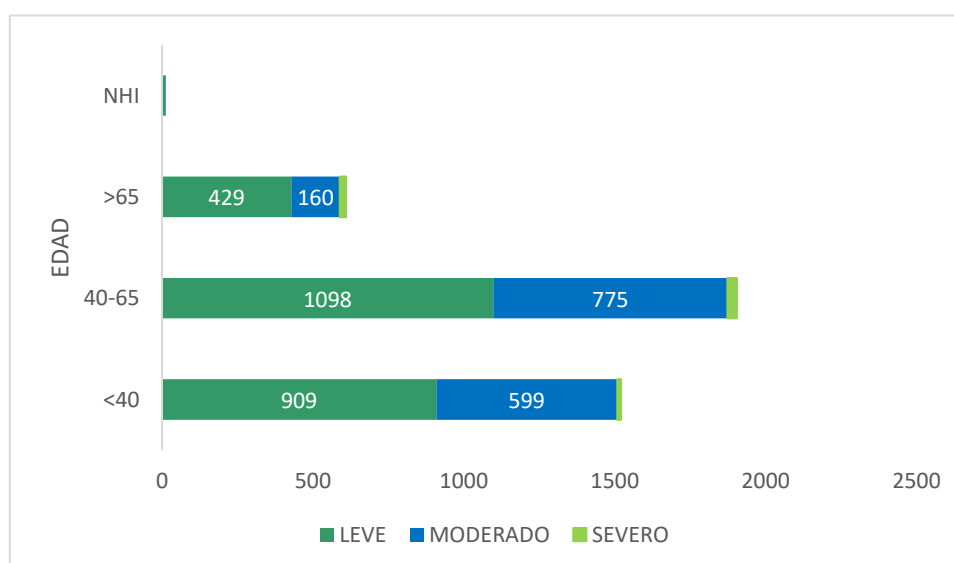
La mayor parte de reportes describen casos leves de ESAVI (60,56%; n=2452) (ver Fig. N° 04). Durante el periodo noviembre a diciembre se han registrado diez (10) nuevos casos de ESAVI severo (ver Tabla N°07) lo que hace un total de sesenta y cinco (65) desde el inicio de la vacunación contra la COVID-19. Nueve casos fueron valorados como C y uno fue evaluado como A1 en relación a la causalidad, por lo tanto, se agrega un caso más a los dos casos de AESI severo previamente mencionado en informes anteriores, teniendo un total de tres (03) AESI severos relacionados directamente a la vacunación.

Tabla 6. ESAVI severo, desenlaces y su asociación por tipo de vacuna contra la COVID-19

ESAVI SEVERO N=10	VEROCELL N=03 Desenlace		COMIRNATY N=07 Desenlace		CHADOX1 – NCOV19 N=00 Desenlace		CAUSALIDAD CON LA VACUNA**
	N°	Desenlace	N°	Desenlace	N°	Desenlace	
Anafilaxia	01	01 R	-	-	-	-	SI
Neumonía severa	-	-	01	01 R	-	-	NO
ACV	-	-	01	01 RCS	-	-	NO
Trombosis venosa profunda	-	-	4	04 RCS	-	-	NO
Trombosis venosa de miembro superior	01	01 RCS	-	-	-	-	NO
Neuromielitis óptica	01	01 RCS	-	-	-	-	NO
Miopatía Inflamatoria	-	-	01	01 RCS	-	-	NO

ACV: Accidente Cerebro Vascular, R: Recuperado; RCS: Recuperado con secuela; **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://qvsf-aefitools.org/index.html>

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.

Se realizó una búsqueda en el ESSI usando los siguientes términos diagnósticos: “*Embolia, trombosis y sus sinónimos directos*”, “*pericarditis, miocarditis y sus sinónimos directos*” y “*Guillain-Barré y sus sinónimos directos*”.

Resultados:

Entre el periodo noviembre – diciembre 2021, se identificaron cuarenta (40) nuevos casos de ESAVI según el término de búsqueda en el sistema ESSI, de los cuales veinticuatro (24) han sido considerados como posibles AESI, siendo en total cincuenta y tres (53) al sumarse con los veintinueve (29) casos reportados en el informe N° 07. De este total, más del 60% de los casos apareció después de la segunda dosis, veinte y cinco (25) cumplieron la definición de caso según “Brighton Collaboration /ACCESS”, sin embargo, sólo cinco (05) presentaron todos los datos requeridos para la evaluación de causalidad según la metodología de la OMS, y el resto no presenta información relevante como el tipo de vacuna ni dosis. De los cinco (05) casos, cuatro (04) fueron trombosis venosa profunda (TVP) de miembro inferior y una (01) TVP de miembro superior, una (01) se presentó posterior a la vacunación con VEROCELL y cuatro (04) posterior a la vacunación con COMIRNATY, cuatro (04) se presentaron posterior a la primera dosis y una (01) posterior a la segunda dosis. Con la información disponible de estas cinco (05) notificaciones, aplicando la metodología de la OMS todas tuvieron una clasificación de categoría “C” o tipo C, lo cual significa que no existe una asociación con la vacuna o que podría resultar coincidente.

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

VEROCELL (SINOPHARM)

Como se aprecia en la tabla N° 06, el 63,60% (n=2575) de las notificaciones recibidas por el CRI-EsSalud desde el inicio de la vacunación contra la COVID-19 corresponden a la vacuna inactivada VEROCELL.

a) Edad y género

En relación con el género, en el periodo de noviembre a diciembre recibimos treinta y siete (37) notificaciones sobre mujeres afectadas con al menos un ESAVI, lo que finalmente, al sumar las notificaciones realizadas en meses anteriores hacen un total de 1982 (76,97%) reportes de ESAVI recibidos desde el inicio de la vacunación contra la COVID-19. En relación con la edad, recibimos cuarenta y uno (41) nuevas notificaciones de ESAVI, correspondientes a los menores de 40 años, lo que asciende a 1267 (49,20%) el número total de reportes para este grupo poblacional. (Ver Fig. 2).

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

En el último periodo de noviembre a diciembre identificamos setenta y seis (76) nuevos ESAVI, haciendo un total de **4927**, siendo aproximadamente dos ESAVIs por cada notificación. Hasta la fecha, los más reportados fueron cefalea, dolor en la zona de vacunación y mareos. La mayoría de notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la **primera dosis (67,61%; n=1741)**.

Es importante mencionar que, hasta ahora hemos identificado en total alrededor de **200 tipos de ESAVIs** que no se encuentran en la ficha técnica para esta vacuna. Dentro de los nuevos ESAVIs se han identificado: trombosis venosa, blefaroespasmo, metrorragia e inflamación de la mama.

c) Severidad

En el último periodo recibimos más reportes de ESAVI leve y moderado para VEROCELL, por lo tanto, las notificaciones para esta vacuna continúan siendo en su mayoría leves (65,59%; n=1689). Solo se resaltan tres notificaciones de anafilaxia reportadas previamente como ESAVI severo para esta vacuna, las cuales fueron evaluadas según la metodología de la OMS y resultaron confirmadas.

COMIRNATY (Pfizer)

Se recibieron **1162 notificaciones de ESAVI** relacionadas a la inmunización con la vacuna COMIRNATY.

a) Género y edad

En relación con el género al igual que VEROCELL, las mujeres fueron las más afectadas, en el periodo de noviembre a diciembre recibimos 197 notificaciones sobre mujeres afectadas con al menos un ESAVI, lo que finalmente al sumar a las notificaciones realizadas en meses anteriores hacen un total de 792, representando aproximadamente el 68,16% de las personas inmunizadas con la vacuna COMIRNATY. Adicionalmente, en este periodo recibimos 101 nuevas notificaciones de ESAVI correspondiente al rango de 40 a 65 años, lo que hace en total 659 (56,71%) desde el inicio de la vacunación con COMIRNATY.

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

En el último periodo identificamos 504 eventos adversos, haciendo un total de 2087 siendo una razón de 1,8 ESAVI por cada notificación. Hasta la fecha, los ESAVI más reportados para COMIRNATY fueron cefalea, dolor en la zona de vacunación y dolor en la extremidad superior.

Al igual que VEROCELL, la mayoría de las notificaciones de ESAVI ocurrieron posterior a la primera dosis (50,86%; n=591).

Dentro de los nuevos ESAVI reportados resaltamos algunos que no están en la ficha técnica de la vacuna tales como: disartria, hiperpigmentación, lipotimia, miopía inflamatoria, trombosis venosa, abasia, edema de lengua, deshidratación y convulsión tónica-clónica.

c) **Severidad**

En el último periodo las notificaciones para esta vacuna se han incrementado, siendo en su mayoría ESAVIs moderados (53,87%; n=626). Además, se reportaron veintiséis (26) casos de ESAVI severo para COMINARTY, pero tras la evaluación de causalidad según la recomendación metodológica de la OMS, ninguna resultó tener causalidad con la vacuna.

CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca)

El CRI-EsSalud ha recibido en total **309 notificaciones de ESAVI** para CHADOX1-NCOV-19, lo que corresponde a **460 ESAVIs (1,5 ESAVI** por cada notificación). De este total, 23 se notificaron en el periodo noviembre-diciembre. Los ESAVIs más reportados fueron dolor en la zona de vacunación, cefalea y mareos. El 95,1% de los ESAVI reportados (n=283) para CHADOX1-NCOV-19 aparecieron posterior a la administración de la primera dosis. El 85,93% de los ESAVI notificados fueron descritos como leves. Al igual que las otras vacunas, las notificaciones de ESAVI corresponden a mujeres y a personas menores de 40 años.

Dentro de los **ESAVI severos**, se reportaron seis (06) 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.

Algunos de los ESAVI que fueron reportados en este último periodo al CRI-EsSalud para la vacuna CHADOX1NCOV-19 y **no están en la ficha técnica son**: Opresión torácica e hiperemia conjuntival, tinnitus y prurito ocular.

Tabla N°07. Características de ESAVI según vacuna

Variable	Reporte Global de ESAVI		VEROCELL		COMIRNATY		CHADOX1 - NCOV19	
	4049	(%)	2575	(%)	1162	(%)	312	(%)
ESAVI								
TR por 100 000 dosis	NHI		NHI		NHI		NHI	
Total de pacientes afectados	3733		2426		1004		303	
AA	7479		4927		2087		465	
Reporte de ESAVI: AA	1:1.8		1:1.9		1:1.8		1:1.5	
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	
FARMACOVIGILANCIA								
Activa	2039	50.36	1303	50.60	453	38.98	283	96.6
Espontánea	1698	41.94	1201	46.64	478	41.14	19	2.7
Impulsada	312	7.71	71	2.76	231	19.88	10	0.8
DOSIS								
Primera	2616	64.61	1741	67.61	591	50.86	284	95.1
Segunda	1129	27.88	716	27.81	386	33.22	27	4.6
Tercera de refuerzo	172	4.25	0	0.00	172	14.80	0	0.00
NHI	132	3.26	118	4.58	13	1.12	1	0.4
GÉNERO								
Femenino	2972	73.40	1982	76.97	792	68.16	198	62.7
Masculino	1069	26.40	586	22.76	369	31.76	114	37.3
NHI	8	0.20	7	0.27	1	0.09	0	0.0
EDAD								
<40	1521	37.56	1267	49.20	216	18.59	38	0.0
40-65	1904	47.02	1225	47.57	659	56.71	20	3.4
>65	611	15.09	88	3.42	269	23.15	254	96.6
NHI	13	0.32	11	0.43	2	0.17	0	0.0
SEVERIDAD								
Leve	2452	60.56	1689	65.59	510	43.89	253	85.9
Moderado	1531	37.81	852	33.09	626	53.87	53	12.2
Severo	66	1.63	34	1.32	26	2.24	6	1.9
DESENLACE								
Recuperado	3638	89.85	2228	86.52	1103	94.92	307	98.5
No recuperado	10	0.25	2	0.08	8	0.69	0	0.0
Recuperado con secuela	67	1.65	48	1.86	18	1.55	1	0.4
Muerte	16	0.40	6	0.23	7	0.60	3	1.1
Desconocido	318	7.85	291	11.30	26	2.24	1	0.0

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

CENTROS DE VACUNACIÓN NOTIFICADORES

El CRI-EsSalud ha recibido notificaciones de 27 centros de vacunación a nivel nacional de la institución, 18 corresponden a Redes asistenciales y 9 a centros de vacunación descentralizados situadas en Lima y Callao. A continuación, se presentan los cinco centros de vacunación con mayor número de reportes de ESAVI de vacunas contra la COVID-19:

Tabla 8. Los 05 Centros de vacunación notificadores

Centro de vacunación	Cantidad (n=723)
Real Felipe	444
Miller	98
Parque de las Leyendas	94
La Libertad	15
Cepunt	11
Otros	61

Es importante destacar que, los reportes provenientes de los centros de vacunación descentralizados como vacunatorio Real Felipe, Miller y Parque de la Leyendas están haciendo farmacovigilancia espontánea e impulsada como parte del plan de la vigilancia de la seguridad de las vacunas en la población que está siendo inmunizada frente a la COVID-19.

CONCLUSIONES

- Desde el 09 de febrero al 31 de diciembre del 2021, el CRI-EsSalud ha recibido en total 4049 notificaciones de ESAVI, de los cuales el 63,60% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm-Biontech), 28,70% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y el 7,71% a la vacuna CHADOX1-NCOV-19 (Aztra Zeneca). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vacunación en la institución empezó con VEROCELL y a la vez se implementó farmacovigilancia activa en 15 centros asistenciales, lo que explicaría la mayor proporción de notificaciones para esta vacuna.
- De este total de notificaciones, se identificaron 7479 ESAVIs, siendo los trastornos neurológicos (cefalea, mareos y somnolencia) los que se reportaron con más frecuencia, seguidos por los generales y locales. Por encima del 60% de los reportes describen casos leves de ESAVI. No obstante, se ha registrado 65 casos de ESAVI severo (1.63%) de los que solo tres casos de anafilaxia resultaron relacionados a la vacuna VEROCELL (nivel A1).
- Con respecto a los AESI, hemos identificado 33 posibles casos (28 provenientes de FV y 05 de la revisión de historias clínicas de la plataforma ESSI), de los cuales hemos confirmado que 26 cumplen con la definición de caso según "Brighton Collaboration/ACCESS", siendo las notificaciones de AESI más frecuentes ACV y reacciones anafiláticas. Tras la evaluación de causalidad por los especialistas clínicos, se confirmaron sólo tres casos de anafilaxia post-administración de la vacuna VEROCELL (nivel A1).
- Se ha observado mayor frecuencia de reportes durante la primera dosis (64,61%), en mujeres (73,40%) y personal con edades entre 40-65 años (47,02%). Estas tendencias se observaron mensualmente desde el inicio de la vacunación. 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.
- Se han recibido más de cuarenta y cinco (45) tipos de ESAVI para cada una de las vacunas, las que no están descritas en sus correspondientes fichas técnicas. Es responsabilidad de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios evaluar su inclusión en las fichas técnicas correspondientes.
- En conclusión, durante el año 2021 no se han identificado problemas de seguridad que representen alguna causa de preocupación en el contexto de la vacunación contra el COVID-19. Como se describe en este informe y en los anteriores emitidos, la mayoría de las notificaciones describen ESAVIs leves y esperados. Por lo tanto, el beneficio que otorgan las vacunas a la población es mucho mayor que los riesgos.
- Hemos encontrado mayor proporción de reportes de ESAVI moderado para COMIRNATY (Pfizer) a diferencia de la vacuna VERO CELL y CHADOX1-NCOV-19, no se ha observado alguna característica única por la cual se haya debido esta mayor proporción, podrían deberse a diferentes factores, desde el mecanismo de acción molecular de tipo ARNm que puede desencadenar múltiples reacciones idiosincráticas del sistema inmunitario, así como los componentes físico-químicos de la vacuna que son capaces de generar eventos adversos.

TENER EN CUENTA LO SIGUIENTE:

- Las notificaciones corresponden a ESAVI y no deben ser consideradas como reacción adversa a medicamentos (RAM).
- Se distingue reportes o notificaciones de ESAVI de ESAVI. Un reporte puede contener más de un ESAVI.
- 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. Además, como parte de la vigilancia se revisan los casos de trombosis, miocarditis, síndrome de Guillain-Barre, entre otros por medio de la búsqueda de los hospitales y se evalúan su asociación con las vacunas.
- 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. Por lo tanto, no se puede afirmar que hay más problemas de seguridad por esta vacuna en relación a las otras.

LIMITACIONES:

- No podemos estimar tasas de reportes, tampoco riesgos absolutos al no disponer información de la población expuesta a vacunas contra la COVID-19 (número total de expuestos por vacuna, % de mujeres, % de hombres, % personas con dos dosis completas, etc) en los vacunatorios de ESSALUD.
- La búsqueda a través del sistema ESSI, que contiene la fuente de las historias clínicas electrónicas, fue un limitante para obtener datos objetivos del tipo de vacuna, dosis administrada, fechas de inmunización y la falta de información de alguna sospecha de ESAVI por paciente, que pudiera llegar a complementar la información proveniente de notificaciones espontáneas, así como de la búsqueda activa del propio CRI-EsSalud.
- No se logró evaluar la causalidad para los ESAVIS leves y moderados puesto que en cantidad superan más de 7 mil acontecimientos adversos (signos y síntomas). Se dio prioridad a los ESAVI severos y AESI.

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.

- El área encargada del sistema ESSI, diseñada para el llenado de las historias clínicas electrónicas, debería considerar gestionar, que el personal acreditado del llenado de estas mismas, incluyan datos relevantes en referencia a la inmunización, y los mencionados en la sección de limitantes, con la finalidad de que esta promueva una adecuada gestión de riesgo en beneficio de la institución y los asegurados.
- Instamos a los profesionales de la salud de la institución a considerar todos los posibles ESAVI y describirlas en la historia clínica electrónica, considerando el tipo de vacuna (Marca), la dosis de sospecha (1ra dosis, 2da dosis y 3ra dosis). la fecha de inicio de ESAVI, y más datos relevantes descritos en el informe.
- Recomendamos a los asegurados y población en general a vacunarse, y/o completar la dosis de refuerzo, esto ha conllevado a la disminución de reportes de ESAVI, sobre todo de casos severos.
- 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. AEMPS. (2021, diciembre). *10º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19— Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. Recuperado 6 de enero de 2022, de <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
2. Alcocer, J., & López-Gatel, H. (2021, octubre). *REPORTE ESAVI COVID-19 OCTUBRE 2021*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/682464/REPORTE_ESAVI_2021_10.pdf
3. Canada, P. H. A. of. (2021, enero 8). *COVID-19 vaccine safety: Weekly report on side effects following immunization [Datasets;statistics;education and awareness]*. Aem. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/#a3>
4. CDC. (2020, febrero 11). *Vacunación contra el COVID-19*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>
5. *Coronavirus vaccine—Weekly summary of Yellow Card reporting*. (2021). GOV.UK. Recuperado 6 de enero de 2022, de <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
6. Greinacher, Thiele, T., Warkentin, T., Weisser, K., Kyrle, P., & Eichinger, S. (2021). *Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination | NEJM*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
7. Informe Estadístico: ESAVI de Vacuna SARS-CoV-2 Dosis de Refuerzo. (2021). Recuperado 6 de enero de 2022, de <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/11/20211117-Informe-estadistico-ESAVI-dosis-de-refuerzo-VF-ANAMED-2-1.pdf>
8. Ministerio de Salud Argentina. (2021). 15o Informe de vigilancia de seguridad en vacunas. Recuperado 6 de enero de 2022, de <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/15o-informe-de-vigilancia-de-seguridad-en-vacunas>
9. Pottegård, A., Lund, L. C., Karlstad, Ø., Dahl, J., Andersen, M., Hallas, J., Lidegaard, Ø., Tapia, G., Gulseth, H. L., Ruiz, P. L.-D., Wattle, S. V., Mikkelsen, A. P., Pedersen, L., Sørensen, H. T., Thomsen, R. W., & Hviid, A. (2021). Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: Population based cohort study. *BMJ*, 373, n1114. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>
10. Salvatore, P., Ann, G., & A. Robert, D. (2021). Myocarditis, Pericarditis and Cardiomyopathy After COVID-19 Vaccination. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.07.011>
11. Shapiro, S., David, B., Potasman, I., & Rahamim, D. (2021). *Tasa de síndrome de Guillain-Barré recurrente después de la vacuna de ARNm COVID-19 BNT162b2 – Neuro Sciences*. <https://neurosciences.com/2021/10/02/tasa-de-sindrome-de-guillain-barre-recurrente-despues-de-la-vacuna-de-ar-nm-covid-19-bnt162b2/>
12. Ugarte, K. V. (2021). *Reportes de eventos post vacunación contra COVID-19 se presentan en 0,2% de la población vacunada: Dolor de cabeza continúa siendo el más frecuente*. Ministerio de Salud Costa Rica. Recuperado 6 de enero de 2022, de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/746-noticias-2021/2229-reportes-de-eventos-post-vacunacion-contra-covid-19-se-presentan-en-0-2-de-la-poblacion-vacunada-dolor-de-cabeza-continua-siendo-el-mas-frecuente>