

COVID-19

Resumen inicial de ESAVIs reportados para vacunas que se están utilizando en países de la Región.(19/01/21)

Tabla 1. (Tipos de ESAVIs y definiciones utilizadas). Próximamente se estarán circulando las definiciones de la Brighton collaboration.

Tipos de ESAVI	DEFINICIÓN NO DETALLADA	REFERENCIA
Fiebre	Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C (100.4 $^{\circ}$ F), media en cualquier lugar usando un instrumento validado.	10.1086/422454 10.1016/j.vaccine.2003.09.007
Escalofrío	Sensación de frío acompañado de temblor	
Fatiga	Sensación de cansancio, agotamiento y falta de energía	10.1016/j.vaccine.2007.02.065
Malestar	Sensación general de incomodidad, enfermedad o falta de bienestar.	https://medlineplus.gov/encyclopedia.html
Somnolencia	Sentirse con sueño durante el día	https://medlineplus.gov/encyclopedia.html
Dolor de cabeza	Dolor en cualquier región de la cabeza. Puede ocurrir en uno o ambos lados de la cabeza, estar aislado a un lugar determinado, irradiar a través de la cabeza desde un punto, o tener una sensación de presión de tornillo. Un dolor de cabeza puede aparecer como un dolor agudo, una sensación palpitante o un dolor sordo. Pueden durar desde menos de una hora hasta varios días.	https://www.mayoclinic.org/symptoms
Dolor articular	Puede ser cualquier incomodidad, dolor, o inflamación que ocurre en cualquier parte de la articulación- incluyendo cartílago, hueso, ligamento, tendones o músculos. Lo más común, sin embargo, el dolor articular se refiere a artritis o artralgia, que es inflamación o dolor que viene de la misma articulación.	10.1016/j.vaccine.2018.06.067
Dolor muscular (mialgia)	Se describe como dolor muscular, dolor asociado con ligamentos, tendones, y tejido blando que conecta huesos, órganos y músculos.	https://medlineplus.gov/encyclopedia.html
Diarrea	Está definida como un aumento de 3 o más movimientos intestinales (defecación), sobre lo normal o de base, ocurriendo en un período de 24 horas y con heces de consistencia líquida y en un segundo nivel por un aumento de la frecuencia de los movimientos intestinales con consistencia líquida.	10.1016/j.vaccine.2010.11.065

COVID-19

Nausea/Vómito	Una sensación de enfermedad e incomodidad en el estómago que puede venir con necesidad de vomitar. Es el vaciado del estómago a través de la boca ya sea voluntario forzado o involuntario.	https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/
Reacciones en el sitio de inyección	<p><u>Dolor</u> es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño, que ocurre en el sitio de inmunización</p> <p><u>Celulitis</u> está definida como una condición inflamatoria aguda, infecciosa y que se expande de la piel, caracterizada por criterios de exclusión e inclusión de la referencia 10.1016/j.vaccine.2007.04.059 . Es de notar que la celulitis puede ir acompañada de fiebre y/o linfadenopatía regional, aunque su presencia o ausencia no influencia el nivel de certeza del diagnóstico.</p> <p><u>Nódulo</u> es una formación sólida (bulto) de más de 2.5 cm de diámetro que persiste por más de un mes, causada por engrosamiento epidérmico, infiltración inflamatoria de la piel o tejidos subcutáneos, o por depósitos de sustancias en el sitio de administración. Son firmes y pueden incluir un aumento de la sensibilidad, dolor y picazón</p> <p><u>Absceso</u> es una colección de materiales de tejido blando localizados que ocurre en el sitio de administración y está definido como un absceso de etiología infecciosa que puede estar acompañado de fiebre y/o linfadenopatía regional y absceso estéril.</p> <p><u>Induración</u> es un engrosamiento palpable, firme y endurecido del tejido blando que debe ser distinguido cuidadosamente de abscesos, nódulo, celulitis e hinchazón.</p>	<p>10.1016/j.vaccine.2007.04.057 and 10.1016/j.vaccine.2007.04.059 and 10.1016/j.vaccine.2007.04.062 and 10.1016/j.vaccine.2008.10.006 and 10.1016/j.vaccine.2003.09.005 and 10.1016/j.vaccine.2012.03.085</p>
Neutropenia transitoria	Está asociada con una caída transitoria del recuento de neutrófilos y muchas de las causas subyacentes son reversibles.	Manual Merck; https://www.merckmanuals.com
Otros eventos a informar		
Linfadenopatía	La linfadenopatía o linfadenitis se refiere a los ganglios linfáticos que son anormales en tamaño, número o consistencia y a menudo se utiliza como sinónimo de ganglios linfáticos hinchados o agrandados.	https://icd.codes/icd10cm/R591
Parálisis facial	Es la pérdida parcial o completa de funcionalidad de alguna o todas las estructuras inervadas por el nervio facial.	https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.023

COVID-19

Anafilaxia (reacciones anafilácticas)	Reacción de hipersensibilidad aguda con involucramiento multiorgánico que se presenta como una reacción severa con peligro de vida o que rápidamente progresa a ello.	https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.064
Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)	Trastorno caracterizado por una respuesta local o general adversa de la exposición a un alérgeno. Una reacción local o general de un organismo tras el contacto con un alérgeno específico al que ha estado expuesto previamente y al que se ha sensibilizado.	https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/S00-T88/T66-T78/T78-/T78.40

Tabla 2. Escala de calificación de eventos¹

Reacciones locales				
	Leve (Grado 1)	Moderado (Grado 2)	Severo (Grado 3)	Potencial amenaza de vida (Grado 4)
Dolor en el sitio de inyección	No interfiere con la actividad	Interfiere con la actividad	Previene actividad diaria	Visita a emergencia o hospitalización por dolor severo
Enrojecimiento	>2.0 cm a 5.0 cm (5 a 10 unidades de medida del instrumento)	>5.0 cm a 10.0 cm (11 a 20 unidades de medida del instrumento)	>10 cm (≥21 unidades de medidas del instrumento)	Necrosis o dermatitis exfoliativa
Hinchazón	>2.0 cm a 5.0 cm (5 a 10 unidades de medida del instrumento)	>5.0 cm a 10.0 cm (11 a 20 unidades de medida del instrumento)	>10 cm (≥21 unidades de medidas del instrumento)	Necrosis

Eventos sistémicos				
	Leve (Grado 1)	Moderado (Grado 2)	Severo (Grado 3)	Potencial amenaza de vida (Grado 4)
Fiebre (°C)	37.9 – 38.4	38.5 – 38.9	39.0 – 40.0	>40.0
(°F)	100.1 – 101.1	101.2 – 102.0	102.1 – 104.0	>104.0
Vomito	1-2 veces en 24 horas	>2 veces en 24 horas	Requiere hidratación IV	Visita a emergencia o hospitalización por choque hipotensivo

¹ US Food and Drug Administration. Guidance for industry: toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. Rockville, MD: Center for Biologics Evaluation and Research; September 2007. <https://www.fda.gov/media/73679/download>

COVID-19

Diarrea	2 a 3 heces blandas en 24 horas	4 a 5 heces blandas en 24 horas	6 o más heces blandas en 24 horas	Visita a emergencia o hospitalización por diarrea severa
Dolor de cabeza	No interfiere con la actividad	Alguna interferencia con la actividad	Previene la actividad diaria de rutina	Visita a emergencia o hospitalización por dolor de cabeza severo
Fatiga/cansancio	No interfiere con la actividad	Alguna interferencia con la actividad	Previene la actividad diaria de rutina	Visita a emergencia o hospitalización por fatiga severa
Escalofrío	No interfiere con la actividad	Alguna interferencia con la actividad	Previene la actividad diaria de rutina	Visita a emergencia o hospitalización por escalofrío severo
Dolor nuevo o empeoramiento de dolor muscular	No interfiere con la actividad	Alguna interferencia con la actividad	Previene la actividad diaria de rutina	Visita a emergencia o hospitalización por dolor severo nuevo o empeoramiento de dolor muscular
Dolor nuevo o empeoramiento de dolor articular	No interfiere con la actividad	Alguna interferencia con la actividad	Previene la actividad diaria de rutina	Visita a emergencia o hospitalización por dolor severo nuevo o empeoramiento de dolor articular

COVID-19

Tabla 3. Resumen de seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2

Vacunas de ARNm	
PFIZER-BIONTECH (Población estudio: 4.040 voluntarios)	MODERNA (Población estudio: 15.163 voluntarios)
<p>Las reacciones locales y los eventos sistémicos notificados después de la vacunación durante los ensayos clínicos fueron frecuentes y en su mayoría leves a moderados.</p> <p>Las reacciones adversas notificadas más frecuentes fueron</p> <ul style="list-style-type: none"> • dolor en el lugar de inyección (84,1%), • fatiga (62,9%), • dolor de cabeza (55,1%), • dolor muscular (38,3%), • escalofríos (31,9%), • dolor articular (23,6%), • fiebre (14,2%); <p>Reacciones adversas graves ocurrieron en 0,0% a 4,6% (fatiga) de los participantes, más frecuentes después de la dosis 2 que de la dosis 1, y menos frecuentes en adultos ≥ 55 años ($\leq 2,8\%$ de fatiga) en comparación con los participantes más jóvenes ($\leq 4,6\%$ de fatiga).</p> <p>Entre los AESI se notificó linfadenopatía en 64 participantes (0,6%): 54 (0,5%) en el grupo de edad más joven (16 a 55 años); 10 (0,1%) en el grupo de edad mayor (>55 años); y 6 en el grupo placebo. La duración media de estos eventos fue de aproximadamente 10 días.</p> <p>La parálisis de Bell fue reportada por cuatro participantes del grupo de la vacuna y ninguno en el grupo placebo.</p> <p>Uso de antipiréticos o medicación para el dolor: 24,6% luego de primera dosis y 42,4% luego de la segunda dosis.</p> <p>No hubo otros patrones notables o desequilibrios numéricos entre grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos no graves</p>	<p>Las reacciones locales y los eventos sistémicos notificados después de la vacunación durante los ensayos clínicos fueron frecuentes y en su mayoría leves a moderados.</p> <p>Las reacciones adversas notificadas más frecuentes fueron</p> <ul style="list-style-type: none"> • dolor en el lugar de inyección (91,6%), • fatiga (68,5%), • dolor de cabeza (63,0%), • dolor muscular (59,6%), • dolor articular (44,8%) • escalofríos (43,4%); • fiebre (14,8%); <p>Reacciones adversas graves ocurrieron en 0,2% a 10,6% (fatiga) de los participantes, más frecuentes después de la dosis 2 que de la dosis 1 y menos frecuentes en adultos ≥ 65 años en comparación con los participantes más jóvenes.</p> <p>Entre los AESI se notificó linfadenopatía en un 14,0% de los vacunados vs un 4,0% del grupo placebo. Grado 3 solo se reportó en un 0,4%.</p> <p>Ha habido tres informes de parálisis de Bell en el grupo vacunal y uno en el grupo placebo.</p> <p>No hubo reacciones anafilácticas o graves de hipersensibilidad con una estrecha relación temporal con la vacuna.</p> <p>Hubo un desequilibrio numérico en los eventos adversos de hipersensibilidad en todos los grupos de estudio, con un 1,5% de los receptores de la vacuna y un 1,1% de los receptores de placebo. (Ver tabla B adjunta)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, December 10, 2020 Meeting Briefing Documents: <ul style="list-style-type: none"> ○ FDA: https://www.fda.gov/media/144434/download

COVID-19

(eventos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que sugieran causalidad con la vacuna.

(Ver tabla A adjunta)

Ref:

- Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, December 10, 2020 Meeting Briefing Documents:
 - FDA: <https://www.fda.gov/media/144245/download>
 - Sponsor: <https://www.fda.gov/media/144246/download>
- Comirnaty, COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified), EMEA/H/C/005735:
 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

- Sponsor: <https://www.fda.gov/media/144452/download>

Información de eventos adversos post autorización

USA: Información de MMRW, Vol 70, January 6, 2021

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm?s_cid=mm7002e1_w

Con 1,893,360 primeras dosis aplicadas, se reportaron 4,393 (0.2%) eventos adversos. De estos, se investigaron:

- 175 casos posibles de reacciones alérgicas severas incluyendo 21 que cumplen la definición de caso de anafilaxia de acuerdo con Brighton Collaboration (11.1 casos por millón de dosis administradas).
- También se observaron 83 casos de reacciones alérgicas no anafilácticas.

Una muerte por infarto asociado a una trombocitopenia está siendo estudiada por posible asociación con la vacunación recibida dos semanas y media antes.

<https://www.usatoday.com/story/news/health/2021/01/06/death-florida-doctor-following-pfizer-covid-19-vaccine-under-investigation-gregory-michael/6574414002/>

México: El 1 de enero del 2021, la Secretaria de Salud de México reporta un caso, en estudio, de encefalomiелitis en una persona de 32 años.

<https://www.gob.mx/salud/prensa/001-la-secretaria-de-salud-estudia-el-caso-de-la-medica-que-presento-una-reaccion-clinica-posterior-a-la-vacunacion-contra-la-covid-19?idiom=es>

USA: Anafilaxia y suspensión temporal de un lote de la vacuna.

Sobre un total de 4,041,396 de administraciones de la primera dosis de esta vacuna se han notificado, hasta el 10 de Enero, 1,266 (0.03%) eventos adversos al sistema de notificación de eventos adversos de vacunas de USA (VAERS). Entre los mismos se investigaron 108 potenciales casos de reacciones adversas serias, incluyendo anafilaxis. De estos casos, 17 resultaron ser reacciones alérgicas no anafilácticas y 10 anafilaxis (2,5 de casos de anafilaxis por millón de dosis administradas; la vacuna de Pfizer-BioNTech notificó en los primeros 10 días 11,1 casos de anafilaxis por millón de dosis). De los afectados, 9 tenían historia previa de reacciones alérgicas y de ellos 5 de reacciones anafilácticas y las 10 eran mujeres. Si bien se requieren evaluaciones adicionales sobre las posibles particularidades de los casos, tras la investigación se continuó con el uso del lote de la vacuna.

COVID-19

Al 4 de enero de 2021 se habían administrado 43,690 dosis de vacuna y se han notificado 110 ESAVI, 103 de ellos no graves y 7 graves.

Canadá: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>

Al 9 de enero 2021 se han administrado 338,423 dosis y se han reportado 24 ESAVIs con 10 de ellos serios y 14 no-serios. Entre los 24 reportes de ESAVIs los eventos más frecuentemente reportados fueron dolor en el sitio de vacunación, parestesia, náusea, prurito, malestar en el pecho y anafilaxia.

EudraVigilance:

<http://www.adrreports.eu/es/search.html> (buscar por sustancia, COVID-19 MRNA VACCINE PFIZER-BIONTECH TOZINAMERAN)

Al 16 de enero se habían reportado 5463 casos de AEFI provenientes de: UK (2365), España (548), Grecia (169), Rumania (144), Alemania (119), Italia (67), Irlanda (58). De estos casos, 2668 se consideraron serios y se detectaron 253 reacciones anafilácticas y 65 parálisis faciales.

Chile: <https://www.ispch.cl/noticia/isp-publica-informe-estadistico-de-sintomas-asociados-a-la-vacuna-sars-cov-2/>

Al 31 de diciembre se habían aplicado 8.648 dosis de la vacuna y se recibieron un total de 171 (1,97%) reportes asociados a la administración de la vacuna. De ellos, 165 (96,5%) fueron clasificados como no serios, 6 (3,5%) cumplieron criterio de seriedad ya que requirieron hospitalización. Las principales manifestaciones de los reportes fueron: dolor en la zona de inyección (37,4%), dolor de cabeza (36,8%), fiebre (21,0%), mialgia (19,9%), y adenopatía axilar (2,9%). Se observaron también manifestaciones como malestar general, eritema e hinchazón en la zona de aplicación, escalofríos, náuseas y diarrea por debajo del 10% de los reportes. De los casos severos, 4 fueron descartados como inconsistentes, uno asociado a respuesta aguda a estrés y una trombosis venosa profunda no completamente evaluada aún.

COVID-19

Portugal: Se registró una muerte dos días después (01/01/2021) de la administración de la vacuna. Luego de la autopsia médico-legal (05/01/2021) se concluyó que la muerte no tiene relación con la vacuna.

Noruega: Se reportaron 23 muertes en adultos mayores con fragilidad luego de la vacunación para COVID-19. Los mismos parecen no exceder la frecuencia habitual de fallecimientos en esta población

COVID-19

Tabla 3 (continuación). Resumen de seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2

Vacunas a base de vectores virales	
Astrazeneca (Población estudio: 23.745 voluntarios, 12.021 con vacuna)	Vacuna de Sputnik V (vector viral) (Población: 76 personas entre 18 a 60 años)
<p>Las reacciones locales y eventos sistémicos notificados después de la vacunación durante los ensayos clínicos (UK, Sud África y Brasil) fueron frecuentes, pero en su mayoría leves o moderados.</p> <p>Las reacciones adversas notificadas más frecuentes fueron</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad en el lugar de inyección (63,7%) • dolor en el lugar de inyección (54,2%), • fatiga (53,1%), • dolor de cabeza (52,6%), • malestar (44,2%) • dolor muscular (44,0%), • escalofríos (31,9%), • dolor articular (26,4%); • fiebre (7,9%) <p>Las reacciones notificadas fueron más leves y menos frecuentes con la segunda dosis comparados con la primera. Las reacciones en participantes mayores de 65 años fueron más bajas que en el grupo de 18 a 64 años.</p> <p>Reacciones adversas locales graves (Grado 3) ocurrieron en 9,5% de los participantes correspondiendo a dolor en el lugar de inyección (9,0%), hinchazón (5,3%) y enrojecimiento (4,8%). Las reacciones adversas sistémicas graves (Grado 3) ocurrieron en 8,3% de los participantes, siendo las más frecuentes malestares (3,8%), escalofrío y fiebre (3,5%), fatiga (3,2%) y dolor de cabeza (2,7%). Solo un Grado 4 relacionado con fiebre >40°C.</p>	<p>Las reacciones sistémicas y locales más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección (44 [58%]), hipertermia (38 [50%]), dolor de cabeza (32 [42%]), astenia (21 [28%]) y dolor muscular y articular (18 [24%]).</p> <p>La mayoría de las reacciones sistémicas y locales fueron leves.</p> <p>En los voluntarios que recibieron ambos componentes de la vacuna (rAd26-S y rAd5-S), la mayoría de los eventos adversos ocurrieron después de la segunda dosis (vacunación).</p> <p>Ningún evento adverso, ya sea durante la fase 1 o la fase 2, llevó a la retirada de un participante del estudio o la retirada del medicamento del estudio.</p> <p>Ref:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. <i>Lancet</i> 2020; published online Sept 4. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3. • https://sputnikvaccine.com/

COVID-19

La incidencia de **AESI** fue baja y balanceada entre el grupo vacunado y el control (0,8% en los vacunados y 1,1% en el grupo control). No hubo otros patrones notables o desequilibrios numéricos entre grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos no graves y graves que sugieran causalidad con la vacuna. Se reportaron dos muertes en el grupo vacunado que no fueron asociadas con la vacuna (neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y cáncer de ovario metastático). Dos casos de mielitis transversa fueron identificados, uno en el grupo control y otro en el vacunado al cual no se les pudo establecer una relación causal con la vacuna.

No se tienen suficientes resultados como para recomendar el uso de paracetamol como profiláctico.

(Ver tabla C adjunta)

Ref:

- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; Public Assessment Report for AstraZeneca COVID-19 vaccine, <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020; published online July 20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2020; published online Nov 19. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)

Información de eventos adversos post autorización

Argentina: Desde el inicio de la Campaña Nacional de Vacunación contra COVID-19 se han notificado, hasta las 18 hs del 03 de enero de 2021, al Sistema Integrado de Información Sanitaria de Argentina (SIISA) **1.088 ESAVI** posteriores a la vacunación tras la aplicación de **39.599 dosis** reportadas en el Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NoMiVac).
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_seguridad_en_vacunas_04_01_2021.pdf

Posiblemente relacionados con la vacuna (n=1006; 92.5%)

COVID-19

Fiebre con cefaleas y/o mialgias	432	39,7%
Cefalea y/o mialgias	338	31,1%
Fiebre como único signo	111	10,2%
Reacción local en el sitio de inyección	82	7,5%
Alergia leve	13	1,2%
Lipotimia	7	0,6%
Fiebre con síntomas gastrointestinales	14	1,3%