

**RECOMENDACIONES DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN FRENTE A LA
OCURRENCIA DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A VACUNACIÓN
E INMUNIZACIÓN (ESAVI) DE VACUNAS COVID-19 EN USO EN CHILE
O DE ESPECIAL INTERÉS PARA CHILE**

Al momento de la emisión de esta recomendación, en Chile se registraban más de 32.000 defunciones asociadas a COVID-19 (1). Este constituye un problema de salud pública por su carácter epidémico que, a la fecha, carece de tratamiento farmacológico específico. Sin embargo, ya se cuenta con algunas vacunas autorizadas para uso, aunque la duración de su protección, su capacidad para interrumpir la transmisión viral y su eficacia frente a variantes emergentes de SARS-CoV-2 se encuentran en estudio. Desde el 24 de diciembre de 2020, el Programa Nacional de Inmunizaciones implementa la vacunación contra SARS-CoV-2 con el fin de preservar la integridad de los servicios asistenciales y las funciones críticas que permiten mantener la infraestructura del país, junto con prevenir mortalidad y morbilidad en subgrupos de la población con mayor riesgo de muerte y complicaciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2 (2).

Las vacunas COVID-19 autorizadas para uso en Chile han demostrado eficacia contra COVID-19 sintomático, especialmente contra cuadros severos, los que con mayor probabilidad pueden derivar en casos de muerte. Las vacunas, como los productos farmacéuticos en general, pueden producir eventos adversos, es decir, reacciones adicionales al propósito inmunológico o terapéutico para el que el producto fue desarrollado, pudiendo estas reacciones ser o no serias. En el caso de las vacunas COVID-19, la mayoría de los eventos adversos ocurren en el sitio de la inyección, por ejemplo, dolor o enrojecimiento, dolor en el brazo, o corresponden a síntomas generalizados como una enfermedad similar a la gripe, cefalea, escalofríos, fatiga, náuseas, fiebre, mareos, dolores musculares, entre otros. Estos suelen asociarse a una respuesta inmune normal y esperable frente a las vacunas. Junto con monitorizar la ocurrencia de eventos adversos y evaluar la posible relación causal con las vacunas, los eventos adversos deben estudiarse continuamente en relación con los beneficios esperados en la prevención de enfermedad en su respectivo contexto epidemiológico.

A la fecha, son cuatro las vacunas COVID-19 autorizadas por el Instituto de Salud Pública para uso en Chile, la de Pfizer/BioNTech (3), Sinovac (4), AstraZeneca/Universidad de Oxford (5) y CanSino (6). Al igual que con todas las vacunas y productos farmacéuticos, en Chile la seguridad de las vacunas COVID-19 se monitoriza continuamente y la evaluación de los beneficios de su uso frente a los posibles riesgos es una actividad permanente.

1. Generalidades de los Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización

Un Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización— ESAVI— corresponde a cualquier ocurrencia médica adversa que se produce después de la vacunación pero que no necesariamente está relacionada de manera causal con el uso de la vacuna. El evento adverso puede ser una señal desfavorable, no intencional, un hallazgo de laboratorio anormal, un síntoma o una enfermedad (7).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), los ESAVI pueden pertenecer a cinco grandes grupos de origen (7), que son:

1. Reacción relacionada a la vacuna: el ESAVI está relacionado con una o más de las propiedades inherentes de la vacuna.
2. Reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna: defectos en la calidad del producto incluyen al dispositivo para su administración tal y como fue provisto por el fabricante.
3. Reacción relacionada con un error en la vacunación: causado por manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y, por lo tanto, es prevenible. Por ejemplo, transmisión de infección por uso de un vial contaminado.
4. Reacción relacionada con la ansiedad por el acto de la vacunación en sí, por ejemplo, un síncope vasovagal en adolescentes o adultos luego de la vacunación, vómito en niños después de la vacunación, hiperventilación durante el proceso de la vacunación y que puede causar mareo u hormigueo peribucal y en manos, entre otros.
5. Eventos coincidentes: causados por un evento que no está relacionado con la vacuna, ni con un error ni ansiedad por el acto de la vacunación. Los eventos coincidentes reflejan la ocurrencia natural de problemas de salud en la comunidad. Por ejemplo, la OMS estima que en Australia, cada año pueden ocurrir 11 muertes coincidentes en menores de un año el día siguiente a la vacunación (8).

Del listado anterior, los puntos 1 y 2 son causas de ESAVI relacionadas a las propiedades de la vacuna. Estas reacciones, a su vez, se clasifican en leves o severas, entendidas según muestra la Tabla 1. Si bien las reacciones severas a las propiedades de las vacunas suelen no derivar en problemas a largo plazo y raramente amenazan la vida, puede haber casos en que sí lo hagan. En estos casos, adquieren la denominación de reacción seria o evento adverso serio y se definen como cualquier incidente médico adverso que a cualquier dosis resulta en la muerte, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, en discapacidad o incapacidad

persistente o significativa, genera malformación congénita o es potencialmente mortal. El término “serio” es regulatorio y es el que permite a la vigilancia de ESAVI diferenciar entre ESAVI serio y no serio. El término “severo”, por su lado, da cuenta de la intensidad del evento (7).

Tabla 1. Clasificación de las reacciones a las propiedades de las vacunas

Leves	Severas
Suelen resolverse espontáneamente en 2 a 3 días.	Suelen no derivar en problemas de largo plazo.
No amenazan la vida.	Raramente amenazan la vida.
Reacciones locales leves incluyen dolor, inflamación y enrojecimiento en el sitio de inyección.	Reacciones severas incluyen convulsión, anafilaxia, trombocitopenia, episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH), llanto inconsolable.
Reacciones sistémicas leves incluyen fiebre, malestar general, dolor muscular, cefalea e inapetencia.	Pueden ser incapacitantes.
	<p>Reacción seria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Deriva en muerte -Amenaza la vida -Requiere hospitalización -Resulta en incapacidad o discapacidad persistente o significativa. -Produce malformaciones congénitas.

Adaptado de Vaccine Safety, Module 3, Adverse events following immunization de la OMS (7).

En Chile, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) lleva a cabo la vigilancia de ESAVI, la que es pilar de la farmacovigilancia de vacunas. Esta tiene por propósito monitorizar la seguridad de las vacunas en uso en la población que, tradicionalmente, se realiza de manera pasiva a través de la notificación de ESAVI. Profesionales de la salud y titulares de registro sanitario deben notificar los efectos adversos de los que tomen conocimiento por medio de los formularios oficiales disponibles en <http://esavi.minsal.cl/> y esavi@ispch.cl (9), priorizando aquellos ESAVI serios, inesperados, que produzcan interés en la comunidad o asociados a vacunas recientemente comercializadas, es decir, aquellas con menos de 5 años de comercialización en el país. Ejemplos de estos se presentan en la Tabla 2 (10). Adicionalmente, la vigilancia de ESAVI de vacunas COVID-19 cuenta con un componente activo que se ejecuta por medio de un cuestionario de signos y síntomas dirigido a las personas vacunadas después de la primera y segunda dosis a través de la plataforma *Yo me vacuno*.

Tabla 2. Ejemplos de ESAVI serios, inesperados y de interés de la comunidad según el Instituto de Salud Pública de Chile

Serios	Inesperados	De interés de la comunidad
Ponen en peligro la vida o son mortales.	Aquellos que no han sido descritos en los folletos de información al usuario ni en los folletos dirigidos al profesional que prescribe.	Convulsión
Implican incapacidad o invalidez grave.		Episodio hipotonía-hiporrespuesta
Causan o prolongan la hospitalización.		Apnea
Producen anomalía congénita o defecto de nacimiento.		Llanto inconsolable

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile, *¿Cómo notificar un ESAVI?* Disponible en <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/como-notificar-esavi/>

En términos de frecuencia de ocurrencia, los ESAVI pueden clasificarse en cinco tipos: muy frecuente, frecuente, infrecuente, raro y muy raro, según los rangos de frecuencia que señala la Tabla 3 (11).

Tabla 3. Clasificación de ESAVI según frecuencia de ocurrencia

Clasificación	Frecuencia expresada como razón	Frecuencia expresada como porcentaje
Muy frecuente	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1\%$ a $< 10\%$
Infrecuente	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ a $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	$\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$
Muy raro	$< 1/10000$	$< 0,01\%$

Fuente: Council for International Organizations of Medical Sciences. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V [Internet]. Geneva; 2001.

La frecuencia de ocurrencia de ESAVI es esencial en el estudio y análisis de estos eventos, que, entre otras cosas, comparan la tasa de reporte observada con la tasa de reporte esperada de los ESAVI. Para el caso de las vacunas BCG, DTP, VHA, VHB, HiB, VPH, influenza, encefalitis japonesa, SRP, antineumocócica, polio, rabia, rotavirus y varicela, la OMS pone a disposición fichas de información de las tasas de reacción a dichas vacunas (12), al mismo tiempo que recomienda tener en cuenta los siguientes factores al momento de hacer comparaciones (7):

1. Vacunas. Si bien dos vacunas pueden tener los mismos antígenos, su composición puede no ser comparable, por ejemplo, a raíz de la presencia de un adyuvante u otro excipiente. Estos pueden jugar un rol en la reactogenicidad, afectando la tasa de reacción atribuible a la vacuna.
2. Edad. La misma vacuna administrada a diferentes grupos de edad puede presentar distintas tasas de reacción. Por ejemplo, la vacuna SRP puede causar convulsión febril en lactantes, pero puede que ello no ocurra en adolescentes.
3. Dosis. La misma vacuna que se administra como dosis primaria puede tener un perfil de reactogenicidad diferente que la dosis de refuerzo. Por ejemplo, la inflamación extensiva del brazo es menos probable en la dosis de refuerzo de la vacuna DTPa que cuando se administra como dosis primaria.
4. Definición de caso de ESAVI. La manera de definir un evento adverso definirá la tasa de ESAVI, por ejemplo, fiebre definida como $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$.
5. Métodos de vigilancia. La manera en que se recolectan los datos de vigilancia puede alterar la tasa. Los datos de vigilancia pueden recolectarse usando ensayos clínicos previos o posteriores al otorgamiento de la licencia, y pueden incluir vigilancia activa (pesquisa) o pasiva (notificación espontánea).
6. Tasa basal del evento en la comunidad. La tasa basal de ciertos eventos puede variar entre comunidades y según grupo etario. Así, la tasa observada de un ESAVI puede ser distinta entre comunidades aun cuando la tasa atribuible a la vacuna sea la misma. Por ejemplo, la tasa observada de defunciones posterior a la vacunación puede ser mayor en una población en que la mortalidad es mayor a causa de infecciones coincidentes.

2. ESAVI de vacunas COVID-19 de mayor uso en campañas de vacunación o de interés para Chile

A la fecha de esta recomendación, las vacunas COVID-19 más utilizadas en campañas de vacunación en otros países y de interés para Chile son las vacunas COVID-19 de Pfizer/BioNTech y de AstraZeneca, mientras que en Chile la más utilizada en campaña de vacunación ha sido, hasta ahora, la vacuna de Sinovac. Adicionalmente, de especial interés para Chile son las vacunas de CanSino y de Gamaleya, tanto por su pronto arribo e inicio de uso o por encontrarse en negociaciones para su adquisición.

Por ello, a continuación se presenta información sobre ESAVI ocurridos en estudios clínicos y durante campañas de vacunación, de las vacunas antes señaladas.

2.1 ESAVI de vacunas COVID-19 reportados en estudios clínicos

Vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech y AstraZeneca/Oxford

El 16 de marzo 2021, el comité asesor de vacunas de Canadá, NACI, sistematizó la frecuencia de los ESAVI locales y sistémicos solicitados para las vacunas COVID-19 de Pfizer/BioNTech y AstraZeneca en estudios clínicos, clasificando como ESAVI infrecuente aquel que se presentó entre 0,1% y <1%; ESAVI frecuente aquel entre 1% y <10% y ESAVI muy frecuente aquel que ocurrió $\geq 10\%$ (13). ESAVI solicitados son aquellos que el investigador solicita al participante del estudio que reporte en caso de presentarse. Entre los ESAVI solicitados, a nivel local, el dolor en el sitio de inyección fue muy frecuente después del uso de ambas vacunas, y sensibilidad y calor fueron muy frecuentes frente al uso de la vacuna de AstraZeneca (no se midió en vacuna Pfizer). En relación con eventos adversos sistémicos, la fatiga, cefalea, dolor muscular, calofríos, dolor articular y fiebre fueron muy frecuentes con el uso de ambas vacunas, además de sensación febril y náuseas para el caso de la vacuna AstraZeneca (Tabla 4).

En relación a la vacuna COVID-19 de AstraZeneca/Oxford, NACI identifica eventos adversos no solicitados en los estudios clínicos, reportados por 0,7% de los voluntarios que recibieron vacuna y por 0,8% de los voluntarios que recibieron placebo. Dos eventos adversos serios reportados en voluntarios que recibieron vacuna se consideraron asociados a ella. Uno fue un caso de fiebre de 40,5 °C dos días después de la primera dosis con remisión a la administración de paracetamol. El segundo, una mielitis transversa.

Tabla 4. ESAVI locales y sistémicos solicitados en estudios clínicos de las vacunas COVID-19 de Pfizer/BioNTech y AstraZeneca/Oxford.

ESAVI local	Pfizer BioNTech				AstraZeneca			
	Vacuna		Placebo		Vacuna		Placebo	
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2
Dolor sitio inyección	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF
Sensibilidad	Ns	ns	ns	ns	MF	MF	MF	MF
Enrojecimiento	F	F	F	I	F	F	F	I
Inflamación	F	F	I	I	F	F	F	F
Calor	Ns	ns	ns	ns	MF	MF	MF	MF
Prurito	Ns	ns	ns	ns	F	F	F	F
Induración	Ns	ns	ns	ns	F	I	F	F
ESAVI sistémico	Pfizer BioNTech				AstraZeneca			
	Vacuna		Placebo		Vacuna		Placebo	
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2
Fatiga	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF
Cefalea	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF
Dolor muscular	MF	MF	F	F	MF	MF	MF	MF
Calofríos	MF	MF	F	F	MF	F	F	F
Dolor articular	F	MF	F	F	MF	MF	F	F
Fiebre	F	MF	I	I	MF	I	I	I
Sensación febril	Ns	ns	ns	ns	MF	MF	F	F
Diarrea	F	F	F	F	ns	ns	ns	ns
Náusea/ vómito	I	F	I	F	MF/F	F/I	MF/I	MF/I

MF: muy frecuente, $\geq 10\%$

F: frecuente, 1% a $<10\%$

I: infrecuente, 0,1% a $<1\%$

ns: no solicitado

Fuente: Canada National Advisory Committee on Immunization, NACI, Recommendations on the use of COVID-19 vaccines. March, 16 2021. (13)

En el marco de la solicitud de autorización de uso de la vacuna AstraZeneca (AZD1222) en Europa, la discusión de la EMA sobre los datos de seguridad dio cuenta de los siguientes (14):

- La incidencia general de eventos adversos de interés especial, AESI, fue baja: 0,8% de los participantes en el grupo AZD1222 (95 casos) y 1,1% en el grupo control (126 casos). La mayoría de los eventos notificados correspondieron a parestesia, hipoestesia y debilidad muscular que explican 60% en el grupo vacunado y 60% en el grupo control. La ocurrencia de parestesia, disestesia, hipoestesia e hiperestesia fue balanceada entre los dos grupos y no se pudo establecer la relación causal con AZD1222.

- Tres AESI fueron reportados como evento adverso serio (SAE) en todos los grupos de tratamiento, de los cuales la mielitis transversa y la mielitis fueron consideradas por el investigador como posiblemente relacionadas a la vacuna, aunque la causalidad no pudo establecerse. La esclerosis múltiple se consideró poco probable que estuviera relacionada con la vacuna. Por otro lado, el espasmo facial y la migraña, podrían estar relacionados con la intervención.
- En el estudio de E.E.U.U. DC8110C00001 se informaron dos eventos adicionales que eran AESI y graves: un evento de neuropatía sensorial y un evento de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Además, se informó un caso de encefalopatía aguda en el estudio COVISHIELD, que se sospecha encefalopatía nutricional, pero no se han descartado otras etiologías. No se sabe si el tratamiento del estudio fue la causa de alguno de estos eventos.
- Sobre la posible etiología autoinmune en dos eventos, la EMA solicitó AstraZeneca que investigue mimetismo molecular potencial entre el vector viral y el tejido humano (neurológico).
- Hubo un caso de anafilaxia 63 días después de la vacunación que no está relacionado con AZD1222.
- Hubo 6 muertes, 2 en el AZD1222 y 4 en los grupos de control, ninguna relacionada con la intervención del estudio.

Vacuna COVID-19 de Sinovac

En un estudio clínico fase 2 (600 sujetos), la incidencia de efectos adversos totales en el esquema de dos dosis de 600 SU separadas por 18 días fue 19% vs 18% en el grupo placebo, y de dolor en el sitio de punción, el efecto adverso local más común, fue 10% vs 10% en el grupo placebo.

La mayoría de las reacciones fueron moderadas en severidad y la recuperación fue dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación. No hubo efectos adversos serios relacionados a la vacuna dentro de los 28 días de la vacunación (15). En la fase 1 del mismo estudio (143 participantes), la incidencia de efectos adversos totales en el esquema de dos dosis de 600 SU separadas por 18 días fue 13% vs 13% en el grupo placebo, y de dolor en el sitio de punción, el efecto adverso local más común, fue 13% vs 13% en el grupo placebo (15).

Otro estudio clínico fase 1/2 que combinó los datos de ambas fases debido a que los lotes y el método de observación de seguridad eran los mismos, arrojó que a los siete días de cada vacunación del esquema de dos dosis separadas por 28 días, la dosis de 600 SU presentó 20% de incidencia de efectos adversos totales, versus 21% en el grupo placebo. La mayoría de las reacciones fueron moderadas en severidad y la recuperación fue dentro de las 48 horas posteriores

a la vacunación. Las reacciones más comunes fueron dolor en el sitio de punción (9%) y fiebre (3%). Al 28 de agosto de 2020, se reportaron ocho eventos adversos graves de siete participantes (2%), una de ellas fue pancreatitis, pero ninguna se relacionó a la vacunación (16).

Vacuna COVID-19 de CanSino

En el estudio clínico fase 2 que incluyó a 508 voluntarios sanos entre 18 y 60 años y que comparó tres grupos— grupo 1 (n=253) dosis 1×10^{11} partículas virales (pv), grupo 2 (n=129) dosis 5×10^{10} pv, grupo 3 (n=126) placebo—, 72% en grupo 1, 74% en grupo 2 y 37% en el grupo placebo reportaron al menos un evento adverso solicitado, siendo fatiga, fiebre y cefalea. El evento adverso local solicitado más frecuente fue la fiebre (Tabla 5). Del grupo 1, 9% reportó reacción adversa severa, siendo fiebre en su mayoría. Las reacciones adversas severas se resolvieron en el curso de 72 a 96 horas. Eventos adversos no solicitados se reportaron por 8% del grupo 1, 5% del grupo 2 y 6% del grupo placebo. Finalmente y en general a los 28 días, 77% del grupo 1, 76% del grupo 2 y 48% del grupo placebo reportaron al menos un evento adverso, sin documentación de evento adverso serio (17).

Tabla 5. Eventos adversos solicitados más frecuentes del estudio clínico fase 2 de Zhu *et al.* (17).

Evento adverso sistémico	dosis 5×10^{10} pv	dosis 1×10^{11} pv
Fatiga	34%	42%
Fiebre	16%	32%
Cefalea	28%	29%
Evento adverso local		
Dolor sitio de punción	57%	57%

Un estudio clínico fase 1 no aleatorizado que incluyó a 108 voluntarios sanos entre 18 y 60 años para evaluar, entre otros, tres dosis escaladas de partículas virales: 5×10^{10} ; 1×10^{11} y $1,5 \times 10^{11}$, denominadas dosis baja, media y alta, respectivamente. En general, el 83% del grupo 1, 83% del grupo 2 y 75% del grupo 3 presentó al menos un evento adverso. Hubo 9% de eventos adversos severos, principalmente fiebre mayor a $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Los eventos adversos sistémicos solicitados que se presentaron con mayor frecuencia fueron la fiebre, fatiga y cefalea, en tanto a nivel local lo fue el dolor en el sitio de punción (Tabla 6). No se observaron efectos adversos severos a los 28 días.

Tabla 6. Eventos adversos solicitados más frecuentes del estudio clínico fase 1 de Zhu *et al.* (18).

Evento adverso sistémico	dosis 5x10¹⁰ pv	dosis 1x10¹¹ pv	Dosis 1,5x10¹¹ pv
Fiebre	42%	42%	56%
Fatiga	47%	39%	44%
Cefalea	39%	31%	47%
Evento adverso local			
Dolor sitio de punción	47%	56%	58%

Del estudio fase III CS-CTP-AD5NCOV-III que está en curso en Argentina, México, Pakistán, Rusia y Chile, resultados preliminares hasta el 7 de febrero de 2021, de 34.642 participantes, 17.176 reciben vacuna Ad5-nCoV y 17.193 placebo, la ocurrencia de eventos adversos serios (SAE) es 0,06% en cada grupo de tratamiento. De estos, ninguno se consideró estar relacionado con el producto en investigación (19).

ESAVI estudios clínicos Gamaleya

En el estudio clínico de fase 3, el análisis de eventos adversos generales y raros incluyó 12.296 participantes que recibieron dos dosis de vacuna al 18 de noviembre 2020. Los efectos adversos más comunes fueron enfermedades similares a la gripe, reacciones en el sitio de la inyección, cefalea y astenia. De los eventos adversos notificados 94,0% fue de grado 1; 5,6% fue de grado 2 y 0,38% de grado 3. Se informaron 122 efectos adversos raros en el estudio (91 en el grupo de la vacuna y 31 en el grupo placebo). El análisis de eventos adversos serios incluyó a 21.862 participantes que habían recibido al menos una vacuna al 24 de noviembre 2020. Hubo 70 eventos serios notificados por 68 participantes, 45 en vacunados y 23 en grupo placebo, sin encontrarse asociación con la vacuna. Durante el estudio hubo tres defunciones, 2 en el grupo vacunado y 1 en el grupo placebo, sin encontrarse asociación con el producto de investigación (20).

Un estudio clínico fase 1/2 fue no aleatorizado e incluyó a 76 voluntarios que, en dos grupos, recibieron formulación congelada o liofilizada del producto de investigación. En la fase 1, en ambas ramas 9 participantes recibieron rAd26-S y otros nueve, rAd5-S. En la fase 2, 20 participantes recibieron rAd26-S y rAd5-S separadas por 21 días. Los eventos adversos sistémicos más comunes fueron hipertermia (50%), cefalea (42%), astenia (28%) y dolor muscular y articular (24%), y el evento adverso local más común fue el dolor en el sitio de la inyección (58%). En el caso de la fiebre y la astenia, su frecuencia fue mayor en el grupo que recibió rAd26-S y rAd5-S, especialmente en el grupo que recibió la presentación congelada. La mayoría de los efectos adversos fueron moderados y no se detectó ningún efecto adverso serio (21).

2.2 ESAVI serios o de interés de vacunas COVID-19 ocurridos durante campañas de vacunación en el extranjero

Vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech

i. Anafilaxia

En Estados Unidos, entre el 14 y el 23 de diciembre de 2020, luego de la administración de 1.893.360 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech (1.177.527 dosis en mujeres, 648.327 en hombres y 67.506 sin información sobre sexo), 4.393 (0,2%) eventos adversos fueron reportados. De estos, 175 ameritaron mayor revisión como posible reacción alérgica severa. De los 175 casos, 21 correspondieron a anafilaxia (definición de caso de Brighton Collaboration), estimándose una tasa preliminar de 11.1 casos de anafilaxia por millón de dosis administradas. Los casos correspondieron a niveles 1 y 2 de Brighton, mediana de edad 40 años (27 a 60 años), 90% en mujeres (22).

La mediana del tiempo entre la vacunación y la presentación de síntomas fue de 13 minutos (rango 2 a 150 minutos), con 71% de los casos ocurriendo durante los primeros 15 minutos de la vacunación. Cuatro personas fueron hospitalizadas, de las cuales tres requirieron tratamiento intensivo, y 17 fueron tratadas en la urgencia. No hubo defunciones relacionadas a la anafilaxia después de recibir la vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech. De los 21 casos de anafilaxia, 17 tenían historia de alergias o reacciones alérgicas que incluían medicamentos o productos médicos, alimentos, picadas de insecto, y 7 contaban con historia de anafilaxia, incluyendo una después de recibir vacuna antirrábica y otra después de la vacuna contra influenza A(H1N1). No se observó conglomeración geográfica de los casos ni asociación a un lote único de vacuna.

Durante el mismo periodo, 83 casos de reacciones alérgicas no anafilácticas fueron reportadas, con presentación entre los días 0 y 1 después de la vacunación. De estas, 87% se clasificó como no seria. Entre los síntomas reportados con más frecuencia, se encuentran el prurito, rash cutáneo, sensación de picazón en la garganta y síntomas respiratorios leves. El 90% de estas reacciones ocurrió en mujeres, mediana de edad de 43 años (18-65 años). La mediana de tiempo de presentación de los síntomas fue 12 minutos de la vacunación (< 1 minutos a 20 horas), en tanto el 85% de los casos presentó síntomas a los 30 minutos. El 67% de los casos presentaba historia de alergia (22).

En Australia, al 18 de abril 2021, la vigilancia pasiva de eventos adversos de vacunas informa sobre 52 eventos de anafilaxia reportados. De ellos, 12 cumplen correspondieron a los niveles 1 y 2 de la definición de caso de Brighton Collaboration, lo que equivale a una tasas de 25 casos de anafilaxia por millón de dosis (23).

ii. Miocarditis

En Israel, 62 casos de miocarditis que se presentaron en personas jóvenes, principalmente menores de 30 años, días después de recibir una dosis de vacuna Pfizer están siendo estudiados por la autoridad sanitaria de ese país y por los desarrolladores de la vacuna. Al 24 de abril 2021, la tasa del ESAVI se estima en 1 por 100.000 dosis de vacuna, en tanto la tasa de la miocarditis en la población se estima en 10 a 20 casos por 100.000 habitantes, siendo esta una estimación gruesa dado que se desconoce su valor real por ser la miocarditis un evento que suele cursar de manera asintomática. Lo que ha llamado la atención de los especialistas es que estos casos se han presentado en personas jóvenes, patrón que difiere de lo observado en la población general (24).

iii. Trombosis cerebral de seno venoso

El CDC COVID-19 Vaccine Task Force, de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, informó que, al 12 de abril 2021, no hubo casos de trombosis cerebral de seno venoso (TCSV) después del uso de vacuna COVID-19 de Pfizer reportados al sistema de vigilancia nacional, dados 97,9 millones de dosis administradas en ese país (25).

Hay resultados de estudios en fuentes abiertas de internet, sin revisión por pares y sin publicar en revista científica, que se propusieron estimar la ocurrencia de TCSV en sujetos que recibieron vacuna COVID-19 (26), entre ellas la de Pfizer, o el riesgo de trombosis venosa cerebral en personas con COVID-19 relativo al riesgo del mismo evento en personas que recibieron vacuna COVID-19 en base a ARN mensajero (27).

iv. Otros.

En Australia, al 18 de abril 2021, la vigilancia pasiva de eventos adversos de vacunas reportaba como los eventos adversos de interés más frecuentes después del uso de vacuna Pfizer la anafilaxia (52), alteración de la coagulación (27), convulsión (13), parálisis facial (11), anosmia/hiposmia o ageusia (9), eventos cardíacos (5) (23).

Vacuna COVID-19 de AstraZeneca

i. Trombosis con trombocitopenia.

Eventos tromboembólicos han sido reportados por varios países europeos durante el uso poblacional de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca, llevando a la suspensión o a la restricción de su uso a mayores de 55 ó 60 años. El 7 de abril de 2021, el Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se pronunció sobre la situación de seguridad de la vacuna, concluyendo que los inusuales eventos de

coagulación con bajo recuento de plaquetas deben categorizarse como eventos adversos muy raros de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca (28).

El PRAC señaló que los eventos tromboembólicos se presentaron mayormente en mujeres menores de 60 años y durante las dos primeras semanas después de la vacuna, tratándose de trombosis del seno venoso cerebral (CVST), trombosis de la vena esplénica y en las arterias, junto con bajo recuento de plaquetas en sangre y, a veces, sangrado, sin confirmarse factores de riesgo específicos. El PRAC revisó 62 casos de trombosis del seno venoso cerebral y 24 casos de trombosis de la vena esplénica registrados en la base de datos de seguridad de medicamentos de la Unión Europea— EudraVigilance— al 22 de marzo de 2021, 18 de los cuales fueron letales. Los registros correspondieron principalmente a notificación espontánea del Espacio Económico Europeo y del Reino Unido, donde alrededor de 25 millones de personas habían recibido la vacuna (28). El documento señala que una posible explicación a la combinación de coágulos sanguíneos y bajo recuento de plaquetas es una respuesta inmune similar a la que se observa a veces en pacientes tratados con heparina (trombocitopenia inducida por heparina, HIT). El PRAC señala que la combinación de coágulos sanguíneos y bajo recuento de plaquetas en sangre es muy rara, y que los beneficios generales de la vacuna para prevenir COVID-19 superan los riesgos de efectos secundarios (28). Descripciones de casos y discusiones sobre los posibles mecanismos de estos eventos han sido publicados por el Hospital de la Universidad de Oslo, Universidad de Oslo, Hospital Universitario de Akershus y el Hospital Universitario de Noruega del Norte (29) y por la Universitätsmedizin Greifswald, Paul-Ehrlich-Institut, McMaster University y Medical University of Vienna (30).

ii. Anafilaxia

En Australia, al 18 de abril 2021, la vigilancia pasiva de eventos adversos de vacunas informaba de 59 casos de anafilaxia reportados después del uso de vacuna AstraZeneca. Entre ellos, los que cumplen con la definición de casos constituyen una tasa de menor a 10 por millón de dosis, lo que sería consistente con los esperado del uso de vacunas en general en Australia y en el mundo (23).

iii. Otros.

En Australia, al 18 de abril 2021, la vigilancia pasiva de eventos adversos de vacunas informaba como los eventos adversos de interés más frecuentemente reportados después del uso de vacuna AstraZeneca las alteraciones de la coagulación (97), anafilaxia (59), convulsión (27), eventos cardíacos (15), anosmia/hiposmia o ageusia (12), bajo recuento de plaquetas (12), debilidad facial (10), daño hepático (4), síndrome de Guillain-Barré (1) (23). Entre los reportes de anafilaxia, los que cumplen con la definición de casos constituyen una tasa de < 10/millón de dosis, lo que sería consistente con los esperado del uso de vacunas en general en Australia y en el mundo (23).

2.3 ESAVI no serios de vacunas COVID-19 reportados durante campañas de vacunación en el extranjero

En Reino Unido, el estudio observacional prospectivo de Menni *et al.* publicado el 27 de abril 2021 evaluó la proporción y probabilidad de ocurrencia de eventos adversos locales y sistémicos durante los primeros ocho días después de recibir la dosis 1 ó 2 de vacuna COVID-19 de Pfizer o dosis 1 de vacuna COVID-19 de AstraZeneca (31). Los datos correspondieron a eventos adversos reportados por 627.383 personas adherentes a la aplicación ZOE COVID Symptom Study entre el 8 de diciembre 2020 y el 10 de marzo de 2021. Las dosis recibidas fueron 655.590 dosis: 282.103 dosis 1 de Pfizer, 28.207 dosis 2 de Pfizer y 345.280 dosis 1 de AstraZeneca. Eventos adversos sistémicos fueron reportados por 13,5% de quienes recibieron dosis 1 de Pfizer, por 22,0% del grupo de segunda dosis de Pfizer y por 33,7% después de la primera dosis de AstraZeneca. Eventos adversos locales fueron reportados por 71,9% de quienes recibieron dosis 1 de Pfizer, por 68,5% del grupo de la segunda dosis de Pfizer y por 58,7% después de la primera dosis de AstraZeneca. Los eventos adversos sistémicos fueron más frecuentes personas con antecedentes infección por SARS-CoV-2 que entre aquellos sin infección previa conocida, 1,6 veces después de la primera dosis de AstraZeneca y 2,9 veces después de la primera dosis de Pfizer. Los eventos adversos locales también ocurrieron con mayor frecuencia en individuos previamente infectados por SARS-CoV-2 que en aquellos sin infección previa conocida, 1,4 veces después de la primera dosis de AstraZeneca y 1,2 veces después de la primera dosis de Pfizer (31). La Tabla 7 muestra la frecuencia de los eventos adversos más frecuentes según el estudio de Menni *et al.*

Tabla. Ocurrencia de eventos adversos más frecuentes después de la primera y segunda dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech y de la primera dosis de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca según grupos demográficos del estudio de Menni *et al.* (31)

Grupo	Dosis 1 Pfizer/BioNTech	Dosis 2 Pfizer/BioNTech	Dosis 1 AstraZeneca	Total (Pfizer + AstraZeneca)
≤ 55 años	Cefalea 13,23% Fatiga 12,88% Dolor articular 5,22%	Cefalea 20,33% Fatiga 19,80% Dolor articular 10,36%	Cefalea 34,70% Fatiga 31,14% Calofrío 24,26%	Cefalea 23,99% Fatiga 22,19% Calofrío 13,75%
> 55 años	Fatiga 6,59% Cefalea 5,57% Dolor articular 2,38%	Fatiga 10,84% Cefalea 8,52% Dolor articular 4,8%	Cefalea 20,04% Fatiga 18,79% Calofrío 12,48%	Cefalea 14,24% Fatiga 14,0% Calofrío 8,20%
IMC ≥ 30	Fatiga 10,13% Cefalea 9,70% Dolor articular 4,46%	Fatiga 15,51% Cefalea 14,87% Dolor articular 9,19%	Cefalea 21,73% Fatiga 20,77% Calofrío 13,02%	Cefalea 16,74% Fatiga 16,41% Calofrío 8,84%

IMC < 30	Fatiga 7,91% Cefalea 7,23% Dolor articular 2,84%	Fatiga 14,12% Cefalea 12,81% Dolor articular 6,46%	Cefalea 23,09% Fatiga 21,21% Calofrío 15,15%	Cefalea 16,44% Fatiga 15,76% Calofrío 9,67%
Con comorbilidades	Fatiga 9,08% Cefalea 7,95% Dolor articular 3,48%	Fatiga 13,36% Cefalea 11,59% Dolor articular 6,46%	Cefalea 22,31% Fatiga 21,46% Calofrío 13,96%	Fatiga 16,14% Cefalea 16,01% Calofrío 8,9%
Sin comorbilidad	Fatiga 8,13% Cefalea 7,69% Dolor articular 3,09%	Fatiga 14,79% Cefalea 13,83% Dolor articular 7,22%	Cefalea 22,97% Fatiga 21,0% Calofrío 14,96%	Fatiga 16,69% Cefalea 15,81% Calofrío 9,71%
Trabajadores de la salud	Cefalea 11,7% Fatiga 10,94% Dolor articular 5,0%	Fatiga 17,61% Cefalea 17,21% Dolor articular 9,40%	Cefalea 31,92% Fatiga 28,97% Calofrío 21,63%	Cefalea 19,19% Fatiga 17,99% Calofrío 9,58%
No trabajadores de la salud	Fatiga 7,23% Cefalea 6,12% Dolor articular 2,61%	Fatiga 9,01% Cefalea 6,31% Dolor articular 3,61%	Cefalea 21,07% Fatiga 19,88% Calofrío 13,49%	Cefalea 15,11% Fatiga 14,91% Calofrío 8,90%

Adaptado de Menni *et al.* Lancet Infect Dis 2021 Online April 27, 2021 DOI 10.1016/S1473-3099(21)00224-3

En Australia, al 25 de abril 2021, la vigilancia pasiva de eventos adversos a vacunas había recibido 12.694 notificaciones después de 1.937.300 dosis de vacuna COVID-19 administradas, lo que corresponde a una tasa de notificación de 6,6 eventos adversos por 1000 dosis administradas. Durante la semana del 19 al 25 de abril 2021, los eventos adversos reportados con más frecuencia luego del uso de la vacuna Pfizer fueron cefalea, dolor muscular, fiebre, dolor en el sitio de inyección y náuseas. Luego del uso de la vacuna AstraZeneca, los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron cefalea, fiebre, dolor muscular, calofrío y fatiga (23).

2.4 ESAVI de vacunas COVID-19 notificados durante la campaña de vacunación en Chile

En Chile, la vigilancia de ESAVI de vacunas la realiza el Instituto de Salud Pública con la colaboración del Departamento de Inmunizaciones. En su tercer informe ESAVI serios asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2 en Chile del periodo entre el 24 de diciembre de 2020 y el 02 de marzo de 2021, el ISP reporta los siguientes en relación a las vacunas COVID-19 de uso en Chile en ese momento, las vacunas de Pfizer/BioNTech y Sinovac (32):

- En el periodo de estudio, el Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS), reportó 3.671.086 dosis administradas, 3.378.552 corresponden a la vacuna de Sinovac y 292.534 a la de Pfizer/BioNTech.

- Se recibieron 4.677 notificaciones de ESAVI posteriores a la vacunación contra el SARS-CoV-2, 0,13% de las dosis administradas. De estas, 2.553 provinieron del uso de la vacuna Pfizer/BioNTech y 1.911 de la vacuna Sinovac, en tanto 213 notificaciones no señalaron al fabricante.
- Del total de reportes, 124 constituyeron casos serios (2,65%), 90 posteriores al uso de la vacuna de Sinovac y 30 al de la vacuna Pfizer/BioNTech, mientras 4 no señalaron fabricante.
- Los 124 reportes recibidos contienen 495 manifestaciones clínicas descritas. Las más frecuentes, según vacuna, fueron:

Tabla 7. Manifestaciones clínicas de los reportes de ESAVI serios después del uso de vacuna COVID-19 de Sinovac y de Pfizer/BioNTech durante la campaña de vacunación COVID-19 en Chile entre el 24 de diciembre 2020 y el 2 de marzo 2021.

Vacuna COVID-19 de Sinovac	n	Vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech	n
Anafilaxia	49	Anafilaxia	11
Disnea	38	Manifestación en sitio inyección	10
Prurito	19	Cefalea	6
Manifestación en sitio inyección	14	Prurito	4
Cefalea	14	Fatiga	4
Náuseas	13	Fiebre	3
Malestar general	11	Erupción cutánea	3
Urticaria	9	Disnea	3
Eritema	7	Alteración de consciencia	2
Diarrea	7	Artralgia	2

- En el periodo estudiado, la tasa de reporte de ESAVI serios para la vacuna de Sinovac es 2,67 reportes por 100.000 dosis administradas.
- En el periodo estudiado, la tasa de reporte de ESAVI serios para la vacuna de Pfizer-BioNTech es 10,26 por 100.000 dosis administradas.
- De los 124 casos serios, 92 (74,2%) se presentaron en mujeres y 29 (23,4%) en hombres, en tanto de tres (2,4%) se desconoce el sexo. Esta distribución está acorde a los hallazgos de los informes anteriores. De acuerdo con la información del DEIS, la proporción de mujeres y hombres que han recibido la vacuna es 60/40.

- Según grupo etario, el 64% corresponde a personas de 65 años y más, fenómeno esperable debido a que la campaña de vacunación comenzó gradualmente desde las personas de mayor edad hacia las más jóvenes.
- De los ESAVI's serios y de interés clínico, los siguientes fueron evaluados por el Equipo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas:
 - Casos fatales: de 12 notificaciones de defunciones; 11 posteriores a la vacunación con la vacuna de Sinovac y una después de la de Pfizer/BioNTech. No se han detectado patrones en causas de muerte que puedan indicar un problema de seguridad con dichas vacunas. A la fecha, 10 de los 12 casos ha sido evaluado por el Comité de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas. De los 10 casos, dos fueron descartados como ESAVI, un caso resultó inclasificable (en espera del resultado de la autopsia), y los siete restantes fueron considerados eventos coincidentes, es decir, que la defunción no está asociada a la administración de la vacuna SARS-CoV-2. De los casos de defunción, la edad promedio es 81,5 años, todos presentaban comorbilidad, dos estaban asociados a complicaciones de COVID-19 en pacientes que habían recibido la primera dosis de la vacuna días previos al diagnóstico de la enfermedad.
 - Casos de Anafilaxia: de 62 notificaciones de ESAVI que refieren anafilaxia, 49 después del uso de la vacuna de Sinovac, 11 después de la de Pfizer/BioNTech y 2 sin notificación del fabricante. Diecisiete casos han sido evaluados por el Equipo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas, de los cuales 12 cumplieron con la definición de caso de anafilaxia de Brighton Collaboration. El análisis de estos arrojó como resultado que tres son inclasificables debido a la falta de información clínica y que nueve son consistentes, tres con vacuna Pfizer/BioNTech y seis con Sinovac. De esta manera, la tasa de reporte acumulada en el periodo estudiado para los casos de anafilaxia con ambas vacunas, es de 1,69 casos cada 100.000 dosis administradas 1,45/100.000 para la vacuna de Sinovac y 3,76/100.000 para la vacuna Pfizer/BioNTech.

3. Escenarios de ESAVI de vacunas COVID-19 de uso en Chile y recomendaciones de estrategias de inmunización a seguir.

Los siguientes escenarios de ESAVI de vacunas COVID-19 y las estrategias a seguir se elaboraron en consideración de la seriedad y frecuencia de ESAVI, sean esperados o inesperados. Estas estrategias se diseñaron en consideración de que el contexto del actual uso de vacunas COVID-19 en Chile busca prevenir la muerte y casos graves de la enfermedad.

Tabla 8. Estrategias de vacunación recomendadas frente a escenarios de ESAVI de vacunas COVID-19

	ESAVI serio	ESAVI no serio
Muy frecuente $\geq 1/10$ o $\geq 10\%$	- Cancelar el uso de la vacuna en toda la población. - La vigilancia pasiva y activa continúan en la población vacunada antes de la cancelación del uso de la vacuna.	Continuar vacunación y vigilancia
Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$ o $\geq 1\%$ a $< 10\%$	- Cancelar el uso de la vacuna en toda la población. - La vigilancia pasiva y activa continúan en la población vacunada antes de la cancelación del uso de la vacuna.	Continuar vacunación y vigilancia
Infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ o $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	- Cancelar el uso de la vacuna en toda la población. - La vigilancia pasiva y activa continúan en la población vacunada antes de la cancelación del uso de la vacuna.	Continuar vacunación y vigilancia
Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ o $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	- Suspensión temporal de la vacunación en el subgrupo de población afectado, definido por el factor de riesgo identificado o por el perfil de fragilidad o susceptibilidad al daño. - La vacunación continúa en los grupos de población sin la condición de riesgo o perfil de fragilidad o susceptibilidad al daño y que son parte de la población para la que fue autorizado el uso de la vacuna. - La vigilancia pasiva y activa continúan.	Continuar vacunación y vigilancia
Muy raro $< 1/10000$ o $< 0,01\%$	- La vacunación continúa en la población para la que ha sido autorizado el uso o - Se suspende temporalmente la vacunación en el subgrupo de población afectado, definido por el factor de riesgo identificado o por el perfil de fragilidad o susceptibilidad al daño. - La vigilancia pasiva y activa continúan.	Continuar vacunación y vigilancia

Suscribe a esta recomendación el panel de expertos CAVEI, conformado por Jeannette Dabanch, Jaime Inostroza, Eduardo Díaz, María Luz Endeiza, Solange Santillana, Jaime Cerda y Jaime Rodríguez.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Vacunación, CAVEI
4 de mayo de 2021*

Referencias

1. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe epidemiológico n°110 enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 09-04-2021. 2021.
2. Departamento de Inmunizaciones– Ministerio de Salud de Chile. Lineamientos técnicos operativos vacunación contra SARS-CoV-2 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/RE-Nº-1138-Lineamientos-SARS-CoV-2.pdf>
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 5155 del 16 de diciembre 2020- Resuelve la solicitud de Pfizer Chile S.A para importar según artículo No 99 del Código Sanitario, respecto del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Pfizer-Biontech, concentrado para solución para inyec. 2020.
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 195 del 21 de enero 2020- Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema nacional de Servicios y Salud (CENABAST) para importar según artículo No 99 del Código Sanitario, el producto farmacéutico CoronaVac suspensión . 2021.
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 320 del 27 de enero 2021- Resuelve solicitud de Astrazeneca S.A. para importar según artículo No 99 del Código Sanitario el producto farmacéutico vacuna COVID-19 solución inyectable (ChAdOx1-S, recombinante). 2021.
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 1456 del 7 de abril 2021 del Instituto de Salud Pública que resuelve solicitud de Laboratorios SAVAL S.A. para importar según artículo N° 99 del código sanitario, el producto farmacéutico Convidecia suspensión inyectable (vacuna COVID. 2021.
7. World Health Organization. Vaccine Safety Basics Module 3 Adverse events following immunization [Internet]. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Part-3.pdf?ua=1#:~:text=An Adverse event following immunization,laboratory finding%2C symptom or disease.
8. GAVI The Vaccine Alliance. Adverse events following immunisation: what are they, and when are they cause for concern? 2020.
9. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Decreto 3 Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano [Internet]. 2010. Available from: <http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2011-12-26&p=>
10. Instituto de Salud Pública de Chile. ¿Cómo notificar un ESAVI? [Internet]. Available from: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/como-notificar-esavi/>
11. Council for International Organizations of Medical Sciences. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V [Internet]. Geneva; 2001. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf
12. World Health Organization. WHO vaccine reaction rates information sheets [Internet]. Available

- from: <https://www.who.int/initiatives/the-global-vaccine-safety-initiative/tools-and-methods/reaction-rates-information-sheets>
13. Canada National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recommendations on the use of COVID-19 vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html#b7>
 14. European Medicines Agency. Assessment report COVID-19 Vaccine AstraZeneca EMEA/H/C/005675/0000 [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf
 15. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:181–92.
 16. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;
 17. Zhu F, Guan X, Li Y, Huang J, Jiang T, Hou L, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396(10249):479–88.
 18. Zhu F, Li Y, Guan X, Hou L, Wang W, Li J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1845–54.
 19. Sociedad de Farmacología de Chile SOFARCHI. Informe técnico de evaluación de producto farmacéutico CONVIDECIA®, vacuna recombinante contra el coronavirus (vector de adenovirus tipo 5) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/04/PRESENTACIÓN-INFORME-SOFARCHI.pdf>
 20. Logunov D, Dolzhikova I, Sccheblyakov D, Tukhvatulin A, Zubkova O, Dzharullaeva A, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397:671–81.
 21. Logunov D, Dolzhikova I, Zubkova O, Tukhvatulin A, Shcheblyakov D, Dzharullaeva A, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396:887–97.
 22. United States Centers for Disease Control and Prevention-CDC. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:46–51.
 23. Australian Government– Department of Health. Safety information COVID-19 vaccines [Internet]. COVID-19 vaccine weekly safety report 28-04-2021. 2021. Available from: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-28-04-2021>
 24. Weinreb G. globes.co.il [Internet]. משרד הבריאות בודק קשר בין דלקת בשריר הלב והחיסון של פיזר. El Ministerio de Salud está examinando un vínculo entre la miocarditis y la vacuna de Pfizer. 2021. Available from: <https://www.globes.co.il/news/article.aspx?did=1001368580>
 25. Shimabukuro T. Reports of CVST to VAERS after COVID-19 vaccines as of April 12, 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>
 26. Pawlowski C, Rincon-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrisnan A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi-state US health system. medRxiv (ARTICLE NOT PEER-REVIEWED). 2021;
 27. Taquet M, Husain M, Geddes J, Luciano S, Harrison P. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. OSF - NO REVISADO POR PARES. 2021;

28. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
29. Schultz N, Sørvoll I, Michelsen A, Munthe L, Lund-Johansen F, Ahlen M, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *NEJM*. 2021;
30. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *NEJM*. 2021;
31. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00224-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00224-3/fulltext)
32. Instituto de Salud Pública-Gobierno de Chile. Tercer Informe Estadístico: ESAVI serios asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2 en Chile (24 diciembre 2020 - 02 marzo 2021) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/03/20210319-Tercer-Informe-Estadistico-ESAVI-serias-VF-jrs-1.pdf>