



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

**Farmacovigilancia en una población que recibió la vacuna
contra el Covid -19**

TRABAJO ACADÉMICO

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Farmacia Clínica

AUTOR

York Raymond VARGAS ESPINO

ASESOR

Yovani Martín CONDORHUAMAN FIGUEROA

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Vargas Y. Farmacovigilancia en una población que recibió la vacuna contra el Covid -19 [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2021.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	York Raymond Vargas Espino
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42312642
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Yovani Martin Condorhuaman Figueroa
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09597625
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-6096-865X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	José Alfonso Apestequia Infantes
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09359857
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Edgar Robert Tapia Manrique
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09440524
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Inostroza Ruiz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	18089817
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Walter Rivas Altez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09238422

Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Isidro Latitud: -12.0907117 Longitud: -77.0183014
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado



ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR
AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **11:16 hrs. del 01 de diciembre de 2021** se reunieron mediante la plataforma de Google meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de Trabajo Académico, presidido por el Dr. José Alfonso Apestequia Infantes e integrado por los siguientes miembros: Dr. Edgar Robert Tapia Manrique, Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz y Mg. Walter Rivas Altez; para la sustentación oral y pública del trabajo Académico intitulada: **"FARMACOVIGILANCIA EN UNA POBLACION QUE RECIBIO LA VACUNA CONTRA EL COVID -19"**, presentado por el **Q.F. York Raymond Vargas Espino**.

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico, con el fin de optar al Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación, el Jurado de Trabajo Académico procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Dieciséis (16) - Bueno

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al **Q.F. York Raymond Vargas Espino**, el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica**.

Siendo las **11:48hrs.** se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **11:50 hrs.** del 01 de diciembre de 2021.

Dr. José Alfonso Apestequia Infantes (P.P., T.C.)
Presidente

Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz (P. Asoc., T.P.)
Miembro

Dr. Edgar Robert Tapia Manrique (P. Asoc., TC.)
Miembro

Mg. Walter Rivas Altez (P. Aux., T.C.)
Miembro

Observaciones: Ninguna.

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INDICE DE TABLAS.....	6
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	10
2.1. ANTECEDENTES	10
2.1.1. Antecedentes Nacionales.....	10
2.1.2. Antecedentes Internacionales	14
2.2 Aspectos Teóricos.....	19
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	31
3.1. Tipo y diseño de investigación:	31
3.2. Consideraciones éticas.....	31
3.3. Diseño Metodológico	31
3.4. Unidad de análisis	31
3.5. Población de estudio.....	31
3.6 Tamaño de muestra	31
3.7 Seleccin de la muestra	31
3.8 Criterios de selección e inclusion	31
3.9 Criterios de Exclusión	32
3.10 Tecnica e instrumentos de recolección.....	32
3.11 Instrumentos.....	33
3.12 Procesamiento de información de datos.....	33
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	34

CAPÍTULO V. DISCUSION	43
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	53
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	55
CAPÍTULO VIII. ANEXOS	59

RESUMEN

Objetivos: los objetivos del presente estudio fueron determinar los eventos supuestamente atribuidos a las vacunas o inmunización (ESAVI) contra la COVID -19 en la población elegida, describir las características de la población de estudio que haya recibido inmunización contra la COVID -19, identificar los eventos adversos atribuidos a las vacunas e inmunización y realizar la evaluación de los ESAVI con el algoritmo de Karch y Lasagna, **Metodología:** la metodología usada fue mediante un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo eligiendo la muestra por conveniencia, buscando reportar los ESAVI mediante entrevistas personales usando medios tecnológicos o sin ellos, llenando los formatos de reporte de ESAVI, y de Anamnesis Farmacológica y del algoritmo de Karch y Lasagna de causalidad. **Resultados:** se encontró un porcentaje de reportes de ESAVI de 74% en la población, por edad el rango de 30 a 60 fueron quienes más reportaron de 81% y el sexo femenino fue quien reportó más ESAVI con 51%, asimismo la mayoría de las ESAVI fueron Leves, solo hubo una ESAVI grave la cual resultó ser improbable por causalidad, las moderadas fueron consideradas posibles o condicionales y las leves fueron la mayormente reportadas 81%. Solo hubo algunos eventos no encontrados en sus fichas técnicas los cuales fueron moderados o leves. No hubo reporte de eventos fatales. **Conclusiones:** se concluye que las vacunas en el presente estudio son seguras pero hay algunos eventos generalmente leves que deberían agregárseles a sus fichas técnicas ya que hay antecedentes consistentes.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Vacunas contra COVID-19, ESAVI, eventos adversos, seguridad.

ABSTRACT

Objectives: the objectives of the present study were to determine the events supposedly attributed to vaccines or immunization (ESAVI) against COVID -19 in the chosen population, describe the characteristics of the study population that received immunization against COVID -19, identify adverse events attributed to vaccines and immunization and perform the evaluation of ESAVI with the Karch and Lasagna algorithm, **Methodology:** the methodology used was through a retrospective and prospective descriptive study choosing the sample for convenience, seeking to report the ESAVI through personal interviews using technological means or without them, filling out the ESAVI report forms, and the Pharmacological Anamnesis and the Karch and Lasagna algorithm of causality. **Results:** a percentage of ESAVI reports of 74% was found in the population, by age the range of 30 to 60 were the ones who reported the most of 81% and the female sex was the one who reported the most ESAVI with 51%, also most of the ESAVI were mild, there was only one severe ESAVI which turned out to be unlikely due to causality, the moderate ones were considered possible or conditional and the mild ones were mostly reported 81%. There were only a few events not found on their datasheets which were moderate or mild. There were no reports of fatal events. **Conclusions:** it is concluded that the vaccines in the present study are safe but there are some generally minor events that should be added to their technical data sheets since there is a consistent history.

Key words: Pharmacovigilance, Covid-19 vaccines, ESAVI, adverse events, Security.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia pos autorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores	26
Tabla 2: Reacciones adversas a la Vacuna Vaxzevria (Astrazeneca)	29
Tabla 3: Resumen tabulado de reacciones adversas de Vacuna Vero Cell (Sinopharm)	30
Tabla 4: Distribución de la población seleccionada según género	34
Tabla 5: Distribución de la población elegida según grupo etario.	34
Tabla 6: Población que reportó ESAVI.	34
Tabla 7: Distribución de reportes de ESAVI por edad como referencia los 40 Años	35
Tabla 8: Distribución de reportes de ESAVI por edad con otra clasificación específica.	35
Tabla 9: Distribución de Reportes de ESAVI por Género.	35
Tabla 10: Distribución de todos los tipos de ESAVI ocurridos, por zona o área o sistema, cantidad, porcentaje, intensidad y por causalidad.	36
Tabla 11: Distribución de reportes de ESAVI por tipo de vacuna Comirnaty (Pfizer) y Vero Cell (Sinopharm).	37
Tabla 12: Distribución de tipos de ESAVI reportadas por intensidad.	37
Tabla 13: Casos de Reportes de ESAVI en población que recibió la Vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).	37
Tabla 14: Casos de reportes de ESAVI en población que recibió la Vacuna Vero Cell (Sinopharm).	38
Tabla 15: Distribución de ESAVI por vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech) y sus Cantidades	38
Tabla 16: Distribución de ESAVI por vacuna Vero Cell (Sinopharm) y sus cantidades	39
Tabla 17: Distribución por género de la población que reportó ESAVI de la Vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).	40
Tabla 18: Distribución por género de la población que reportó ESAVI de la Vacuna Vero Cell (Sinopharm)	40
Tabla 19: Distribución por edad de población que reportó ESAVI de vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech)	40
Tabla 20: Distribución por edad de población que reportó ESAVI de vacuna	

Vero Cell (Sinopharm)	41
Tabla 21. Distribución de cada ESAVI por nivel de intensidad reportado por vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).	41
Tabla 22. Distribución de cada ESAVI por nivel de intensidad reportado por vacuna Vero Cell (Sinopharm).	41
Tabla 23. Distribución de ESAVI por causalidad según Karch y Lasagna de la vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech)	42
Tabla 24. Distribución de ESAVI por causalidad según Algoritmo de Karch y Lasagna, de la vacuna Vero Cell (Sinopharm)	42

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo incluye un tema actual, que ve forzado a los profesionales de la salud, a realizar labores de farmacovigilancia a las vacunas frente al COVID-19. La pandemia del SARS COV-2 inicio en diciembre del 2019, extendiéndose en todo el mundo y convirtiéndose en una pandemia generalizada a nivel mundial cobrando millones de víctimas. Los primeros casos de COVID-19 y de neumonía fueron reportados por la OMS en Wuhan, China, durante este periodo el virus aun es desconocido y los primeros casos fueron reportados entre el 12 y 29 de diciembre del 2019, según las autoridades de Wuhan. (1)

El 1 de enero del 2020 la OMS recluta y forma equipos de ayuda de incidentes en todos los niveles de la Organización, y en todos los países y regiones y configura el estado de emergencia para abordar el brote a nivel mundial.

La enfermedad de coronavirus COVID-19 es una enfermedad de carácter infecciosa, la mayoría de los que la padecen presentan cuadros respiratorios leves como una gripe simple, y se recuperan sin ningún tratamiento. Pero las personas mayores, adultos mayores o personas con enfermedades predisponentes como diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, tienen más probabilidades de presentar un cuadro grave (2).

Según la OMS (2), la mejor manera de frenar esta pandemia por COVID-19 es con aislamiento, distanciamiento social y las condiciones higiénicas como lavado de manos constante o usando un alcohol en gel y no tocarse el rostro. El virus se propaga a través de las gotículas de saliva o las secreciones nasales que se generan cuando una persona infectada tose o estornuda, por lo que es necesario tomar precauciones al toser y estornudar como cubrirse la boca con el codo flexionado.

Según la OMS (3) la sintomatología más común del COVID-19 son: fiebre, tos seca y cansancio. Luego otros síntomas pueden tener con menor incidencia los pacientes con COVID-19 son: congestión nasal, pérdida del gusto u olfato, conjuntivitis (enrojecimiento

ocular), dolor de garganta, de cabeza, dolores musculares o articulares, erupciones cutáneas, náuseas o vómitos, diarrea, escalofríos y vértigo. Y por último los síntomas de un cuadro grave pueden ser: disnea (dificultad respiratoria), dolor persistente en el pecho, temperatura alta (mayor de 38° C).

La creación en tiempo record de las vacunas como: Comirnaty (de pfizer / Biontech, tecnología de ARNm), Spikevax (Moderna, tecnología de ARNm), Vaxzevria (AstraZeneca, vectores virales), COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen, Vectores virales), Sinopharm (Virus inactivado) y Sinovac (Virus inactivado) han obligado a las autoridades en salud a realizar trabajos de investigación clínica y de farmacovigilancia. En el Perú las vacunas más aplicadas en sus programas de vacunación son la Comirnaty, Sinopharm y Vaxzevria, como consecuencia la DIGEMID presentó un informe de farmacovigilancia el 30 de abril del 2021 encontrándose varios reportes que incluyen eventos adversos entre leves, moderados y graves procedentes de los centros de referencia de farmacovigilancia de todo el país. En España se han detectado varias notificaciones de síndrome de trombosis trombocitopenia por la Vacuna Vaxzevria, en Israel se ha encontrado varios reportes de Miocarditis y pericarditis como eventos adversos a la vacuna Comirnaty de Pfizer/ Biontech. Por estos motivos los fabricantes de estas vacunas y las autoridades recomiendan hacer labores de farmacovigilancia intensiva con estas vacunas.

Por lo expuesto, este trabajo tiene como objetivo determinar los eventos supuestamente atribuidos a las vacunas o inmunización (ESAVI) contra el COVID -19 en la población elegida, describir las características de la población de estudio que haya recibido inmunización contra la COVID -19, identificar los eventos adversos atribuidos a las vacunas e inmunización y realizar la evaluación de los ESAVI con el algoritmo de Karch y Lasagna según la medicación del paciente describiendo claramente la real causalidad del evento.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

II.I. Antecedentes:

2.1.1. Antecedentes nacionales.

Jiménez et al. (4) publicaron a través de la dirección de farmacovigilancia y tecnovigilancia de DIGEMID, un informe de los eventos supuestamente atribuidos a las vacunas de covid-19, este tuvo un total de 12,221 casos de ESAVI notificados que incluyen un total de 24,630 eventos adversos que corresponde al periodo del 09 de febrero al 30 de abril del 2021. En el que se encontró que los eventos adversos o ESAVI mayormente reportados fueron porcentualmente: cefalea 19.7%, dolor en la zona de vacunación 9.7%, mareo 5.6%, somnolencia 5.5%, mialgia 4.9%, nauseas 4.7%, pirexia 3.8%, malestar 3.7%, fatiga 3.6%, diarrea 3.1%, dolor en una extremidad 2.8%, dolor orofaríngeo 1.7%, artralgia 1.6%, dolor de espalda 1.2%, prurito 1.1%, vómitos 1.1%, parestesia 1.0%, dolor torácico 0.8%, escalofríos 0.7%, taquicardia 0.7%, tos 0.7%, otros 22.6%. Cabe resaltar que una gran parte de los eventos adversos mencionados están descritos en la ficha técnica para los tres tipos de vacuna (4).

También por grupo etario y género, se encontró a la población femenina (73%) la mayor cantidad de los casos de ESAVI y de acuerdo con el grupo etario son los adultos (de 30 a 59 años de edad) (4).

Asimismo, de acuerdo al tipo de vacuna, se observó que los ESAVI reportados con mayor frecuencia fueron con la vacuna Vero Cell (sinopharm) siendo 11,728 casos, seguido por la Vacuna Comirnaty (Pfizer) en 372 casos y la Vacuna Vaxzevria (Astra zeneca) con 121 casos. En cuanto a la gravedad de los ESAVI reportados, se observa que el 83.8% (10,246 casos) son leves, los moderados con un 16.1% (1,962) y las graves un total de 13 (0.1%) casos de ESAVI. En relación al desenlace, se encontró el 75% (9,169) del total de casos reportados se recuperaron (resueltos), el 15.1% recuperándose (resolviendo), el 6.3% como no recuperados (no resuelto) y dos casos con desenlace fatal por COVID 19 reportado como ESAVI grave, las que están siendo investigadas (4).

La Vero Cell (Sinopharm) reportó 11728 notificaciones e incluyen 23,553 eventos adversos. Asimismo, la cefalea (19.7%), dolor en la zona de vacunación (10.3%), mareo (5.7%) y somnolencia (5.7%) son los más reportados representando el 41% del total de eventos notificados. (el resto de eventos son mialgia 4.8%, náuseas 4.8%, fatiga 3.7%, pirexia 3.6%, malestar 3.5%, diarrea 3.2%, erupción 2.0%, artralgia 2.0%, dolor orofaríngeo 1.8%). Asimismo, existen otros eventos adversos encontrados y que no están en la ficha técnica (5) , estos eventos son: la hipertensión (0.8%, 183 casos) y trastornos oculares (0.6%, 130 casos, tales como irritación, dolor ocular entre otros) siendo trastornos leves. También, se observaron 13 casos notificados como ESAVI que la vacuna aparentemente ocasionó la enfermedad por COVID -19 después de la administración de la vacuna (4).

La Vacuna Comirnaty tuvo 372 notificaciones que son 849 eventos. La cefalea 17.1%, dolor en la zona de vacunación 11.4%, escalofríos 3.9% y malestar 7.7% representaron cerca al 40% del total de eventos adversos observados y están descritos en la ficha técnica de Comirnaty (6). Además, hubo eventos no descritos en la ficha técnica, tales como: presión arterial aumentada 22 casos (2.6%), diarrea 21 casos (2.5%) y somnolencia en 14 casos (1.6%), por lo que están validándose para determinar si están relacionados con la vacuna ,(los otros eventos fueron Mareo 3.7% y Mialgia 1.9%, Artralgia 1.8%, Astenia 1.2% y Pirexia 9.3%) (4).

La vacuna Vaxzevria (Astra Zeneca) reportó 121 casos que incluyen 186 eventos adversos, los cuales son esperados, descritos en la ficha técnica. Aún se continúan validando por CENAFyT, todos los casos son leves y moderados, según el criterio de gravedad (los eventos fueron Cefalea 33.3%, Dolor en la zona de vacunación 26.3%, dolor en brazo 7.0%, Pirexia 4.8%, Dolor 4.8%, Escalofríos 3.8%, Malestar 3.8%, Náuseas 3.2%, Vómitos 2.2%, Tos 1.6% y Otros 9.1%) (4).

Rodríguez et al. (7) en un informe de IETSI del EsSalud (periodo del 12 febrero al 31 de julio 2021), encontró que hasta el 31 de julio del presente año, EsSalud, ha recibido en total

3171 notificaciones de ESAVI, y se elucidaron 5740 acontecimientos adversos, que no son preocupantes. Del total de reportes de ESAVI, el 70.80% corresponde a la vacuna VEROCELL (Sinopharm), 20,91% a la vacuna COMIRNATY (Pfizer) y el 8,29% a la vacuna Vaxzevria (Aztra Zeneca) (7).

Los ESAVI más frecuentes en el informe, fueron los trastornos nerviosos (cefalea, mareos, somnolencia), gastrointestinales (náuseas), locales (dolor en la zona de aplicación, dolor en extremidad superior), generales (malestar general, fatiga) y vasculares (elevación de la presión arterial). Personas de sexo femenino (73.64% de porcentaje de casos) y las personas vacunadas de 40 a 65 años fueron los grupos mayormente afectados con algún ESAVI (7).

También se encontraron 41 casos de eventos adversos posibles, de especial interés (AESI) estos se evaluaron según las definiciones de la OMS, presentándose mayormente con la Vacuna VERO CELL, entre estos casos hubieron: Anafilaxia, Síndrome de dificultad Respiratoria Aguda, Anosmia/Ageusia y Accidente Cerebro Vascular. Los casos de ESAVI severo son gestionados a través del Sistema de Epidemiología de la EsSalud. El CRI-EsSalud recibió 44 casos de ESAVI severos, de los cuales 3 no fueron catalogados AESI quedando solo 41 casos, los más frecuentes fueron las reacciones anafilácticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda y accidentes cerebrovasculares. Hubo dos casos de ESAVI particulares, uno fue síndrome de Guillain Barré relacionado a la vacuna VERO CELL y el otro fue trombosis arterial del miembro superior relacionado a la vacuna COMIRNATY que terminó en fallecimiento (7).

En el mencionado informe también se encontró que doce casos de ESAVI tuvieron como desenlace el fallecimiento, siendo las tasas de reporte por cada 100 000 dosis administradas, 3,03 para COMIRNATY y 1,85 para VEROCELL. Se reportaron más casos de AESI para la vacuna VEROCELL (56.09%). La anosmia y el síndrome de dificultad respiratorio agudo fueron los tipos de AESI más notificados. Por la Vero Cell hubo 23 casos de AESI, 2 muertes (por SDRA), por la Comirnaty hubo 5 muertes (por reacción anafiláctica 1, por SDRA 2 y por Trombosis arterial del miembro superior 2) y por Vacuna Vaxzevria hubo 3 muertes (por SDRA 2 y ACV 2) (7).

“Se realizó una evaluación de ESAVI para cada una de las tres vacunas, encontrándose que, para las tres vacunas, la mayor parte de las notificaciones provienen de la farmacovigilancia activa, el sexo femenino es el más afectado, la mayoría de los ESAVI ocurren después de la primera dosis, los ESAVI más frecuentes son leves y que la mayoría de personas con ESAVI se recuperan prontamente” (7).

EsSalud ha recibido más de 20 tipos de ESAVI para cada una de las vacunas, las que no están descritas en sus correspondientes fichas técnicas. Con respecto a la severidad, los reportes más frecuentes fueron casos leves (67,01%; n=2125), seguidos de los moderados (31,60%; n=1002) de ESAVI, los casos severos fueron 28 (1.4%) (7).

Para la Vacuna Vero cell (Sinopharm) se encontró en el mismo estudio, la siguientes eventos en orden descendente como los más reportados de un total de 4315 eventos reportados: Cefalea 717, Dolor En La Zona De Aplicación 430, Mareos 288, Somnolencia 248, Náuseas 210, Malestar General 163, Parestesia Extremidad Superior 118, Fatiga 118, Mialgia 92, Diarrea 90 y otros 1798.. En relación con el género, las mujeres fueron las mayormente afectadas, es decir el 77,68%. El grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI de esta vacuna corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (50,56%), seguido de los menores de 40 años (45,30%). Sobre la severidad de los eventos reportados se encuentra que la mayoría fueron de naturaleza leve (69,18%; n=1553), se resalta que se presentaron 28 casos severos o graves encontrándose inclusive un caso de síndrome de Guillain Barré .(7)

Para la vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech), se encontró que se recibieron 663 notificaciones de ESAVI de esta vacuna, las mujeres fueron las más afectadas (n=426), representado aproximadamente el 64,25% de las personas inmunizadas con la vacuna COMIRNATY, el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (53,1%), seguido de los mayores de 65 años (32,6%). Asimismo de un total de 1082 eventos, los más reportados en orden descendente fueron: Dolor extremidad superior 163, Cefalea 147, Mareos 104, Malestar general 69, Dolor en la zona de aplicación 69, Náuseas 63, Escalofríos 43, Fiebre 30, Sensación de alza térmica 29, Elevación de presión arterial 37, y Otros 328. Sobre la

Severidad para COMIRNATY la mayoría de los reportes describían casos leves (52,19%; n=346). Asimismo hubo reporte de trece (13) casos de ESAVI severo para esta vacuna distribuidos entre Anafilaxia, Accidente Cerebro Vascular, empeoramiento de sintomatología por infección con COVID-19 y luego Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, trombosis arterial de miembro superior y un caso de infarto agudo de miocardio. (7)

El **Diario la Republica** (8) en un reporte periodístico, informó sobre el comunicado de DIGEMID de reportes de Miocarditis y Pericarditis en los Estados Unidos por la Vacuna Comirnaty y las otras vacunas de tecnología de ARN m, que en el Perú aún no se han reportado casos de Miocarditis ni Pericarditis, sin embargo alerta a la población de que es necesario tomar precauciones del caso a la población en General y profesionales de la salud explicando algunos síntomas de la miocarditis y pericarditis.

2.1.2. Antecedentes Internacionales.

Gil et al. (9) afirma sobre la fisiopatología de la enfermedad COVID-19 que: *“El virus SARS-CoV-2, produce la enfermedad COVID-19, cuya manifestación más grave es la neumonía que se manifiesta por fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares bilaterales en la radiología de tórax.”* Este perfil de la fisiopatología de la enfermedad nos ayuda a diferenciarla de un Evento supuestamente atribuido a la vacuna.

WU et al. (10) encontró en su estudio sobre las características de la enfermedad y del Coronavirus SARS Cov-2, que en *“más de 70.000 casos la enfermedad fue leve en 81% (con neumonía leve o sin ella), moderada en 14% (neumonía con hipoxemia) o grave en 5% (insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica, shock o falla multiorgánica). La mortalidad total fue de 2,3%, y de 49% entre los casos graves”* (10). Demostrando así que la mayoría de las personas infectadas solo tienen síntomas leves y solo un pequeño porcentaje tiene sintomatologías graves y son la población menos favorecida para enfrentar la Pandemia por el COVID-19.

Tenforde et al. (11) encontró en un estudio de evaluación de la eficacia de las vacunas Pfizer-Biontech y Moderna, que fueron 94% efectivas contra la hospitalización por COVID-19 entre adultos completamente vacunados y 64% efectiva entre adultos parcialmente vacunados de ≥ 65 años.

La Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios, (12) En un informe sobre el tema publicada en junio del 2021, informó sobre nuevos eventos adversos (ESAVI para nuestra normativa Peruana) de las vacunas frente al COVID-19, entre estas se le atribuye a la Comirnaty la miocarditis y pericarditis reportadas en Europa e Israel,(13) asimismo para la COVID-19 Vaccine Moderna se ha modificado la ficha técnica y al prospecto agregándole eventos adversos nuevos como diarrea y reacciones dérmicas locales. También se sigue evaluando los casos de trombocitopenia inmune, y su relación con la vacuna de Moderna. Asimismo, para la vacuna Vaxzevria (AstraZeneca), se ha contraindicado la administración de la en casos de antecedentes de síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) y de síndrome de fuga capilar sistémica (SFCS). Se han identificado como reacciones adversas nuevas al SFCS, urticaria y angioedema, estas se han agregado a la información oficial de la vacuna. Actualmente se está evaluando casos relacionados con trombocitopenia inmune y neuroretinopatía macular aguda.

En este mismo informe en España, Los Eventos adversos más notificados son: problemas generales (como dolor en la zona de vacunación y fiebre), del sistema nervioso (como dolor de cabeza y mareos) y del sistema musculoesquelético (dolor muscular y artralgia) (12).

En España, según el mencionado documento (12), para la vacuna Comirnaty en la base de datos se halló un total de 13.414 notificaciones de reacciones adversas. De estas, 2.432 fueron graves. La mayoría de las notificaciones son del género femenino (81%) y corresponde la mayoría a personas de grupo etario entre 18 y 65 años (83%).

Sobre la Vaxzevria (AstraZeneca) se reportaron en España 21 casos de Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia hasta el 30 de mayo 2021; 5 pacientes fallecieron. Asimismo se estimó una tasa de 4 casos por millón de dosis administradas. También, hasta se reportó un total de 8.082 notificaciones de acontecimientos adversos De estas, 1.815

fueron graves. La mayoría de las notificaciones correspondieron a personas de grupo etario comprendido entre 18 y 65 años (97%) y la mayoría también correspondió al género femenino (74%). (12)

El Ministerio de Salud de Colombia, (14) en un informe de julio del 2021, informó que hubo 11484 reportes de Eventos adversos a las vacunas para COVID-19, es decir el 0.05% de las personas vacunadas ha reportado un evento adverso a estas vacunas. Las personas vacunadas en Colombia hasta julio 2021 son 22.942.717. Asimismo el 94.2% (10 818) de estos eventos fueron No Graves y el 5.8% (666) fueron graves. Sobre los reportes por Sexo se encontró que el 75% de los reportes fue de personas de sexo femenino y el 24% de sexo masculino. Sobre la distribución de reportes por edad se encontró que: el 9.4% fueron reportadas por personas mayores de 80 años, el 15,4% de personas de 70 a 79, el 20,6% de 60 a 69 años, el 6% fueron reportes de personas de 50 a 59, el 9.1% fueron personas de 40 a 49 años, el 15,7% fueron personas de 30 a 39 y el 13.9% fueron personas de 20 a 29 años. Sobre los reportes por vacuna la vacuna Pfizer tuvo 69.3% de reportes, la vacuna Sinovac el 23.3% de reportes, la vacuna Astrazeneca tuvo 7.2% y la Janssen tuvo 0.2% de reportes del total reportado en el informe.

La OMS, (15) en un informe sobre la vacuna Vero Cell, encontró que no hubo grandes diferencias en la cantidad y porcentaje de eventos adversos totales (AA) y reacciones adversas sistémicas entre las partes del estudio. Los eventos adversos sistémicos fueron principalmente fiebre y los Eventos Adversos locales fueron principalmente dolor. No hubo Eventos de grado ≥ 3 en el estudio. Se informaron eventos adversos graves (AAG) en 12 participantes; todos fueron evaluados como no relacionados con la vacuna. Se encontró 6570 experimentaron un total de 16057 Eventos Adversos con 44.9% de casos.

En un informe en su página WEB, **La OMS**, (17) manifiesta sobre el tema, que: *“Tras la vacunación, el organismo suele tardar varias semanas en adquirir inmunidad contra el SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19. Por consiguiente, es posible infectarse por este virus inmediatamente después de la vacunación y presentar síntomas debido a que todavía no ha pasado suficiente tiempo para estar protegido. Los efectos secundarios que aparecen tras la vacunación indican que la vacuna está funcionando y que el sistema*

inmunitario responde de la forma esperada. Las vacunas contra la COVID-19 son inocuas y vacunarse protege contra la COVID-19.”

Changjing et al. (18) en un estudio de meta análisis, sobre los casos de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) encontró 36 tipos de RAM en los ensayos clínicos, de los cuales 8 se observaron después de la vacunación con más del 50% de las vacunas (tipos de vacunas), incluyendo dolor, hinchazón, fiebre, fatiga, escalofríos, dolor muscular (mialgia), dolor articular. (artralgia) y dolor de cabeza. También se encontró que la mayoría de las RAM son tolerables y son principalmente de leves o moderados. También se encontró reacciones adversas graves como son los episodios tromboembólicos, (21 a 75 casos por millón de dosis para las vacunas como la Sputnik) y miocarditis / pericarditis, (2 a 3 casos por millón de dosis de las vacunas de tecnología de ARN mensajero: Pfizer /Biontech y Moderna). En el mencionado estudio se encontró que el dolor en el lugar de aplicación tuvo una incidencia en la primera dosis de 80.97% para las vacunas de ARN mensajero (Pfizer/ biontech y Moderna) el dolor en zona de aplicación tuvo mayor incidencia en la población de 16 a 55 años (80%) y menor en la población mayor de 55 años (59.35%). La fatiga fue la segunda RAM en incidencia (39.27% para las vacunas de ARN m en la primera dosis); El dolor de cabeza ocupó el tercer lugar, seguido de dolor muscular (mialgia), dolor en las articulaciones (artralgia), escalofríos, hinchazón y fiebre. La incidencia de dolor en lugar de la aplicación en la segunda dosis de las vacunas inactivas fue de 31.75% y para las vacunas de ARN m fue de 81.76%; el resto de reacciones adversas tuvieron una incidencia, para las Vacunas Inactivadas, menor del 10% y las reacciones adversas fueron dolor de cabeza, hinchazón, fatiga, escalofríos, dolor articular (artralgia), dolor muscular (mialgia) y fiebre.

Alvarez et al. (19) realizaron un estudio descriptivo retrospectivo, sobre las posibles reacciones adversas de la vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech) en las personas que acudían a un hospital de Madrid-España, encontrando que se notificaron reacciones adversas en cantidad de 207 personas en la primera dosis (2,45%) y 397 personas en la segunda (4,80%). Sobre el grupo etario que más notificó fueron mayores de 55 años (76,8%) en la primera dosis y 15,9% con la segunda. La mayoría de los síntomas ya estaban referenciados

en los datos oficiales de la ficha técnicas de la vacuna de la primera dosis 57% y el 70,5% ya estaban descritos en las fichas técnicas correspondiente con la segunda dosis. Un gran porcentaje ya habían sido diagnosticados previamente a la vacunación con COVID 19 50,7% antes de la primera dosis y 30,5% con la segunda. La prevalencia de las reacciones adversas encontradas en el estudio fueron en primer lugar la fiebre con 42,51% en la primera dosis; y 56,68% en la segunda dosis. La cefalea está en segundo lugar con 39,13% de prevalencia en la primera dosis, y con 51,89% en la segunda dosis. También se reportaron con la primera y la segunda dosis lo siguientes eventos: reacción local, escalofríos, astenia, malestar general, náuseas, linfadenopatía, artralgias, mialgia, dolor en la extremidad e insomnio.

Mulligan et al. (20) en el estudio de Fase I /II de la vacuna Comirnatí (Pfizer/Biontech, BNT162b1), sobre la seguridad, encontró sobre esta vacuna que el evento adverso más notificado en la primera dosis fue el dolor en la zona de aplicación, con 58,3% (7 de 12), en el grupo que se le aplicó 10 µg, 100% (12 de 12) en el grupo que consumió 30 y 100 µg y un 22,2% (2 de 9) en el grupo de placebo. Asimismo en la segunda dosis, el 83,3% (n=10 de n=12) y el 100,0% de las personas que recibieron 10 µg y 30 µg reportaron dolor en la zona de aplicación, respectivamente, y el 16,7% de las personas que recibieron el placebo, los otros eventos comunes reportados en los 7 días posteriores a la vacunación en los grupos de BNT162b1 y placebo fueron fatiga y dolor de cabeza de leves a moderados. La fatiga y dolor de cabeza fueron más comunes en los grupos de BNT162b1 que en los de placebo. (20)

Chen et al. (21) en un estudio de metaanálisis sobre la seguridad de las vacunas inactivadas, de vector viral y de ARN m, se encontró que la incidencia combinada de AEFI (Eventos adversos relacionados a las vacunas e inmunización) de vacunas inactivadas fue del 23,0%, vacunas basadas en ARN m fue de 48,0% y vacunas de vectores virales fue de 76,0% . Asimismo para las vacunas Inactivadas encontraron que los eventos adversos como fiebre, dolor de cabeza y fatiga no tuvieron diferencias significativas con los grupos de control. Y los eventos como dolor, enrojecimiento e hinchazón fueron ligeramente superior en porcentaje al grupo control. Asimismo para las vacunas de ARN m se encontró

que los eventos como fiebre, dolor de cabeza y fatiga fueron ligeramente superiores estadísticamente que los grupos control.

La **FDA**, (22) realizó investigaciones clínicas propias de la vacuna Comirnaty y le entregó el permiso total al producto biológico debido a que en sus conclusiones encontró que la vacuna era completamente segura.

Bautista et al. (23) describió en un informe sobre un caso de Miocarditis después de la vacunación con la vacuna Comirnaty (BTN162b2) de Laboratorio Pfizer /Biontech, en un paciente varón de 39 años el cual se le diagnosticó después de 6 horas de la vacunación en la segunda dosis, la sintomatología de una miocarditis con fiebre persistente por más de 38°C, dolor torácico e interescapular intermitente, que persistió varias horas sin que el tratamiento analgésico lo aliviara, luego se le observó taquicardia sinusal, las pruebas para diagnosticar SARS- CoV- 2 fueron negativas, luego después de varios exámenes de imágenes se le diagnosticó la miocarditis aguda. Este evento adverso se asoció a la vacunación con Comirnaty, aunque muchos tipos de vacunas están asociadas a miocarditis aguda, aún no figura este evento como parte de las reacciones adversas de las fichas técnicas y de su perfil de seguridad de la vacuna. Cabe agregar que se trató la miocarditis aguda, en el caso presentado, con antiinflamatorios y después de 6 días el paciente volvió a la normalidad.

2.2. Aspectos Teóricos.

2.2.1. Normatividad de la Farmacovigilancia en el Perú y el Mundo.

“DIGEMID, en el año 1999, con RD N°354-99-DG-DIGEMID crea el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, con la finalidad de identificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al consumo de los medicamentos. En febrero del año 2002, Perú se constituye en el país número 67 en formar parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. En el año 2009, la Ley N° 29459, Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, artículo 35° señala que la DIGEMID conduce el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. En julio del 2014, se publica el Decreto Supremo N° 13-2014 SA, que dictan Disposiciones referidas al Sistema Peruano de

Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, en el que se menciona los integrantes y objetivos del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia” (24).

El Ministerio de salud del Perú-MINSA autorizó la Resolución Ministerial N° 539-2016/MINSA en la que se aprueba la NTS N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01, Norma técnica en Salud que regula las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios; con una de las finalidades que es contribuir al uso seguro de los productos farmacéuticos y que viene a ser un punto especial para el desarrollo del presente trabajo como punto de partida. Esta norma tiene un ámbito de aplicación a las diversas instituciones dedicadas a las actividades de Farmacovigilancia; pero también a los profesionales de la salud, como el autor del presente trabajo.

La OMS afirma que la *“Farmacovigilancia es una actividad de salud pública, que se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Ocupándose de los efectos indeseados o reacciones adversas medicamentosas producidos por los medicamentos” (25)*, aunque ya se ha extendido el alcance de esta materia a otros productos como hierbas, biológicos, suplementos complementarios, vacunas y dispositivos médicos, así también se considera los errores de medicación y errores en la eficacia. (25)

El Ministerio de Salud del Perú aprobó la directiva sanitaria N° 054- MINSA/DGE-V-01, directiva sanitaria para la vigilancia epidemiológica de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización, en la que define el termino ESAVI que es el *“Evento supuestamente atribuido a la Vacunación o Inmunización, y es todo o cualquier evento adverso asociado a la vacunación o inmunización, que tiene una asociación temporal y no necesariamente causal, es el proceso operacional que desencadena la investigación que concluye con su clasificación final y la implementación de medidas correctivas. En la vigilancia de ESAVI se incluyen prioritariamente los de tipo Severo” (26).*

El Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación - IETSI, 2021; publicó en su página WEB el Protocolo N° 1 de Farmacovigilancia Activa para Vacunas COVID-19 en EsSalud, con el objetivo de vigilar la seguridad de las vacunas contra el COVID-19, aplicando un tipo de Farmacovigilancia Activa, es decir que vienen siguiendo a los vacunados desde la primera fase de vacunación (profesionales de la salud) hasta hoy, e inclusive aportan con la seguridad de las vacunas haciendo seguimiento desde el momento de la vacunación hasta después de 180 días, de la segunda dosis. En este texto manifiesta la metodología usada que es la que se toma como referencia para el presente trabajo, y también menciona la diferencia entre ESAVI y Reacción Adversa, la cual es que la reacción adversa si tiene una relación de causalidad con la vacuna y las ESAVI no tienen aún una evaluación de causalidad con la vacuna (27).

Las vacunas frente al Covid -19, denominadas Comirnaty, Vaxzevria, y Sinopharm, son las vacunas más usadas, por parte del estado peruano (ministerio de salud), en la población peruana y la más difundida. Las vacunas por lo general tienen estudios de Fase 3 que duran más de 10 años, debido a los protocolos establecidos para la investigación de productos biológicos. El estudio multicentrico de la vacuna Comirnaty de fase 3 realizado, inició aproximadamente en marzo del 2020 culminando con su aprobación casi un año después en diciembre del 2020 siendo aprobada por la OMS como parte de las vacunas contra la pandemia de COVID-19, el tiempo que se han realizado estos estudios difieren de los protocolos establecidos en condiciones normales para la aprobación de los estudios clínicos de fase 3. Lógicamente la gravedad de la pandemia ha forzado esto. Las autorizaciones dadas por la entidad Reguladora en Perú la DIGEMID son condicionales, debido al estado de Emergencia declarada por el Estado Peruano en marzo del 2020, estos registros condicionales están fundamentados por el reglamento para el registro sanitario condicional de medicamentos y biológicos y como tales requieren una vigilancia más estrecha en el campo de la farmacovigilancia.

2.2.2. Fuentes bibliográficas sobre farmacovigilancia de Vacunas.

En el libro de referencia, (28) en el capítulo de vacunas en general sostiene que: *“Las vacunas son tradicionalmente preparaciones de materiales antigénicos que se administran*

con el objetivo de despertar en el receptor inmunidad activa frente a agentes infecciosos específicos o toxinas o antígenos producidos por ellos. Pueden contener microorganismos vivos o muertos, toxoides bacterianos o material antigénico de partes particulares del organismo infectante, que pueden derivarse del organismo o producirse mediante tecnología de ADN recombinante. Las vacunas pueden ser vacunas de un solo componente o vacunas combinadas mixtas. Se están desarrollando vacunas contra algunas enfermedades no infecciosas”.

También manifiesta sobre los efectos adversos en general de las vacunas que: después de la inyección de la vacuna puede ocurrir una reacción local, con inflamación y linfangitis o sin ellas. Debe haber induración o un absceso estéril en el lugar de la inyección. Puede haber fiebre, dolor de cabeza y después de unas horas de la inyección y durar 1 o 2 días. También pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y en pocas ocasiones se han notificado casos de anafilaxia (28).

Sobre la Anafilaxia explica que un estudio retrospectivo realizado en los EE. UU. Para cuantificar el riesgo de anafilaxia después de la vacunación de niños y adolescentes, solo hay 5 casos posibles por más de 7,5 millones de dosis administradas. En este estudio se concluyó que la anafilaxia asociada a la vacuna es un evento muy raro (28).

Sobre los efectos a largo plazo de las vacunas se afirma que la vacunación infantil siempre ha causado preocupación sobre la seguridad y las posibles secuelas a largo plazo, sobre todo de algunas vacunas de uso común. Los eventos adversos han dificultado la difusión de las vacunas. Entre los trastornos que se han asociado temporalmente (no necesariamente es la causa) con la infancia, la vacunación, son los trastornos neurológicos, el síndrome de muerte súbita del lactante, la diabetes mellitus tipo 1 y los trastornos desmielinizantes (28).

Asimismo diferentes situaciones han aumentado diversos casos de eventos adversos a las vacunas como la inmunosupresión, el embarazo, pacientes con VIH SIDA, pacientes que consumen crónicamente fármacos inmunodepresores (28).

En otra referencia bibliográfica (29), en el capítulo de vacunas, se afirma que en el inicio de la investigación y desarrollo de vacunas, la mayor parte de los eventos adversos a las vacunas se debían a los errores en la producción de estas. Un ejemplo es el incidente de

Cutter en los EE. UU, que ocurrió el año 1955, en el que se liberó por error un lote de vacuna antipoliomielítica "inactivada" que tenía poliovirus vivo, y que tuvo consecuencias muy graves. Posteriormente la OMS fue la institución que asumió el liderazgo para la estandarización de la fabricación investigación y creación de nuevas vacunas y productos biológicos, la OMS les impuso a los fabricantes e investigadores 50 requisitos mínimos para la formulación de nuevos proyectos de vacunas, desde entonces los eventos graves ocurren muy raras veces.

2.2.3. Tipos de vacunas

El propósito de las vacunas es activar la respuesta inmunitaria del hospedador para evitar enfermedades virales. La vacunación es el método más rentable para contrarrestar y evitar enfermedades virales (30).

2.2.3.1. Vacunas de virus inactivados

Este tipo de vacunas usan virus muertos y se elaboran mediante la purificación de preparados virales con inactivación de la capacidad de infección viral, con un daño mínimo a las proteínas del virus (uno de los químicos usados para la inactivación del virus es el Formol). Los anticuerpos generados por estas vacunas, circulan contra las proteínas de la cubierta del virus, brindando un grado de resistencia al virus. Las desventajas de estas vacunas es que se debe tener mucho cuidado con su fabricación por que puede aparecer virus vivos virulentos residuales en las vacunas, la inmunidad es breve y se requiere de varios refuerzos, la efectividad de estas vacunas es poca y este tipo de vacunas provocan más reacciones de hipersensibilidad que otros tipos de vacunas (30).

La Vero cell del fabricante Sinopharm es una vacuna inactivada, también la vacuna CoronaVac del fabricante Chino Sinovac es un virus inactivado.

2.2.3.2. Vacunas con virus vivos atenuados.

Estas utilizan mutantes virales que presentan superposición antigénica con el virus original pero no operan en algunos pasos en la patogenia de la enfermedad. Se desconoce el fundamento genético de estas vacunas, debido a que más se seleccionan en forma empírica probándolas en animales o en células, previamente antes de probarlo en el hospedero

natural. Estas vacunas actúan de manera parecida a la infección con desarrollando la inmunidad frente al huésped. Se replican en el hospedador y van a estimular una producción duradera de anticuerpos, provocan una respuesta celular adecuada y la producción de anticuerpos y de resistencia en el lugar de ingreso. Lo desventajoso es que podrían provocar la reversión a virulencia después de la aplicación de la vacuna (30).

2.2.3.3. Vacunas de ARN (ARN mensajero)

Estas Contienen material genético del virus específicamente el ARN mensajero, que causa el COVID-19, el cual enseña a las células a elaborar una proteína inocua que es propia del virus. Luego se elimina el material genético del producto biológico. Los anticuerpos reconocen que esa proteína es una proteína extraña o exógena y crea linfocitos T y B que memorizarán cómo combatir el virus que causa el COVID-19 si hay infección con este virus posteriormente. (31).

Las vacunas Comirnaty del laboratorio Pfizer/Biontech, y la vacuna del laboratorio Moderna son de este tipo.

2.2.3.4. Vacunas de subunidades proteicas

Estas incluyen porciones inofensivas (proteínas) del virus que causa la enfermedad. Cuando nos vacunan con este producto, nuestro organismo reconoce que esa proteína no es parte de la composición normal del organismo y crea linfocitos T y anticuerpos que memorizarán cómo luchar contra el virus o bacteria que causa la enfermedad, si hay infección posteriormente a la vacunación. Novavax está trabajando en una vacuna de subunidades proteicas

2.2.3.5. Las vacunas de vectores

Estas contienen una versión modificada de otro virus diferente del virus que causa la enfermedad. Dentro de la envoltura del virus modificado, hay material del virus que causa la enfermedad. Este se le denomina "vector viral". "Una vez que el vector viral está en nuestras células, el material genético les da indicaciones a las células para que produzcan una proteína que es idéntica y exclusiva del virus que causa el COVID-19. Con las

indicaciones dadas, las células recrean copias de la proteína. Esto despierta en nuestro organismo una respuesta inmunitaria creando linfocitos T y B que memorizarán cómo destruir el virus si hay infección posteriormente (31).

La vacuna Janssen de Johnson y Johnson, Vaxzevria de AstraZeneca y Sputnik son de este tipo de vacuna.

2.2.4. Vacunas objeto de estudio.

2.2.4.1. Vacuna Comirnaty (Pfizer-Biontech)

En la ficha técnica de información técnico científica de la vacuna Comirnaty (6) se encuentra lo siguiente:

*“Es un concentrado para dispersión inyectable Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados), Una dosis de 0,3 ml contiene 30 microgramos de vacuna de ARNm frente a COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas)”. El ARN mensajero (ARNm) es producido mediante transcripción *in vitro* acelular, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2. (5)*

“Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 16 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (>80 %), fatiga (>60 %), cefalea (>50 %), mialgia y escalofríos (>30 %), artralgia (>20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (>10 %), y generalmente fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación”. (5)

También encontramos en el mencionado documento : *“El perfil de seguridad en 545 participantes de 16 años de edad y mayores que recibieron Comirnaty, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el momento inicial, fue similar al observado en la población general. Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de entre 12 y 15 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>90 %), cansancio y cefalea (>70 %), mialgia y escalofríos (>40 %), artralgia y fiebre (>20 %)”. (5)*

Tabla1: “Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia pos autorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores” (6)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria ^a , Angioedema ^a)		Anafilaxia
Trastornos psiquiátricos			Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Parálisis facial periférica Aguda ^b	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^c	Náuseas; vómitos ^c			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad ^d		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre ^e ; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Malestar general; prurito en el lugar de inyección		

a. “La categoría de frecuencia para la urticaria y el angioedema fue Raras.

b. Durante el periodo de seguimiento de la seguridad del ensayo clínico hasta el 14 de noviembre de 2020, cuatro participantes del grupo de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 notificaron parálisis facial periférica aguda. La aparición de parálisis facial tuvo lugar el día 37 después de la primera dosis (el participante no recibió la segunda dosis) y los días 3, 9 y 48 después de la segunda dosis. No se notificaron casos de parálisis facial periférica aguda en el grupo del placebo.

c. Reacción adversa determinada después de la autorización.

d. Hace referencia al grupo vacunado.

e. Se observó una frecuencia mayor de fiebre después de la segunda dosis.” (6)

2.2.4.2. Vacuna Vaxzevria (Astrazeneca)

En la ficha técnica de la vacuna Vaxzevria (32) se encuentra la siguiente información sobre la seguridad del producto y las reacciones adversas:

Esta vacuna está contraindicada en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Individuos que hayan experimentado un síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) después de ponerse la vacuna Vaxzevria. Personas que han experimentado previamente episodios de síndrome de fuga capilar también tienen contraindicada la vacuna Vaxzevria (32).

Se han notificado eventos de anafilaxia. Por ello debe haber profesionales de la salud para observar al paciente 15 minutos después de aplicada la vacuna (32).

También pueden producirse Reacciones relacionadas con ansiedad tipo sincopes y reacciones relacionadas con estrés. En caso de enfermedad concomitante la vacuna se debe posponer en pacientes que sufran enfermedades febriles agudas graves o infección aguda. Se ha encontrado esporádicamente síndrome de trombosis trombocitopenia a veces con hemorragia después de aplicada la vacuna, inclusive se pueden dar casos graves como son trombosis venosa que incluye trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de venas esplácnicas, trombosis arterial concomitantes con trombocitopenia inclusive con desenlace fatal, esto ocurrió mayormente en mujeres menores de 60 años. Puede también ocurrir hemorragia en algunos pocos casos con la inyección intramuscular sobre todo en pacientes que usan anticoagulantes o pacientes con trombocitopenia (32).

También se ha reportado síndrome de fuga capilar (SFC) muy raramente después de la aplicada la vacuna, sobre todo en los primeros días, sin embargo estos casos tenían ya antecedentes de SFC sin embargo hubo algunos casos mortales, el SFC es un trastorno raro y se manifiesta con episodio de edema en extremidades, baja presión arterial albumina en bajas concentraciones y hemoconcentración. También se encontró en la ficha técnica de la vacuna síndrome de Guillain –Barré (SGB) de frecuencia rara tras la aplicación de la vacuna. Se debe tener en cuenta a las personas inmunocomprometidas ya que esta vacuna no se ha probado en poblaciones con esa característica (32).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son: “*sensibilidad en el lugar de la inyección (63,8%), dolor en el lugar de la inyección (54,3%), cefalea (52,7%), fatiga (53,0%), mialgia (43,9%), malestar (44,4%), pirexia (incluye sensación de fiebre (33,5%) y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (7,6%)), escalofríos (32,2%), artralgia (26,6%), y náuseas (22,2%)*” (32). Hubo mayor incidencia de reacciones adversas de intensidad leve a moderada y generalmente estas fueron resueltas a los pocos días de la vacunación (32).

Tras la inoculación con la Vacuna de AstraZeneca, la población tuvo varios tipos de eventos adversas (como: mialgia/artralgia, malestar, cefalea, pirexia y escalofríos). Las reacciones adversas encontradas después de la segunda dosis fueron más leves y menos frecuentes que las de la primera dosis. La reactogenicidad fue generalmente más leve y se notificó con menos frecuencia en la población de adultos mayores (≥ 65 años) estudiada (2.274 individuos [9,4%]) (32).

El perfil de seguridad fue buena entre la población usada con o sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2; el número de participantes con VIH fue de 753 (3,1%) (32).

“Tabla de reacciones adversas” (32)

“*Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se clasifican por la Clasificación de Órganos del Sistema (SOC). Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada SOC, los términos preferidos aparecen por orden de frecuencia decreciente y, a continuación, por gravedad decreciente*” (32).

Tabla 2: de Reacciones adversas a la Vacuna Vaxzevria (Astrazeneca)(32)

SOC MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia ^a
	Poco frecuente	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Anafilaxia
		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de nutrición	Poco frecuente	Apetito disminuido
	Muy frecuente	Cefalea
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Mareo, Somnolencia y Letargo
	Muy rara	Síndrome de trombosis con trombocitopenia*
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Síndrome de fuga capilar
	Muy frecuente	Náuseas
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Vómitos
		Diarrea
	Poco frecuente	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Hiperhidrosis
		Prurito
	Frecuencia no conocida	Exantema
		Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Angioedema
	Frecuente	Mialgia
		Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Dolor en extremidades
		Sensibilidad en el lugar de la inyección
		Dolor en el lugar de la inyección
		Calor en el lugar de la inyección
		Prurito en el lugar de la inyección
		Morotón en el lugar de la inyección ^b
Fatiga, Malestar, Febrícula, Escalofríos		

^a En los ensayos clínicos se notificó frecuentemente trombocitopenia transitoria leve (ver sección 4.4).

^b El morotón en el lugar de la inyección incluye hematoma en el lugar de la inyección (poco frecuente)

^c Fiebre medida $\geq 38^{\circ}\text{C}$

*Se han notificado casos graves y muy raros de síndrome de trombosis con trombocitopenia después de la comercialización. Estos incluían trombosis venosas tales como trombosis de los senos venosos cerebrales, trombosis de las venas esplácnicas, así como trombosis arterial.” (32)

2.2.2.3. Vacuna Vero Cell (Sinopharm)

En la ficha técnica de la vacuna Vero cell (5) se encuentra lo siguiente sobre el perfil de

seguridad y reacciones adversas de la vacuna:

El índice de ocurrencia para reacciones farmacológicas adversas (recomendaciones CIOMS) puede presentarse como: “(A) Muy común (> 10%): dolor en el lugar donde se aplicó la inyección; (B) Común (1% - 10%): fiebre temporal, fatiga, dolor de cabeza, diarrea, enrojecimiento, hinchazón, picazón y endurecimiento en el lugar donde se aplicó la inyección; (C) Infrecuente (<1%): Sarpullido de la piel en el lugar donde se aplicó la inyección; náuseas y vómitos, picazón en el lugar donde no se aplicó la inyección, dolor muscular, artralgia, somnolencia, mareos, etc. (D) No se observaron reacciones adversas serias relacionadas a la vacuna”. (5)

Tabla 3: Resumen de reacciones adversas de Vacuna Vero Cell (Sinopharm) (5)

Reacciones adversas	Síntomas
Muy común	Dolor donde se aplicó la inyección
Común	Fiebre temporal, fatiga, dolor de cabeza, diarrea; enrojecimiento, hinchazón, picazón y endurecimiento en el lugar donde se aplicó la inyección
Infrecuente	Sarpullido de la piel en el lugar donde se aplicó la inyección; náuseas y vómitos, picazón en el lugar donde no se aplicó la inyección, dolor muscular, artralgia, somnolencia, mareos, etc.
Reacción adversa seria	No se observaron reacciones adversas serias relacionadas a la vacuna.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

3.2 Consideraciones éticas

Se consideró la ética deontológica y en salud según las normas éticas establecidas en el Perú respetando la confidencialidad de los datos proporcionados por la población e estudio.

3.3 Diseño metodológico

Es un diseño no experimental

3.4. Unidad de Análisis.

Persona que recibió la vacuna Comirnaty, Vaxzevria o Vero Cell desde el inicio del programa de vacunación, contra la COVID-19.

3.5. Población de Estudio.

Personas mayores de 18 años que se han aplicado la vacuna contra la COVID-19 (Comirnaty, Vaxzevria, y Vero Cell). Siendo el número total de 50 personas.

3.6. Tamaño de Muestra.

El tipo de muestreo se realizó por conveniencia. Para la cual se consideró un mínimo de 50 personas.

3.7. Selección de la Muestra:

Técnica de muestreo no probabilística por conveniencia.

3.8. Criterios de selección e inclusión

- Personas mayores de 18 años que se les ha aplicado la vacuna frente a la COVID-19 (Comirnaty, Vaxzevria o Vero Cell) y que pueden responder en la entrevista de anamnesis y recopilación de datos de ESAVIs posibles durante y después de la vacunación.

- Pacientes deben vivir en Perú, Lima y provincias.
- El uso deberá ser mínimo este año a partir de la fecha que inició el programa de vacunación frente a la COVID-19 en el Perú.
- Si son personas vacunadas en el extranjero se puede incluir si es que residen en Perú

3.9. Criterios de Exclusión

- Pacientes con síndrome de Down o retraso mental o alguna discapacidad para responder a los criterios de recopilación de datos.
- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes con problemas mentales y antecedentes de psicopatía grave o hábitos tóxicos (consumo de drogas alcohol tabaco o psicofármacos)
- Pacientes de provincia o a los cuales sea imposible ubicarlos en su hogar o casa o residencia ni se puedan comunicar por vía telefónica.
- Pacientes ciegos o analfabetos.
- Pacientes Hospitalizados.

3.10. Técnica o instrumentos de recolección:

1. Se procedió a la recolección de datos mediante la entrevista del investigador con la población, se eligió personas cercanas al investigador programando una cita personal o virtual o por llamada telefónica.
2. Se conversó con el paciente acerca del estudio y si cumple con los criterios de inclusión y ficha de reporte de ESAVI (datos como edad, sexo, tratamiento farmacológico, etc.) (Ver anexo 1).
3. Se citó por video llamada, llamada telefónica o en persona y se realizó la entrevista por el correspondiente medio. Se aceptó envío de imágenes de datos importantes digitales.
4. Se realizó también entrevista personal con el paciente en la que se le realizó un llenado de ficha anamnesis farmacológica, cuando correspondía y tomando los mismos criterios para el reporte de ESAVI se llenó el formato de reporte de ESAVI Anexo 2

5. Se recolectaron los datos y se llenó en la base de datos de control de los pacientes en Excel formulando los cuadros para los porcentajes, y el formato ficha de anamnesis farmacológica cuando correspondía (Anexo 2)
6. Los resultados de los reportes fueron evaluados según el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado y se procedió a verificar la causalidad de los reportes (Anexo 3).

3.11. Instrumento.

- Ficha de Anamnesis Farmacológica: antecedentes de uso farmacológico (Anexo 1)
- Algoritmo de karch y lasagna modificado. (anexo 3)
- Hoja de Reporte de ESAVI. (Anexo 2)

3.12. Procesamiento de la información de datos.

Los resultados se llenaron en una base de datos (Microsoft Excel) para calcular la estadística descriptiva de la población elegida. Asimismo se llenó la base de datos con los datos siguientes: muestra total determinando sexo, edad, y personas con ESAVI, personas con ESAVI por género, personas con ESAVI por edad, tipo de ESAVI, intensidad de ESAVI, ESAVI por tipo de vacuna, ESAVI por causalidad.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Tabla 4. Distribución de la población seleccionada según género

Género	N	(%)
Masculino	23	46%
Femenino	27	54%
Total	50	100%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 4, durante el período de estudio se realizó el análisis de reportes de ESAVI a 50 pacientes de los cuales la mayoría fueron mujeres 54% (N=27).

Tabla 5. Distribución de la población elegida según grupo etario.

Edad	N	(%)
18 a 30	4	8%
30 a 60	38	76%
60 a mas	8	16%
Total	50	100%

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 5, se observa que, la población elegida por rango de edad la mayoría fue de 30 a 60 años 76% (N=38).

Tabla 6. Población total que reportó ESAVI.

Valores	ESAVI	no ESAVI	Total
N	37	13	50
(%)	74%	26%	100%

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 6, se encontró que de la población seleccionada (50 personas), 37 tuvieron al menos un evento (74%).

Tabla 7. Distribución de reportes de ESAVI por edad tomando como referencia los 40 años

Edad	≤ 40 años	>40 años	Total
N	10	27	37
(%)	27.00%	73.00%	100%

Fuente: Elaboración Propia

En la tabla 7, se observa los porcentajes de personas de la población elegida que tuvo un ESAVI, por edad tomando como referencia los 40 años, encontrándose que la mayoría de las personas que reportaron fueron mayores de 40 años con 73% (N=27).

Tabla 8. Distribución de reportes de ESAVI por grupo Etario.

Edad	N	(%)
18 a 30	2	5%
30 a 60	30	81%
60 a mas	5	14%
Total	37	100%

Fuente: elaboración propia.

En la Tabla 8, se observa la distribución de personas que reportaron ESAVI por edad, la mayoría estuvieron en el rango de 30 a 60 con 81% (N=30).

Tabla 9. Distribución de Reportes de ESAVI por Género.

Genero	N	%
Masculino	18	49%
Femenino	19	51%
total	37	100%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 9, se muestra los reportes de ESAVI por tipo de género, se puede ver que el género femenino reporto la mayoría con el 51% (N=19)

Tabla 10. Distribución de ESAVI reportado, por zona, área o sistema.

ESAVI	Zona o área o sistema	N	(%)	Intensidad
Dolor zona de aplicación	General	25	25.6%	Leve
Malestar general	General	12	12.3%	Leve
Somnolencia	neurológico	9	9.2%	Leve
Fiebre	Neurológico	7	7.1%	Leve
Cansancio	General	6	6.1%	Leve
Dolor de cabeza	neurológico	6	6.1%	Leve
Escalofríos	Neurológico	4	4.1%	Leve
Dolor muscular	musculo esquelético	4	4.1%	Leve
Adormecimiento de Hemicuerpo izquierdo	Musculo esquelético	3	3.1%	Moderado
Nauseas	gástrico	3	3.1%	Leve
Sangrado oral	gástrico	2	2%	moderado
Debilidad	generales	2	2.1%	Leve
Congestión nasal	inmunitario	2	2.1%	Leve
hipertensión	cardiaco	1	1%	Leve
Sabor amargo boca	gástrico	1	1%	Leve
Le causó el COVID	Infección	1	1%	Moderado
Hipotensión	cardiaco	1	1%	Leve
Tos	respiratorio	1	1%	Leve
Dolor de pecho	musculo esquelético	1	1%	Leve
Dolor ojo izquierdo	Óptico	1	1%	Leve
Diarrea	Gástrico	1	1%	moderado
Vómitos	gástrico	1	1%	Leve
Bloqueo cardiaco	cardiaco	1	1%	Grave
Palpitaciones	cardiaco	1	1%	Leve
Dolor de espalda	General	1	1%	Leve
Gripe	General	1	1%	Leve
Total		98	100%	

Fuente: elaboración propia

En la tabla 10, se observa los ESAVI reportados, obtenidos de los 37 reportes, los cuales están clasificados por zona o área o sistema. Se encontró que el *dolor en zona de aplicación* es el ESAVI mayormente reportado con 25.6% (25) de casos el segundo más reportado fue el de malestar general 12.3% (12), en tercer lugar está la somnolencia con 9.2% de casos y luego la fiebre con 7.1%. Asimismo se observa que los eventos leves fueron en su mayoría los más reportados.

Tabla 11. Distribución de reportes de ESAVI por tipo de vacuna Comirnaty (Pfizer) y Vero Cell (Sinopharm).

Vacuna	N	(%)
Comirnaty	19	51%
Vero Cell	18	49%
Total	37	100%

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 11, se observa la cantidad de ESAVI reportado por vacuna, encontrándose que la mayoría de estos le ocurrieron a la población que se le administró la vacuna Comirnaty (Pfizer) con 51% (N=19).

Tabla 12. Distribución de tipos de ESAVI reportadas por intensidad.

Intensidad	N	(%)
Leve	21	81%
Moderada	4	15%
Grave	1	4%
Total	26	100%

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 12, se observa la distribución de tipos de ESAVI reportadas por intensidad encontrándose que las leves tienen mayor porcentaje de casos con 81%,

Tabla 13. Casos de Reportes de ESAVI en población que recibió la Vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).

Valores	Reporte	No Reporto	Total
N	19	3	22
(%)	86%	14%	100%

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 13, se encuentra la población que se aplicó la vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech) y los casos de reportes de esta vacuna fue de 86% (N=19).

Tabla 14. Casos de reportes de ESAVI en población que recibió la Vacuna Vero Cell (Sinopharm).

Valores	Reporte	No Reporto	Total
N	18	10	28
(%)	64%	36%	100%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 14, se encuentra la población que se vacunó con la vacuna Vero Cell (Sinopharm) y el porcentaje de reportes fue de 64% (N=18) del total.

Tabla 15. Distribución de ESAVI por vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).

ESAVI	Zona o área o sistema	N	(%)	Intensidad	Causalidad	En F.T.
Dolor zona de aplicación	General	12	20.7%	Leve	Probable	Si
Malestar general	General	11	19%	Leve	Probable	Si
Somnolencia	Neurológico	6	10.4%	Leve	Probable	Si
Fiebre	Neurológico	6	8.6%	Leve	Probable	Si
Dolor de cabeza	Neurológico	4	6.9%	Leve	Probable	Si
Dolor muscular	Musculo Esquelético	4	6.9%	Leve	Probable	Si
Escalofríos	Neurológico	3	5.2%	Leve	Probable	Si
Nauseas	Gástrico	3	5.2%	Leve	Probable	Si
Cansancio	General	2	3.5%	Leve	Probable	Si
Gripe	General	2	3.5%	Leve	Posible	No
Debilidad	Generales	1	1.8%	Leve	Probable	Si
Congestión nasal	Inmunitario	1	1.8%	Leve	Posible	No
Hipertensión	Cardiaco	1	1.8%	Leve	Posible	No
Adormecimiento de Hemicuerpo izquierdo	Musculo Esquelético	1	1.8%	Moderado	Posible	No
Diarrea	Gástrico	1	1.8%	Moderado	Probable	Si
Vómitos	Gástrico	1	1.8%	Leve	Probable	Si
Total		59	100%			

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 15, se encuentra el listado de ESAVI que fueron reportadas por la vacuna Comirnaty, encontrando que la ESAVI de mayor cantidad de casos, fue dolor en la zona de aplicación 20.7% (12), en segundo lugar está la somnolencia con 10.4% y en tercer lugar está el dolor de cabeza 6.9%. La columna de ficha técnica (F.T.) refiere si la ESAVI está en la ficha técnica de la vacuna, aquí se encuentra 4 eventos que no están en la ficha técnica

y 12 si están en la ficha técnica.

Tabla 16. Distribución de ESAVI por vacuna Vero Cell (Sinopharm).

ESAVI	Zona o área o sistema	N	(%)	Intensidad	Causalidad	En F.T.
Dolor zona de aplicación	General	13	33.1%	Leve	Probable	Si
Cansancio	General	4	10.3%	Leve	Probable	Si
Somnolencia	neurológico	2	5.1%	Leve	Probable	Si
Escalofríos	Neurológico	2	5.1%	Leve	Posible	No
Adormecimiento de Hemicuerpo izquierdo	Musculo esquelético	2	5.1%	Moderado	Posible	No
Sangrado oral	gástrico	2	5.1%	moderado	Condicional	No
Palpitaciones	cardiaco	1	2.6%	Leve	Condicional	No
Debilidad o fatiga	generales	1	2.6%	Leve	Probable	Si
Congestión nasal	inmunitario	1	2.6%	Leve	Posible	No
Dolor de cabeza	neurológico	1	2.6%	Leve	Probable	Si
Dolor de espalda	General	1	2.6%	Leve	Posible	No
Malestar general	General	1	2.6%	Leve	Posible	No
Fiebre	Neurológico	1	2.6%	Leve	Probable	Si
Sabor amargo boca	gástrico	1	2.6%	Leve	Posible	No
Le causó el COVID	Infección	1	2.6%	Moderado	Condicional	No
Hipotensión	cardiaco	1	2.6%	Leve	Condicional	No
Tos	respiratorio	1	2.6%	Leve	Posible	No
Dolor de pecho	musculo esquelético	1	2.6%	Leve	Posible	No
Dolor ojo izquierdo	Óptico	1	2.6%	Leve	Posible	No
Bloqueo cardiaco	cardiaco	1	2.6%	grave	Improbable	No
Total		39	100%			

Fuente: elaboración propia.

En la Tabla 16, se observa que la ESAVI con más casos en las personas que se vacunaron con la vacuna Vero cell, fue el dolor en la zona de aplicación 33.1% (13), en segundo lugar el cansancio con 10.3% (4), luego está la somnolencia, los escalofríos y el sangrado oral (5.1%), la mayoría del resto tuvieron pocos casos. La mayor parte fueron de naturaleza leve (N=33), los ESAVI de intensidad Moderada fueron de 5, y hubo un ESAVI grave que resultó en la causalidad Improbable, ya que este evento de bloqueo cardiaco no está fundamentado en los antecedentes, ni en las fichas técnicas, para este tipo de vacuna. En la columna de ficha técnica (F.T.), aquí se encuentra que 14 eventos no están y 5 si se encuentran en la ficha técnica.

Tabla 17. Distribución por género de la población que reportó ESAVI de la Vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).

Genero	N	(%)
Masculino	9	47.36%
Femenino	10	52.63%
Total	19	100.00%

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 17, se encuentra la distribución por género de la población que reportó eventos de la vacuna Comirnaty encontrando que el sexo femenino fue el que más reportó eventos con un 52.63% (N=10)

Tabla 18. Distribución por género de la población que reportó ESAVI de la Vacuna Vero Cell (Sinopharm)

Genero	N	(%)
Masculino	9	50.00%
Femenino	9	50.00%
Total	18	100.00%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 18, se observa la distribución por género de la población que reportó eventos de la vacuna Vero Cell, encontrando que ambos géneros masculino y femenino reportaron con 50% (N=9) de casos.

Tabla 19. Distribución por edad de población que reportó ESAVI de vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech)

Edad	N	(%)
18 a 30	2	10.52%
30 a 60	12	63.16%
60 a mas	5	26.31%
Total	19	100.00%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 19, se encuentra la distribución por edad de la población que reportó eventos de la vacuna Comirnaty; encontrando que la mayoría de los reportes se dieron en las edades de 30 a 60 con 63.16% (N=12).

Tabla 20. Distribución por edad de población que reportó ESAVI de vacuna Vero Cell (Sinopharm)

Edad	N	(%)
18 a 30	0	0.00%
30 a 60	18	100.00%
60 a mas	0	0.00%
Total	18	100.00%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 20, se observa la distribución por edad de la población que reportó Eventos de la vacuna Vero Cell, observándose que toda la población está en el rango etario de 30 a 60 (100%).

Tabla 21. Distribución de cada ESAVI por nivel de intensidad reportado por vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech).

Intensidad	N	(%)
Leve	57	96.61%
Moderada	2	3.39%
Grave	0	0%
Total	59	100%

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 21, se encuentra la distribución por cada ESAVI reportado por intensidad de la vacuna Comirnaty, observando que la mayoría de los eventos fueron leves con un 96.61% (N=57) de reportes y no hubo ningún evento grave.

Tabla 22. Distribución de cada ESAVI por nivel de intensidad reportado por vacuna Vero Cell (Sinopharm).

Intensidad	N	(%)
Leve	33	84.62%
Moderada	5	12.82%
Grave	1	2.56%
Total	39	100%

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 22, se encuentra la distribución de cada ESAVI reportado por nivel de intensidad de la vacuna Vero cell, se encuentra aquí que la mayoría de los eventos fueron leves con 84.62% (33); y también hubo un evento grave con 2.56% para la vacuna de Sinopharm.

Tabla 23. Distribución de ESAVI por causalidad según Karch y Lasagna de la vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech)

Categoría	N	(%)
Posible	5	8.48%
Probable	54	91.52%
Total	59	100%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 23, se observa la distribución de las ESAVI reportadas por su nivel de causalidad de la vacuna Comirnaty, encontrándose que las probables son las que tienen mayor cantidad de casos 91.52% (54) debido a que estas en su mayoría son leves y están registradas en sus fichas técnicas.

Tabla 24. Distribución de ESAVI por causalidad según Algoritmo de Karch y Lasagna, de la vacuna Vero Cell (Sinopharm)

Categoría	N	(%)
Improbable	1	2.56%
Condicional	5	12.82%
Posible	11	28.21%
Probable	22	56.41%
Total	39	100%

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 24, se observa que la mayoría de los eventos son probables con 56.41% (22 eventos). Hubo un evento improbable (2.56%) que fue el evento de bloqueo cardíaco.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

En el presente estudio se tomó una población de 50 personas a las cuales se les ha vacunado contra el COVID-19, se encontraron 37 (74%) reportes de ESAVI, (tabla 6), los cuales contienen 26 ESAVI reportados en cantidad total de 98 (Tabla 10), ya que en un reporte hay más de un ESAVI, y cada ESAVI se repite en los reportes diferentes. Si bien es cierto muchos de los estudios e informes referenciados en los antecedentes nacionales como internacionales no son iguales en metodología que el presente estudio, se puede afirmar que la investigación científica tiene una misma finalidad, que es tratar de elucidar la realidad mediante metodologías estadísticas o no estadísticas o descriptivas, etc. Pero el presente estudio si nos enseña en esta pequeña muestra utilizada, el perfil de seguridad de las vacunas objeto de estudio. No hay estudios en metodología y tamaño de muestra parecidos al presente estudio pero si debemos afirmar que son parecidos en los resultados, tomando en cuenta que las muestras son una manera de expresión de estudios en grandes poblaciones. Asimismo al comparar este resultado del presente estudio con la cantidad porcentual de reportes por personas vacunadas en el boletín del **Ministerio de Salud de Colombia**, (14) que solo fue del 0.05% de reportes por persona vacunada, (versus el 74% de personas elegidas del presente estudio que reportaron ESAVI), de esta población pequeña de 50 personas, hay una gran diferencia probablemente por el tipo de farmacovigilancia Activa y la metodología realizada para el presente trabajo versus la farmacovigilancia pasiva que realizan las instituciones de salud de Colombia. Cabe resaltar que las ESAVI reportadas la mayoría son leves y carecen de importancia clínica, y ese motivo es una de las causas por las cuales no se ha estado realizando una farmacovigilancia más activa en las diferentes instituciones.

La distribución de reportes de ESAVI por edad, es 81% de casos en el grupo etario de 30 a 60, (en la tabla 8) al ser un estudio por conveniencia probablemente cause estas desviaciones, ya que en apariencia son demasiado y debería tener una distribución más equitativa entre los grupos etarios. Estos resultados se pueden comparar con el resultado obtenido por **Jiménez et al.** (4); en la que encontró que el mayor porcentaje de las ESAVI

fueron de personas en el rango de edad de 30 a 60 años. También en la tabla 6 hay una clasificación de ESAVI por edad tomando como referencia los 40 años y se encontró que las personas mayores de 40 años fueron el 73% (n=27) del total de 37 personas quienes reportaron alguna ESAVI, asimismo en el informe de **Rodríguez et al.** (7) en el cual se encontró que las personas de 40 a 65 años fueron los que más fueron afectadas por ESAVI se desconoce porque las personas mayores de 40 son más proclives a los eventos adversos pero hay que resaltar que mientras mayor es la edad la salud se va deteriorando y las funciones fisiológicas van disminuyendo su performance.

Respecto a la tabla 9, de ESAVI por género se encontró que los ESAVI del sexo femenino tuvieron 51% de los reportes, asimismo fue el que más reportó ESAVI en el presente estudio pero esto también se debe a que el sexo femenino es la mayoría de la población del presente estudio. En el informe realizado por **Jiménez et al.** (4) se encontró que el sexo femenino fue el que mayor ESAVI tuvo con 73% y es comparable con el presente trabajo, asimismo **Rodríguez et al.** (7) encontró, en su informe sobre ESAVI de vacunas contra COVID-19 en el seguro social del Perú, también que el sexo femenino fue quien más reportó ESAVI con 73.64% de casos. También **El Ministerio de Salud de Colombia**, (14) sobre los reportes por género, encontró que el 75% de los reportes fue de personas de sexo femenino y el 24% de sexo masculino.

En la tabla 10 de distribución de todos los tipos de ESAVI ocurridos, por zona o área o sistema, se encontró que el dolor en sitio de la aplicación es el ESAVI mas reportada con 25.6%, la cual también se encontró con 9.7% una de las que mayor porcentaje tuvo en comparación con el resto de ESAVI del informe de **Jiménez et al.**(4) Así también el informe realizado por **Rodríguez et al.** (7); se encontró que el dolor en la zona de aplicación fue una de las más reportadas. En el presente trabajo se debe agregar también que en orden descendente se encuentra los otros eventos que fueron los más reportados después de dolor en la zona de aplicación: malestar general (12.3%), somnolencia (9,2%), fiebre (7.2%), dolor de cabeza y cansancio (6.1% ambos) fueron los más reportados. En el informe de **La Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios**, (12) se encontró que

uno de los eventos adversos más reportados fue dolor en lugar de aplicación, también se encuentra fiebre, cefalea, mareos, mialgia y artralgia, como parte de los más reportados en España; estos son muy parecidos en porcentaje con los resultados del presente estudio ya que estos eventos adversos son muy comunes y en su mayoría leves y se presentan con mucha frecuencia en estas vacunas. En el estudio de meta análisis realizado por **Changjing et al.** (18) se encontró 36 tipos de RAM en los ensayos clínicos, de los cuales 8 se observaron después de la vacunación con más del 50% de las vacunas (tipos de vacunas), incluyendo dolor, hinchazón, fiebre, fatiga, escalofríos, dolor muscular (mialgia), dolor articular (Artralgia) y dolor de cabeza. Este estudio afirman y reiteran que la mayoría de los eventos reportados en el presente trabajo son muy comunes y muy similares con los estudios de grandes poblaciones. La mayoría de los eventos adversos aquí reportados en los diferentes informes y el presente trabajo están en las fichas técnicas de las vacunas objeto de estudio.

En la tabla 11, se encontró que la mayoría de los reportes fueron por la vacuna Sinopharm 51% y luego la Pfizer 49%, la Astrazeneca no tuvo ningún evento reportado ya que en la población elegida no se pudo encontrar una persona a la que se le haya aplicado esta vacuna. Estos resultados se pueden comparar con el informe de **Jiménez et al.**, (4) y de **Rodríguez et al.**, (7) en ambos estudios la mayoría de los eventos fueron atribuidos a la vacuna de Sinopharm y en segundo lugar a la vacuna de Pfizer/Biontech. En el informe del **Ministerio de Salud de Colombia**, (14) Sobre los reportes por vacuna, la vacuna Pfizer tuvo 69.3% de reportes, la vacuna Sinovac el 23.3% de reportes, la vacuna Astrazeneca tuvo 7.2% y la Janssen tuvo 0.2% de reportes del total. Asimismo refiere que no se encuentra la vacuna Sinopharm pero si la Sinovac que es una vacuna que usa también la tecnología clásica de virus Inactivado; aun así hay cierta similitud ya que la vacuna Pfizer (Comirnaty) tuvo un 69.3% de casos de los reportes y en el presente estudio la misma vacuna tuvo 49% de casos.

En la tabla 12 se encuentra la distribución de eventos por el nivel de intensidad; encontrándose que las leves tienen mayor cantidad de casos con 81%, la moderada tiene 15% (4) y las graves de 4% (1). Cabe resaltar que el número total de eventos fueron 98 y en la

tabla 10 solo figura 26 ya que este cuadro solo expresa los tipos o clases de eventos ocurridos en el estudio más no las cantidades totales. En el informe de **Jiménez et al.** (4) en cuanto a la gravedad de los ESAVI reportados, se observa que el 83.8% son leves, los moderados con un 16.1% y las graves con 0.1% de casos de ESAVI. En el informe de **Rodríguez et al.** (7); Con respecto a la severidad, los reportes más frecuentes fueron casos leves (67,01%), seguidos de los moderados (31,60%) de ESAVI (7) y un mínimo de casos severos que fueron 28 (1.4%). En el informe echo por el **Ministerio de Salud de Colombia**, (14) se encontró que el 94.2% de los eventos reportados fueron No Graves y el 5.8% fueron graves. Se puede analizar los resultados de estos antecedentes con los resultados obtenidos en el presente trabajo, indicando que en primer lugar los eventos adversos leves son los más reportados, en segundo lugar están los casos moderados (no graves para el Ministerio de Salud de Colombia), y los graves son los que se han reportado muy pocas veces, concordando así estos antecedentes con el presente estudio. Sin embargo cabe resaltar que los eventos adversos graves encontrados por **Jiménez et al.** (4) y **Rodríguez et al.** (7), incluyeron casos de muertes entre estos están los casos de Anafilaxia, Accidente cerebro vascular, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, Trombosis arterial del miembro superior; entre otros, que en el presente estudio no se presentaron casos de gravedad fatal. Sin embargo se debe resaltar un caso de bloqueo cardíaco, en el cual la paciente afirma que es probable que la vacuna le haya causado el evento. Sin embargo este caso tiene antecedentes de lupus eritematoso y artritis reumatoide con tratamiento de más de 10 años con corticoides por lo cual, el mencionado evento grave no tiene una buena consistencia causal de parte de la vacuna utilizada (Vero cell). También se debe agregar para el caso del ESAVI que afirma que la vacuna Vero cell le causo el COVID; la **OMS**, (17) respecto del tema afirma que “...Tras la vacunación, el organismo suele tardar varias semanas en adquirir inmunidad contra el SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19. Por consiguiente, es posible infectarse por este virus inmediatamente después de la vacunación y presentar síntomas...”. Asimismo en los casos presentados en los antecedentes **Jiménez et al.** (4) y **Rodríguez et al.** (7), en los que se reportó que a algunos pacientes la vacunas les causo la enfermedad por COVID-19, y en el presente trabajo que también tuvo un caso de estos, estos probablemente escondan otro tipo de evento como “disminución de la inmunidad” previa al fortalecimiento de la misma frente al COVID-19

en ese transcurso de días en las que la inmunidad frente al virus se va desarrollando dando una especie de ventana de tiempo para poder infectar a la persona, ventana a la cual se sugiere se debe tener alejada a la persona vacunada de lugares como hospitales donde acuden pacientes infectados con el COVID-19, también es recomendable hacerse, previamente a la vacunación, un test para descartar COVID-19.

En la tabla 13 para la Comirnaty se reportó un 89% de eventos del total de la población elegida a la que se le aplicó la mencionada vacuna. En el estudio realizado por **Álvarez et al.**, (19), se encontró que los casos de reportes para la primera dosis fue de 2,45% y para la segunda dosis fue de 4,80% del total de vacunados con la vacuna Comirnaty. Se puede afirmar que los eventos son muy distintos en cantidad de casos, pero eso se debe a las distintas metodologías usadas ya que el presente estudio recogió data de una población por conveniencia y el estudio hecho en España se realizó en un hospital de Madrid tomando toda una población amplia y fija.

En los resultados de la tabla 14 de distribución de reportes de ESAVI en población que recibió la Vacuna Vero Cell (Sinopharm). Se encontró la población que se vacunó con la vacuna Vero Cell (Sinopharm) y la cantidad de casos de reportes fue de 86% (n=18): asimismo **la OMS** (33), afirma que los eventos reportados tuvieron 44.9% de casos para la misma vacuna Sinopharm, por lo cual se puede afirmar que son situaciones muy variables pero también similares en el sentido de que son frecuencias altas 44.9% y 86% y en eso, si, coinciden.

En la tabla 15 están los resultados de cada ESAVI reportada por la Vacuna Comirnaty, encontrando que el ESAVI de mayor cantidad de casos fue dolor en la zona de aplicación 20.7% (n=12), en segundo lugar está la somnolencia con 10.4% de casos y en tercer lugar está el dolor de cabeza 6.9%. Los resultados de los informes de farmacovigilancia de **Rodríguez et al.** (7), en la cual se encontró que los eventos más reportados fueron en orden descendente: Dolor extremidad superior, Cefalea, Mareos, Malestar general, Dolor en la zona de aplicación, estos eventos como se puede apreciar son comparables con los encontrados en el presente estudio.

En la tabla 16 se observa que la ESAVI con más casos en las personas que se vacunaron con la vacuna Vero cell fue dolor en la zona de aplicación 33.1% (n=13), en segundo lugar el cansancio con 10.3% (n=4), luego está la somnolencia, los escalofríos y el sangrado oral (5.1%), la mayoría del resto tuvieron pocos casos. La mayoría fueron de naturaleza leve (N=33), las ESAVI de intensidad Moderada fueron N=5, y hubo una ESAVI grave que resultó en la causalidad Improbable, ya que este evento de bloqueo cardíaco no está fundamentado en los antecedentes, ni en las fichas técnicas, para este tipo de vacuna. En el informe presentado por **Jiménez et al.** (4), se encuentra que la frecuencia de eventos fue la siguiente: cefalea (19.7%), dolor en la zona de vacunación (10.3%), mareo (5.7%) y somnolencia (5.7%) son los más reportados representando el 41% del total de eventos notificados. (el resto de eventos son mialgia 4.8%, náuseas 4.8%, fatiga 3.7%, pirexia 3.6%, malestar 3.5%, diarrea 3.2%, erupción 2.0%, artralgia 2.0%, dolor orofaríngeo 1.8%). Por lo cual se puede apreciar que son muy comparables los eventos encontrados en este antecedente con el presente trabajo teniendo como característica que son eventos comunes y leves. Asimismo en esta tabla se encuentra la ESAVI de dolor de pecho que fue persistente, pero que también era leve y soportable después de la vacunación que remitió después de 2 semanas. **Bautista et al.** (23) describió en un informe un caso de Miocarditis aguda asociada a la vacunación con la vacuna Pfizer/Biontech cuya primera sintomatología empezó con dolor de pecho, se puede afirmar en este caso que al ser la vacuna causante de esta ESAVI la vacuna de Sinopharm, es decir una vacuna distinta a la vacuna que tiene reportes de Miocarditis aguda, la causalidad es mínima pero también se debe tener en cuenta que la persona que reportó esta ESAVI en el presente estudio no se hizo más pruebas como para diagnosticar miocarditis aguda, y esta ESAVI solo ha quedado reportada como “dolor de pecho” sin hacerse más estudios al respecto.

En la tabla 17, se encontró la distribución por género de la población que reportó eventos de la vacuna COMIRNATY encontrando que el sexo femenino fue el que más reportó eventos con un 52.63% y el género masculino con un porcentaje de reporte de 47.36%, en el antecedente del informe de **Rodríguez et al.** (7), se encontró que para la vacuna de

Pfizer, las mujeres fueron las más afectadas, representado aproximadamente el 64,25% de las personas inmunizadas con la vacuna Comirnaty, son comparables los estudios en el sentido que el sexo femenino otra vez resulto como el que más reportó Eventos adversos.

En la tabla 18 se encuentra la distribución por género de la población que reportó eventos de la vacuna Vero Cell, encontrando que ambos géneros masculino y femenino reportaron con un porcentaje de casos de 50% asimismo en el informe de **Rodríguez et al. (7)**, que fundamenta que las mujeres fueron las mayormente afectadas, es decir el 77,68% de reportes incidentes. Por lo cual se fundamenta que el sexo femenino ha sido muy activo reportando en farmacovigilancia en ambos estudios: el presente y al antecedente.

En la tabla 19 se encuentra la distribución por edad de la población que reportó eventos de la vacuna Comirnaty; encontrando que la mayoría de los reportes se dieron en las edades de 30 a 60 con 63.16% y en segundo lugar a las edades de 60 a más 26.31%, en el estudio realizado por **Álvarez et al. (19)**, se encuentra que para los eventos reportados para la vacuna Comirnaty, El 76,8% eran mayores de 55 años (primera dosis) y 15,9% con la segunda dosis. Datos diferentes al presente estudio ya que se toma una media de edad de 55 años, pero si se compara los resultados del presente estudio con el informe de **La Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios, (12)** La mayoría de las notificaciones a personas de entre 18 y 65 años (83%) se encuentra una comparación más valida en relación a la edad. Sin embargo si se compara con el informe echo por **Rodríguez et al. (7)**, se encontró que en ese informe el grupo de edad con mayor número de notificaciones de ESAVI corresponde a los que están en el rango de 40 a 65 años (53,1%), seguido de los mayores de 65 años (32,6%) se encuentra cierta similitud probablemente por ser estudios e informes con métodos un poco similares en el extremo de ser informes más descriptivos.

En la tabla 20, se observa la distribución por edad de la población que reportó Eventos de la vacuna Vero Cell, observándose que toda la población está en el rango etario de 30 a 60 (100%). En el informe de **Rodríguez et al. (7)**, se observa que el grupo de edad con mayor

número de notificaciones de ESAVI de la vacuna Vero Cell están en el rango de 40 a 65 años (50,56%), seguido de los menores de 40 años (45,30%), por lo cual se observa ya una diferencia amplia y probablemente se deba a la totalidad de la población en el antecedente es mucho más extensa y amplia porque a pesar de ser descriptivos, el muestreo fue evidentemente diferente.

En la tabla 21, se observa la distribución por cada ESAVI reportado por intensidad de la vacuna Comirnaty, observando que la mayoría de los eventos fueron leves con un 96.61% (n=57) de casos y las moderadas fueron de 3.39% (n=2); no hubo ningún evento grave. En el informe de **Rodríguez et al.** (7) sobre la Severidad para COMIRNATY la mayoría de los reportes describían casos leves (52,19%; n=346). Asimismo hubo reporte de trece (n=13) casos de ESAVI severo para esta vacuna distribuidos entre Anafilaxia, Accidente Cerebro Vascular, empeoramiento de sintomatología por infección con COVID-19 y luego Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, trombosis arterial de miembro superior y un caso de infarto agudo de miocardio. Se puede explicar con claridad la diferencia inclusive en el antecedente mencionado hubo fallecimientos por la vacuna Comirnaty claramente validados y notificados, pero sin embargo coinciden ambos estudios por tener en su mayoría eventos leves, confirmando así un punto muy álgido e importante en la difusión de los programas de vacunación en el país, que la vacuna se considera segura evaluando el riesgo beneficio del uso de esta nueva tecnología en vacunas de ARN mensajero, y también se deberá confirmar sus aspectos de efectividad que hasta el día de hoy han demostrado con claridad su seguridad y efectividad a pesar de las personas que han fallecido por la vacuna.

En la tabla 22, se encuentra la distribución de cada ESAVI reportado por nivel de intensidad de la vacuna Vero Cell (Sinopharm), se observa aquí que la mayoría de los eventos fueron leves con 84.62% (n=33); los moderados tuvieron 12.82% (n=5) de casos; y también hubo un evento grave con 2.56% para la vacuna de Sinopharm. Si se compara estos resultados con el informe de **Rodríguez et al**, (7), se observa que sobre la severidad de los eventos reportados se encuentra que la mayoría fueron de naturaleza leve (69,18%; n=1553), se resalta que se presentaron 28 (n=28) casos severos o graves encontrándose

inclusive un caso de síndrome de Guillain Barré. Ambos estudios comparados confirman la seguridad de la vacuna, que usa una tecnología clásica, la vacuna Inactivada, porque la mayoría de los eventos fueron leves, sin embargo los eventos graves fueron pocos, pero también en el presente trabajo no hubo un evento adverso grave debido a que es una población pequeña en comparación con el antecedente referenciado. En el mencionado antecedente se reportó 2 casos de fallecimiento por Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), que aparentemente fueron causados por un empeoramiento de la infección por el virus de SARS-COV.2, que evolucionó en SDRA y tuvo desenlace fatal, y en este estudio hubo un caso de reporte de que la vacuna le causó la enfermedad de COVID.19, que sin embargo tiene una calificación de causalidad de Condicional, (según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna) probablemente, se reitera en este punto, que se esconde un ESAVI que podría ser la disminución de la inmunidad en una etapa o en un rango de días hasta la evolución del sistema inmunitario después de 7 o tal vez 15 días que en apariencia ocurre en algunas personas expuestas el virus como personal de salud, esto debería ser materia de estudio, tal vez estas vacunas de virus inactivo no son las ideales en personal que labora en salud sobre todo los que están más expuestos al virus en la primera línea de batalla contra el COVI-19.

En la tabla 23, se observa la distribución de las ESAVI reportadas por su nivel de causalidad de la vacuna Comirnaty, encontrándose que las probables son las que tienen mayores casos 91.52% (n=54) debido a que estas en su mayoría son leves y están registradas en sus fichas técnicas. También se observa que el 8.48% (n=5) son posibles, y no hubo condicionales, ni definidas ni improbables debido a que la mayoría de los ESAVI no son de gravedad y son en su mayoría eventos comunes. En el estudio de **Changjing et al.** (18) se observa reportes de miocarditis /pericarditis de la vacuna Comirnaty, sin embargo en el Perú no ha habido una gran cantidad considerable de este evento en busca de su causalidad. Por lo cual la tabla 24 del presente estudio nos demuestra un posible cuadro de seguridad de la mencionada vacuna, y sobre todo una luz de esperanza para acabar con la pandemia, por la nueva tecnología de ARN mensajero que son la tecnología mucho más reciente en vacunas, siendo esta vacuna, la Comirnaty de Pfizer/Biontech, la primera Vacuna con esta tecnología difundida por el mundo a gran escala.

En la tabla 24, se observa la distribución de todas las ESAVI reportadas, por causalidad según el Algoritmo de Karch y Lasagna, se observa aquí que la mayoría de los eventos son probables con 61.54% (24 eventos) y en segundo lugar están las posibles con 23.08% (9 eventos); y en tercer lugar está los eventos condicionales con 12.82% de casos. Cabe resaltar que hubo un evento improbable que fue el evento de bloqueo cardiaco el cual no tiene antecedentes ni menos se encuentra en la ficha técnica de la vacuna Vero Cell. En el informe de **Jiménez et al.** (4) se encontró que la hipertensión era uno de los eventos que no está en la ficha técnica de la vacuna con 0.8%, (183 casos) manifestándose dentro de las 24 horas en su mayoría y reversible (algunos se trataron con antihipertensivos). Se debe afirmar que en adelante talvez se reporten, así como estos eventos referenciados y el ocurrido en el presente trabajo, nuevos eventos a estas vacunas y es necesario realizar más estudios de farmacovigilancia activa para poder encontrar a plenitud el perfil de seguridad y efectividad de las vacunas frente al COVID-19.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- En el presente trabajo se ha encontrado que la población de los cuales 46% (n=23) fueron varones y 54% (n=27) fueron mujeres. la población elegida por rango de edad fue: de 18 a 30 años fueron 8% (n=4), de 30 a 60 años 76% (n=38) y de 60 a más es de 16% (n=8) del total de 50 personas.
- Los casos de ESAVI en la población del estudio fue de 74% (37 personas reportaron) en este porcentaje de casos se encuentra que las que reportaron ESAVI por edad, la mayoría estuvo en el rango de 30 a 60 (81%) y el género femenino fue quien más reporto con 51%.
- Los ESAVI reportados por vacuna reportaron que la vacuna Comirnaty reportó la mayoría de eventos en el presente estudio con 51% versus el 49 % reportados por la Vacuna Vero Cell.
- No hubo reportes de ESAVI fatales, pero si hubo un caso que requirió hospitalización pero que resultó en la causalidad como improbable, por lo cual se entiende que la mayoría de los eventos atribuidos a la Vacunación son leves y moderados que tienen un desenlace positivo.
- En la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna para la vacuna Comirnaty (Pfizer/Biontech) se encontró como Posibles al 8.48%, y como Probables al 91.52% de todas las ESAVI reportadas para esta vacuna encontrando que la mayoría de los eventos reportados en cantidad están en las fichas técnicas de la vacuna.
- En la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna para la vacuna Vero Cell (Sinopharm) se encontró que la mayoría de las ESAVI reportadas son probables con 56.41% y no hubo ESAVI definidas en segundo lugar estuvieron las ESAVI posibles con 28,21% y las condicionales con 12.82% e improbables 2.56%.
- Se puede concluir que las vacunas cumplen con los criterios de seguridad suscrita en sus fichas técnicas a pesar de ser una población pequeña, el presente estudio nos da un apoyo en el entendimiento del perfil de seguridad de las vacunas contra el COVID-19, a pesar que probablemente se deba incluir uno que otro evento adverso a las fichas técnicas que en su mayoría son leves y se resuelven tempranamente y

carecen de importancia clínica.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CNN en Español. Cronología del coronavirus: Así ha sido un año de pandemia [Internet]. Estados Unidos. 2020 [citado 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/2020/05/14/cronologia-del-coronavirus-asi-empezo-y-se-ha-extendido-por-el-mundo-el-mortal-virus-pandemico/>
2. OMS. Coronavirus [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/preventing-noncommunicable-diseases/coronavirus>
3. OMS. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
4. Jimenez G. Informe de Farmacovigilancia [Internet]. Serrano K; 2021 [citado 11 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/COVID19/VACUNAS/informe_esavi.pdf
5. Laboratorios Sinopharm. Ficha Técnica de Vacuna Vero Cell [Internet]. DIGEMID; 2021 [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/COVID19/VACUNAS/SINOPHARM-BEC-0006/FICHA_TECNICA.PDF
6. Pfizer/Biontech. Ficha Técnica de Vacuna Comirnaty [Internet]. Pfizer/Biontech; 2020 [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/COVID19/VACUNAS/COMIRNATY/FICHA_TECNICA.PDF
7. Rodriguez L, Lazarte A, Solis T, Saromo, V, Fernández P, Urruchi J. “Cuarto informe de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación (ESAVI) contra la COVID-19 en EsSalud”. [Internet]. IETSI-EsSalud; 2021 [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnocovid_19/CUARTO_INFORME_DE_FV_VACUNAS_ESAVI.pdf
8. Diario La republica. Digemid tras alerta en EE. UU.: No se reportaron casos de miocarditis o pericarditis por vacuna Pfizer [Internet]. 2021 [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://larepublica.pe/sociedad/2021/10/20/digemid-tras-alerta-en-estados-unidos-no-se-han-reportado-casos-de-miocarditis-o-pericarditis-por-vacuna-pfizer/>
9. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M. Cuadro Clínico del COVID-19. Elsevier [Internet]. 11 de 2020; Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0716864020300912&r=202>

10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
11. Tenforde MW. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years — United States, January–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 18 de octubre de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e1.htm>
12. 7º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado 11 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/7o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
13. Surveillance of Myocarditis (Inflammation of the Heart Muscle) Cases Between December 2020 and May 2021 (Including) [Internet]. GOV.IL. [citado 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>
14. Ministerio de Salud de Colombia. Boletín 3 de farmacovigilancia vacunas Julio 2021-Farmacovigilancia #3. julio de 2021;3.
15. Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. RECOMENDACIÓN PARA UNA LISTA DE USO DE EMERGENCIA DE COVID-19 Vacuna BIBP [Internet]. OMS; 2021 [citado 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/COVID19/VACUNAS/SARS-COV-2_2/INFORME_OMS.PDF.
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li CH, 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. Elsevier. Noviembre 2020 [citado 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920308434>
17. OMS, Efectos secundarios de las vacunas contra la COVID-19 [Internet]. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines>
18. Changjing C, Peng Y, Shen E, Huang Q, Chen Y, Liu P, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Mol Ther*. septiembre de 2021;29(9):2794-805.
19. Álvarez Collado L, Castiñeiras Ortega M, González Contreras F, González de Abreu JM, Casma López RM, Núñez López MC. Reacciones adversas notificadas tras la administración de vacuna frente a Covid-19 en trabajadores de un hospital terciario. *Rev Asoc Esp Espec En Med Trab*. 2021;30(2):217-28.

20. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. octubre de 2020;586(7830):589-93.
21. Chen M, Yuan Y, Zhou Y, Deng Z, Zhao J, Feng F, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty*. 5 de julio de 2021;10:94.
22. FDA. FDA Approves First COVID-19 Vaccine [Internet]. FDA. FDA; 2021 [citado 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine>
23. Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, Cárdenes León A, Ramírez Burgos L, Caballero Dorta E. Miocarditis aguda tras administración de vacuna BNT162b2 contra la COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):812-4.
24. WEB DIGEMID. Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – Digemid [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/farmacovigilancia-y-tecnovigilancia>
25. Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
26. Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización. Lima, Directiva Sanitaria N° 54. MINSA/DGE V.01 ene 23, 2014.
27. IETSI E. Protocolo N° 1 de Farmacovigilancia Activa para Vacunas COVID-19 en EsSalud [Internet]. EsSalud; 2021 [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnocovid_19/PROTOD_01_FV_ACTIVA_PARA_VACUNAS_COVID19_EN_ESSALUD.pdf
28. Martindale W, Sweetman SC, editores. *Martindale: The complete drug reference*. 36. ed. London ; Chicago: Pharmaceuticale Press, PhP; 2009. 1 p.
29. Aronson JK. *Meyler's Side Effects off Drugs. The international Encyclopedia of adverse Drugs reactions and interactions*. 15 th edicion. Oxford, United Kingdom; 2005.
30. Brooks GF, Blengio Pinto JR, Jawetz, Melnick y Adelberg: *Microbiología médica*. México: McGraw Hill; 2011.
31. Vacunas COVID-19: Lo que usted debe saber [Internet]. NIH MedlinePlus Magazine. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en:

<https://magazine.medlineplus.gov/es/article/the-covid-19-vaccines-what-you-need-to-know>

32. Laboratorio Astrazeneca. Ficha Técnica de la Vacuna Vaxzevria [Internet]. DIGEMID; 2021 [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en:
https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/COVID19/VACUNAS/AstraZeneca_BEC-0007/FICHA_TECNICA.PDF

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

ETAPA II : DESARROLLAR UN PLAN DE ASISTENCIA PARA RESOLVER Y/O PREVENIR LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA FARMACOTERAPIA O MEDICACION (PRM)

3. Clasificación de PRMs según Minnessota y/o C. Granada.

INDICACION	MEDICAMENTO	DOSIFICACION	RESULTADOS

4. PRMs hallados

PRM - TIPO	FACTORES PREDISPO- NENTES	DESCRIPCION	PRIORIDAD (A / M / B)

(A / M / B) : A: Alta, B: Baja, M: Media.

ETAPA III : DESARROLLO DEL PLAN DE ATENCION FARMACEUTICA

5. Realizar el análisis SOAP (uno por cada PRM hallado, priorizando A/M/B) **TIPO**

1) PRM (): R P

2) PRM (): R P

1) PRM (): FECHA:.....

S	
O	
A	
P	

ETAPA IV : EVALUAR Y REVISAR EL PLAN DE ASISTENCIA

6. Resultados del plan inicial.

OBJETIVOS TERAPEUTICOS	ACCIONES PROPUESTAS	RESULTADOS	REVISION DEL PLAN

7. Evaluación de resultados para continuar con la monitorización.

II FASE DE EVALUACION

Evaluación de la causalidad con Algoritmo de Karch y Lasagna

Casos					
a) Secuencia temporal					
b) Conocimiento previo					
c) Efecto de retiro del fármaco					
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso					
e) Existencia de causas alternativas					
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad					
g) Exploraciones complementarias					
Puntaje total:					
Calificación					

Anexo 2



SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNIVIGILANCIA
FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI)

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE								
Nombres o iniciales:								
Edad:	Sexo	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Peso (Kg):	Historia Clínica y DNI:				
Semanas de gestación (solo gestantes):								
Establecimiento donde se vacunó:								
B. EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI)								
Describir el ESAVI				Fecha de inicio de ESAVI: ____/____/____ Fecha final de ESAVI: ____/____/____				
				Gravedad del ESAVI (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Grave				
				Solo para ESAVI grave (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Riesgo de muerte <input type="checkbox"/> Discapacidad <input type="checkbox"/> Anomalia congénita <input type="checkbox"/> Fallecimiento Fecha (____/____/____)				
				Desentace (Marcar con X) <input type="checkbox"/> En remisión <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido				
Se realizó autopsia (mortal): <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido								
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):								
Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas preexistentes, patologías concomitantes (ejemplo alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc.)								
C. VACUNA (S) SOSPECHOSA(S)							DILUYENTE (si aplica)	
Nombre	Laboratorio	Lote	Dosis 1,2,3	Vía de Adm/Sitio de Adm	Fecha vacunación	Hora de vacunación	Lote	Fecha Vencimiento
El paciente recibió tratamiento para el evento <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especifique:								
En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario:							Fecha de vencimiento: ____/____/____	
D. MEDICAMENTOS UTILIZADOS AL MOMENTO DE SER VACUNADO (excluir medicamentos para tratar el evento)								
Nombre comercial o genérico	Dosis/frecuencia	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha final	Motivo de prescripción			
E. DATOS DEL NOTIFICADOR								
Establecimiento/ Institución:								
Nombres y apellidos:								
Teléfono:			Correo electrónico:					
Profesión:			Fecha de notificación ____/____/____			N° Notificación:		

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNIVIGILANCIA

INSTRUCTIVO PARA COMPLETAR EL FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI)

1. Notifique, aunque Ud. no tenga la certeza de que la vacuna causó el ESAVI. La sospecha de una asociación es razón suficiente para notificar.
2. Notifique todos los eventos esperados o conocidos, inesperados o desconocidos, leves, moderados o graves relacionados con vacunas.
3. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.
4. Si la información solicitada no está disponible, colocar "Desconocido".
5. Utilice un formato por paciente.
6. En caso de no contar con el espacio suficiente para el registro de la información, utilice hojas adicionales.
7. **ESAVI grave:** También conocido como SEVERO, es todo ESAVI que cumpla uno o más de los siguientes criterios: resulta en muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización, resulta en discapacidad significativa o permanente, en aborto o una anomalía congénita.¹
8. Los ESAVIs graves deben ser notificados dentro de las veinticuatro (24) horas de conocido el caso, y si son leves o moderados en un plazo no mayor de setenta y dos (72) horas y deberán ser enviados según el flujo de notificación establecido en cada establecimiento.

A. DATOS DEL PACIENTE

Nombres o iniciales: Registrar los nombres o iniciales del paciente.
Edad: Use como referencia el primer signo, síntoma, hallazgo anormal de laboratorio, se debe expresar de forma numérica en años/meses/días. En caso el dato no esté disponible se podrá colocar fecha de nacimiento (Día/Mes/Año)
Sexo: Marcar con una "X" la opción que corresponda.
Peso: Expresarlo en Kg.
Historia Clínica y DNI: Completar la información solicitada.
Semanas de gestación: en el caso de que se trate de un gestante llenar el tiempo de gestación en semanas.
Establecimiento donde se vacunó: Indicar el nombre completo del establecimiento (hospital, centro de salud, puesto de salud u otra institución) donde recibió la(s) vacuna(s).

Laboratorio: Colocar el nombre del laboratorio fabricante.
Lote: Registrar las letras y/o números que indica el "lote" en el envase del producto.
Dosis: Indicar el número de dosis administrada.
Vía de administración: Señalar la vía de administración de la vacuna.
Sitio de administración: Indicar el lugar de administración de la vacuna (Ejemplo músculo deltoides derecho)
Fecha de vacunación: señalar la fecha (Día/Mes/año) en que se realizó la vacunación
Hora de vacunación: Colocar la hora en recibió la vacuna
Lote del Diluyente: Colocar el número y/o letras que figuran en el "lote" del envase.
Fecha de vencimiento: colocar la fecha de vencimiento que figura en el envase del diluyente.
El paciente recibió tratamiento para el evento. Indicar si el evento requirió tratamiento (farmacológico, quirúrgico, etc.) y de ser positivo, especificar el tratamiento.
En caso de sospecha de problemas de calidad: Completar la información solicitada.

B. EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN (ESAVI)

ESAVI: Describa detalladamente cuáles fueron los signos o síntomas que considere puedan estar relacionados con la administración de la vacuna. Describa el evento resumiendo toda la información clínica relevante. Además, señalar el tiempo transcurrido entre la vacunación y aparición de síntomas (días, horas, minutos). Indicar la modalidad de vacunación (programa regular, campaña, bandedo o jornada).
Fecha de inicio de ESAVI: Indicar la fecha (Día/Mes/año) exacta en la cual se presentó el evento.
Fecha final de ESAVI: Indicar la fecha (Día/Mes/año) exacta en la cual desaparece el evento.
 En caso de existir más de un ESAVI, describa la fecha de inicio y final de cada uno de ellos.
Gravedad del ESAVI: Marcar con "X" la gravedad del evento.
 Si el ESAVI es grave marcar con una "X" la(s) opción(es) que apliquen.
Desenlace: Marcar con una "X" la opción que corresponda.
 Si el desenlace fue mortal marcar con "X" si se realizó autopsia.
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (Incluir fechas): Resultados de pruebas de laboratorio usadas en el diagnóstico del evento.
Otros datos importantes de la historia clínica: Indicar condiciones médicas previas de importancia, así como patologías concomitantes (por ejemplo, Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, disfunción renal/hepática, etc.) u otras condiciones en el paciente (por ejemplo, alergias, embarazo, consumo de tabaco, alcohol, etc.).

D. MEDICAMENTOS UTILIZADOS AL MOMENTO DE SER VACUNADO

Registrar los medicamentos que está recibiendo el paciente al momento de ser vacunado. Considerar los productos farmacéuticos prescritos o automedicados. Excluir los medicamentos usados para tratar el evento.

E. DATOS DEL NOTIFICADOR

Establecimiento: Indicar el nombre completo del establecimiento (hospital, centro de salud, puesto de salud u otra institución) donde se detecta el ESAVI.
Nombres y apellidos, profesión, teléfono, correo electrónico (de contacto de la persona): Su objetivo es para solicitar información adicional y/o para canalizar una respuesta del caso notificado si es necesario.
Fecha de notificación: Indicar la fecha (Día/Mes/año) en que se completó el formato.
Nº notificación: Este casillero será para uso exclusivo del Centro de Referencia Regional o Institucional de Farmacovigilancia.

C. VACUNA (S) SOSPECHOSA(S) / DILUYENTE

Nombre de la vacuna: Colocar el nombre indicado en el rotulado de la vacuna administrada, incluyendo la concentración y forma farmacéutica.

Nota: El uso de los datos registrados en el presente formato se enmarca en las disposiciones legales sanitarias vigentes.

¹ Resolución Ministerial N° 1053-2020-MINSA. Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia
 CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

Anexo 3

INSTRUCTIVO PARA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

(Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia)

- a) **Secuencia Temporal:** Valora el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa a medicamentos (RAM). Se asigne la siguiente puntuación, según corresponde:

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	COMPATIBLE	El acontecimiento adverso descrito aparece durante o posterior a la administración del producto farmacéutico y es compatible con el mecanismo de acción del fármaco (tipo A) o con el proceso idiosincrático (Ej.: reacciones adversas de hipersensibilidad)	(+2)
2	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	El acontecimiento adverso descrito aparece posterior a la administración del producto farmacéutico, pero con coherencia parcial en el tiempo con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Ej.: apoplejía medular que aparece nueve meses luego de dejar el tratamiento con el medicamento, o un efecto colateral que aparece post- tratamiento crónico sin que haya producido cambios en la dosis.	(+1)
3	NO HAY INFORMACION	No hay suficiente información en el formato de notificación para discernir la secuencia temporal.	(0)
4	INCOMPATIBLE	Según la información de la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del producto farmacéutico y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej.: Una neoplasia que se diagnostica a los pocos días de iniciar el tratamiento con el producto farmacéutico sospechoso	(-1)
6	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, entre otras). En estos casos, los criterios del algoritmo de causalidad "retirada" y "re-exposición" se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: La retirada se entenderá como re-administración del producto farmacéutico y la re-exposición como retirada tras la re-administración.	(+2)

- b) **Conocimiento Previo**

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM BIEN CONOCIDA	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, de ser posible que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Algunas fuentes de evidencia serías sobre las reacciones adversas son: la Ficha Técnica y/o prospecto, formularios nacionales o internacionales de medicamentos, estudios publicados en revistas indexadas metodológicamente apropiados.	(+2)
2	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin asociación aparente o compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Información proveniente de UpToDate, Micromedex, Martindale, Drugs.	(+1)
3	RAM DESCONOCIDA	Relación producto farmacéutico-reacción no conocida	(0)
4	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION	Existe información farmacológica en contra de la relación producto farmacéutico-reacción	(-1)

- c) **Efecto de Retiro del Producto Farmacéutico sospechos**

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM MEJORA	El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido y/o hubo una única administración	(+2)
2	RAM NO MEJORA	El acontecimiento no mejora con el retiro del producto farmacéutico sospechoso, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles	(-2)
3	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	El producto farmacéutico sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora	(+1)
4	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA	No se ha retirado la medicación y, sin embargo, la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver la evaluación general	(-2)
6	NO HAY INFORMACION	En el formato de notificación no hay información sobre el retiro del producto farmacéutico	(0)
8	RAM MORTAL O REVERSIBLE	El desenlace de la reacción es mortal o irreversible. Incluir las malformaciones congénitas relacionadas al uso de los productos farmacéuticos durante la gestación	(0)
7	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.	(+1)
8	EL PRODUCTO FARMACEUTICO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma	(+1)

d) Efecto de Re-exposición al Producto Farmacéutico sospechoso

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	POSITIVA: APARECE LA RAM	Reaparición de la reacción luego de una nueva administración del producto farmacéutico sospechoso. Tener en cuenta que la sospecha de RAM producto de la primera dosis, tuvo que haber desaparecido previa a la re-exposición. Considerar que el equivalente a la pérdida del 95% del producto farmacéutico del organismo, es cinco vidas medias.	(+3)
2	NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	No hay reaparición del efecto indeseable	(-1)
3	NO HAY REEXPOSICION O INFORMACION INSUFICIENTE	No hubo re exposición o la notificación no contiene suficiente información al respecto	(0)
4	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluir los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.	(0)
6	REACCION PREVA SIMILAR	Existe antecedente de una reacción similar con el mismo producto u otro(s) en distinta presentación que contenga el mismo principio activo.	(+1)

e) Existencia de Causas Alternativas

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	La explicación alternativa (patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el producto farmacéutico evaluado.	(-3)
2	EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre el producto farmacéutico y la reacción.	(-1)
3	NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	No hay suficiente información en el formato de notificación para establecer una posible relación causal alternativa.	(0)
4	HAY INFORMACION QUE DESCARTA EXPLICACION ALTERNATIVA	Existe información suficiente para no sospechar una causa alternativa.	(+1)

f) Factores Contribuyentes que favorecen la evaluación de Causalidad: Factores del producto farmacéutico sospechoso que pueden haber contribuido a la presentación de la reacción adversa. Ej.: velocidad de infusión del medicamento, interacciones medicamentosas, reactividad cruzada, entre otros)

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay o se desconoce	(0)

g) Exploraciones complementarias: Exploraciones clínicas que demuestren una relación entre la RAM y el PF sospechoso. Ej.: niveles séricos del producto farmacéutico, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, alteraciones enzimáticas, entre otros.

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay o se desconoce	(0)

CATEGORIAS DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

No Clasificada	Falta de Información
Improbable	≤0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥8

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

1. **Leve:** Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico.
2. **Moderado:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa.
3. **Grave:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: a) Pone en peligro la vida o cause la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.