



Eventos adversos asociados a vacunas COVID-19 utilizadas en Chile con evidencia científica sobre su posible relación causal

*Autoras: Q.F. María Alejandra Rodríguez Galán, Q.F. Alejandra Gallardo Plaza, E.U. Gloria Lissette Flores Pino
Revisora: Q.F. Adiel Saldaña Vidal*

A más de dos años del inicio del uso de las vacunas COVID-19 en nuestro país y en el mundo, éstas han demostrado ser seguras y efectivas para evitar hospitalizaciones, ingresos a Unidades de Cuidados Intensivos y muertes relacionadas con la infección por el virus SARS-CoV-2¹. Un estudio británico que utilizó estadísticas nacionales oficiales de mortalidad, ha estimado que las vacunas COVID-19 previnieron 19,8 millones de muertes por SARS-CoV-2 durante el primer año de la pandemia.² No obstante, al igual que cualquier otro medicamento, las vacunas COVID-19 no están exentas de generar algún efecto adverso, y dado su reciente y masivo uso, contabilizando, a marzo de 2023, más de 13 billones de dosis administradas a nivel mundial³, se hace necesario mantener un estrecho monitoreo, en la fase post-autorización, de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) que pueden presentarse posterior a su administración, puesto que debe considerarse que los estudios clínicos realizados para su aprobación, por su metodología, pueden identificar principalmente eventos que caen en las categorías de frecuencia “muy común” y “común”. En ese entendido, los datos del mundo real han complementado la información del perfil de seguridad que se conocía a partir de los estudios clínicos, convirtiéndose las sospechas de los efectos adversos reportadas en la fase post-autorización por profesionales de la salud y por la población general, en un insumo valioso que

ha permitido la detección de potenciales señales de seguridad de eventos serios de rara frecuencia, no pesquizados inicialmente. Por otro lado, han sido de invaluable utilidad los estudios post comercialización realizados en diferentes países, los que han permitido descartar o confirmar estas potenciales señales de seguridad, realizando, además, una evaluación del riesgo versus el beneficio, basada en evidencia científica validada que ha sido analizada por diversos entes científicos, como el Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por su sigla en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por su sigla en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos, y el Instituto de Salud Pública de Chile, entre otros.

De manera paralela, durante la pandemia se produjo un fenómeno de infodemia masiva, vale decir, sobreabundancia de información, no siempre correcta, lo que dificultó el acceso de la población, en general, y de los profesionales de la salud, en particular, a fuentes confiables de información. Esto contribuyó a la desinformación en relación a la seguridad de estas vacunas, llevando, en algunos casos, a la mala inter-

pretación o tergiversación de datos sin asidero científico, esparciéndose noticias de eventos adversos asociados a vacunas, sin haber considerado siquiera que podrían ser parte de la tasa de incidencia basal del mismo, es decir, un evento coincidente con la inmunización y no un evento atribuible a la vacuna⁴.

Por lo anterior, en este artículo se ha considerado necesario señalar los ESAVI que a la fecha han sido asociados a las vacunas COVID-19 utilizadas en el país, de los cuales se dispone de evidencia científica, en cuanto a su relación causal, o al menos se estima racionalmente que puede ser posible, contribuyendo, de esta manera, con información de fuentes confiables.

Tabla 1.

ESAVI de vacunas COVID-19 utilizadas en Chile, de los cuales se cuenta con evidencia científica en cuanto a su potencial relación causal, emanada desde Agencias Reguladoras Nacionales de Medicamentos a nivel internacional y/o de estudios post comercialización⁵⁻¹⁷.

ESAVI	Vacuna COVID-19 con la cual se ha asociado el evento	Frecuencia o tasa de reporte del evento	Ventana de tiempo en la que se presenta el evento
Anafilaxia	Riesgo teórico para todas las vacunas COVID-19 ⁵ Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech ^{5,6}	11,1 casos/1.000.000 dosis administradas para las vacunas COVID-19 Pfizer-BioNTech ⁶	La mayoría de los casos se presentan en intervalo que van de 2 a 150 min, con una media de 13 min ⁵
Miocarditis y Pericarditis	Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech ⁷⁻⁹ Vacuna COVID-19 Moderna ⁷⁻⁹	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas) ^{7,9}	0-28 días ^{7,9} , produciéndose principalmente dentro de los primeros 14 días post inmunización ⁷
Síndrome de Guillain- Barré	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ^{10,11}	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas) ^{10,12}	4-42 días ^{11*}
Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ¹³⁻¹⁵	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas) ¹⁵	1- 37 días ¹³ 30-100 días en muy raras ocasiones ¹³
Trombocitopenia inmune	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ¹⁶	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas) ^{16,17}	Dentro de 4 semanas post inmunización ¹⁶

* *Periodo de riesgo posterior a la vacunación del estudio de Walker JL et al, en donde se utilizó un diseño de serie de casos autocontrolados para estimar la tasa de incidencia para mielitis transversa, Síndrome de Guillain- Barré y parálisis facial.*

A la fecha, el Instituto de Salud Pública ha comunicado a la población en general y a los profesionales de la salud, a través tanto de notas informativas, como de fichas informativas e informes técnicos de seguridad, el riesgo de presentar algunos de los eventos adversos mencionados en la tabla 1, entre los que se encuentran: anafilaxia¹⁸, miocarditis y pericarditis¹⁹, síndrome de Guillain- Barré²⁰ y síndrome de trombosis con trombocitopenia²¹. Estos documentos pueden ser consultados en el siguiente enlace: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/notas-farmacovigilancia/>.

A continuación, se presenta una descripción de los ESAVI de vacunas COVID-19 de los cuales se cuenta con evidencia científica en cuanto a su potencial relación causal, señalados en la tabla 1.

Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Suele manifestarse con síntomas cutáneos como urticaria y angioedema, junto con el compromiso de otros sistemas como el respiratorio, cardiovascular y/o digestivo²².

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse tras la administración de cualquier vacuna, incluyendo las vacunas COVID-19^{5,23}. Hasta ahora, la evidencia más robusta de anafilaxia se ha publicado frente a las vacunas COVID-19 de Pfizer-BioNTech, presentándose, en su gran mayoría, dentro de 2 a 150 minutos posteriores a la vacunación⁵.

Las reacciones alérgicas a las vacunas pueden ser debido al propio antígeno, a las proteínas residuales del proceso de fabricación, a los agentes antimicrobianos, estabilizantes, conservantes o a cualquier otro elemento que se utilice en el proceso de envasado o administración. Para las vacunas COVID-19 de plataforma ARN mensajero (Pfizer-BioNTech y Moderna) se ha planteado que el polietilenglicol (PEG), excipiente utilizado para estabilizar la nanopartícula lipídica que contiene al ARN mensajero, podría estar asociado a este tipo de reacción, no obstante, no se ha confirmado esta hipótesis¹⁸. Algunas tasas de reportes publicadas en la literatura se pueden consultar en la tabla 1.

A pesar de que las vacunas COVID-19 se han asociado a reacciones anafilácticas, la evidencia establece que los beneficios de la vacunación contra COVID-19 continúan siendo superiores al riesgo potencial de presentar anafilaxia, por ende, se mantiene una relación de beneficio/riesgo favorable para estas vacunas.

Miocarditis y pericarditis

La miocarditis es una inflamación del músculo cardíaco y la pericarditis es una inflamación del revestimiento que rodea el corazón, cuyos principales síntomas asociados incluyen dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmos cardíacos irregulares y dolor precordial (dolor de pecho)^{8,19}. Si bien, puede causar una enfermedad grave, con frecuencia se traduce en manifestaciones leves y responde bien al tratamiento conservador^{19,24}.

La información post-autorización (reportes de notificación espontánea y otros estudios) han demostrado un riesgo mayor de miocarditis y/o pericarditis con el uso de las vacunas de plataforma de ARN mensajero^{7,8,19}, que puede presentarse hasta 4 semanas posterior a la inmunización, aunque la mayoría de los casos han ocurrido dentro de los primeros 14 días luego de la administración de la segunda dosis^{7,9}. La frecuencia de presentación es muy rara, y se ha observado con mayor frecuencia en hombres jóvenes de 16 a 24 años. Por lo general, estos son casos leves. Hasta el momento, no existe información sobre potenciales secuelas a largo plazo^{24,25}, no obstante, algunas autoridades reguladoras, como la del Reino Unido (MHRA, por su sigla en inglés), recomiendan el seguimiento e investigación de estos casos²⁶.

Un estudio nórdico de cohorte, que incluyó aproximadamente 23 millones de participantes, evaluó los riesgos de presentar miocarditis y/o pericarditis después de la vacunación de las vacunas COVID-19 Pfizer-BioNTech y Moderna, demostrando que en un período de 28 días posterior a la administración de la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech, hubo 6 casos adicionales de miocarditis en hombres de 16 a 24 años por cada 100.000 personas vacunadas, y alrededor de 18 casos adicionales tras la administración de la vacuna COVID-19 Moderna. El riesgo observado de pericarditis fue considerablemente menor para todos los grupos de edad y sexo⁹.

La evidencia establece que los beneficios de la administración de las vacunas COVID-19 Pfizer-BioNTech y Moderna continúan siendo superiores al riesgo potencial de presentar miocarditis y/o pericarditis, por ende, se mantiene una relación de beneficio/riesgo favorable para estas vacunas.

Síndrome de Guillain-Barré

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno del sistema inmune muy poco frecuente, que causa inflamación de los nervios periféricos, que puede resultar en dolor y/o adormecimiento, inicialmente de las extremidades, debilidad muscular y dificultad para la deambulación; en casos muy severos puede progresar a parálisis. La mayoría de los pacientes se recuperan de los síntomas²⁷.

El PRAC, de acuerdo a la evidencia disponible, concluyó que puede existir una relación causal entre la vacuna COVID-19 AstraZeneca y la aparición de SGB, por ello, se incluyó en la ficha técnica como una posible reacción adversa de frecuencia muy rara, para la cual aún no se ha definido una ventana de riesgo¹⁰.

Complementariamente, un estudio de serie de casos autocontrolados (SCCS, por su sigla en inglés), que incluyó a una población aproximada de 8 millones de inmunizados con la vacuna COVID-19 AstraZeneca, evidenció que hubo un exceso de 11 casos de SGB posterior a la primera dosis de la vacuna COVID-19 Astrazeneca por cada 1 millón de personas vacunadas, en un período de 4 a 42 días¹¹. Otro estudio con metodología SCCS investigó ingresos hospitalarios por complicaciones neurológicas en los 28 días posteriores a una primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, y determinó que hubo un aumento del riesgo de SGB posterior a la inmunización, estimado en un exceso de 3,8 casos por cada millón de personas inmunizadas con esta vacuna. En contraste, se presentaron 14 casos de SGB por cada millón de personas después de una prueba positiva de SARS-CoV-2. Estos resultados muestran que el riesgo de presentar SGB posterior un test positivo de SARS-CoV-2 es 3,8 veces mayor que

con la inmunización con la vacuna COVID-19 AstraZeneca. Esta misma investigación, además, plantea que se requieren más estudios para evaluar si los anticuerpos contra ChAdOx1nCoV-19 basado en vector de adenovirus pueden reaccionar de forma cruzada con componentes de los nervios periféricos²⁸.

Finalmente, la evidencia establece que los beneficios de la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca continúan siendo superiores al riesgo potencial de presentar SGB, por ende, se mantiene una relación de beneficio/riesgo favorable en cuanto al uso de esta vacuna.

Síndrome de trombosis con trombocitopenia

El síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) se basa en la presencia combinada de trombosis y trombocitopenia de nueva aparición, que se ha observado, muy raramente, tras la administración de las vacunas COVID-19 vectoriales, como la vacuna AstraZeneca. Las trombosis se han presentado principalmente en localizaciones inusuales, específicamente en senos venosos cerebrales y venas esplácnicas, y también en múltiples órganos, aunque con menor frecuencia. Los principales síntomas corresponden a dolor de cabeza intenso, cambios visuales, estado mental alterado, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar, sangrado o petequias y dolor o hinchazón en las piernas^{13-15, 21}.

En la mayoría de estos casos el inicio de los síntomas fue a los 8 a 9 días, con un rango de 1 a 37 días, aunque en muy raras ocasiones se presentaron casos entre los 30 y los 100 días posterior a la inmunización. Los casos observados se han presentado con mayor frecuencia en mujeres menores de 60 años¹³.

Si bien, no se han identificado factores de riesgo específicos de tromboembolismo en combinación con trombocitopenia, se han producido casos en pacientes con antecedentes de trombosis, así como en pacientes con trastornos autoinmunes, incluyendo trombocitopenia inmunitaria. Se deben considerar los beneficios y riesgos de la vacunación en estos pacientes^{13-15, 21}.

La evidencia establece que los beneficios de la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, continúan siendo superiores al riesgo potencial de presentar STT, por ende, se mantiene una relación de beneficio/riesgo favorable en relación a esta vacuna.

Trombocitopenia inmune

La trombocitopenia inmune (TI) es un trastorno autoinmune adquirido que se caracteriza por un recuento bajo de plaquetas como resultado de su destrucción y producción deficiente. La TI es un cuadro con síntomas clínicos variables, destacando manifestaciones cutáneas (hematomas y petequias) y eventos de sangrado (epistaxis, menorragia, hematuria, etc.). Su diagnóstico es mediante exclusión de otras causas de trombocitopenia²⁹⁻³⁰.

En base a la evaluación de la evidencia de estudios clínicos y post autorización de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, el PRAC concluyó que la TI es una posible reacción adversa que puede presentarse después de la administración de esta vacuna. Por ello, la información de este riesgo fue incorporado en la ficha técnica como reacción adversa, con una frecuencia desconocida³⁰. La mayoría de los casos notificados se presentaron dentro de las cuatro semanas posteriores a la vacunación^{16,30,31}. En muy raras ocasiones, estos casos se presentaron con niveles muy bajos de plaquetas (<20 000 por μ l) y/o se asociaron a hemorragias. Algunos se produjeron en personas con antecedentes de TI^{16,30}.

La evidencia establece que los beneficios de la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, continúan siendo superiores al riesgo potencial de

Tabla 2.

ESAVI incluidos en ficha técnica de la EMA, que cuentan con al menos una posibilidad razonable de estar relacionados a vacunas COVID-19 y aún no se ha establecido una relación causal directa.

ESAVI	Vacuna COVID-19 con la cual se ha asociado el evento	Frecuencia o tasa de reporte	Ventana de tiempo en la que se presenta el evento
Desórdenes menstruales (sangrado menstrual abundante)	Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech ³² Vacuna COVID-19 Moderna ³²	Frecuencia desconocida ³²	No referida*
Mielitis transversa	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ¹⁵	Frecuencia desconocida ¹⁵	4-28 días ^{11†}
Parálisis periférica del nervio facial	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ^{11,30‡}	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ³⁰	4 a 28 días ^{11†}
Parestesia/ hipoestesia	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ³³	Poco común (< 1 caso en 100 personas vacunadas) ³⁴	No referida*
Síndrome de fuga capilar (SFC)	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ³⁰	Frecuencia desconocida ³⁰	No referida*
Tinnitus	Vacuna COVID -19 AstraZeneca ³³	Poco común (< 1 caso en 100 personas vacunadas) ³⁴	No referida*

*Las fuentes consultadas no refieren una ventana de tiempo para la presentación del evento.

†Ventana de tiempo posterior a la vacunación considerada en el estudio de Walker JL et al, en donde se utilizó un diseño de serie de casos auto-controlados para estimar la tasa de incidencia para mielitis trasversa, SGB y parálisis facial.

‡Estudios que utilizan el diseño de casos autocontrolados han mostrados resultados que no son concordantes, por lo que, no permiten sacar conclusiones en cuanto al nivel de riesgo de presentar parálisis facial posterior a la administración de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, por lo que es necesario continuar con la vigilancia de este evento.

presentar TI, por ende, se mantiene una relación de beneficio/riesgo favorable en relación a esta vacuna.

ESAVI que cuentan con al menos una posibilidad razonable de estar relacionados con las vacunas COVID-19 y que se ha incluido en fichas técnicas en la EMA, sin embargo, aún no se ha establecido una relación causal directa a través de estudios.

A continuación, se presentan algunos ESAVI que han sido evaluados por la PRAC y que han sido incluidos en las fichas técnicas de las vacunas autorizadas por la EMA, dado que existe al menos una posibilidad razonable de su relación, sin embargo, aún no se ha establecido una relación de causalidad directa con la inmunización. Estas actualizaciones se realizan con el fin de alertar a los profesionales de la salud y la población general sobre la posibilidad de presentar dichos eventos, fomentando su diagnóstico y notificación al sistema de farmacovigilancia. Actualmente, estos eventos se mantienen en vigilancia, a la espera de poder refutar o confirmar su relación de causalidad con la inmunización con estudios más robustos que, en ocasiones, dada la naturaleza y frecuencia del evento, son difíciles de realizar.

A la fecha, el Instituto de Salud Pública ha comunicado a la población en general y a los profesionales de la salud, a través de notas informativas, fichas informativas e informes técnicos de seguridad, el riesgo de presentar algunos de los eventos adversos mencionados en la tabla 2, asociados a la administración de vacunas COVID-19, entre los que se encuentran: desórdenes menstruales³⁵, mielitis transversa³⁶ y síndrome de fuga capilar³⁷. Estos documentos pueden ser consultados en el siguiente enlace: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/notas-farmacovigilancia/>.

Es importante mencionar que la farmacovigilancia de las vacunas COVID-19 ha permitido detectar ESAVI que no fueron observados durante los ensayos clínicos iniciales, demostrando la relevancia de contar

con una notificación temprana de estos eventos por parte de los profesionales de la salud y la población en general. Es importante destacar que los organismos internacionales responsables de la vigilancia de las vacunas utilizadas por la población, incluyendo el Instituto de Salud Pública de Chile, han evaluado y continúan analizando la información emergente, proveniente tanto de la vigilancia pasiva como de nuevos estudios. Dado que la presentación de estos eventos posterior a la inmunización es rara o muy rara, los beneficios de la administración de estas vacunas en la prevención de casos graves (serios) y muertes asociadas a la infección por SARS CoV-2, siguen superando los riesgos de presentar un ESAVI, por lo que, en todos los casos, se mantiene una relación beneficio riesgo a favor de la inmunización.

Por último, se debe recordar que el Instituto de Salud Pública de Chile cuenta con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, mediante el cual se realiza un monitoreo continuo de la seguridad de todas las vacunas COVID-19 autorizadas para su uso y distribución en el país, en coordinación con el Departamento de Inmunizaciones del MINSAL, con el fin de garantizar que la inmunización de la población se realice con los mínimos riesgos y los mayores beneficios posibles. Dicha revisión constante permite disponer de información actualizada y confiable, la cual es comunicada inmediatamente, en caso de presentarse algún cambio que afecte la seguridad de estas vacunas.

Referencias:

1. Ministerio de Salud. Efectividad del programa de vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile. [Publicado: 03/08/2021; Consultado: 29/03/2023]. Disponible en: bit.ly/3CdcnRS
2. Watson O.J, Barnsley G, Toor J, Hogan A.B, Winskill P, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1293-1302. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).

3. University of Oxford. Coronavirus (Covid-19). Vaccinations. [Consultada: 03/03/2023]. Disponible en: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL.
4. Pan American Health Organization. Understanding the Infodemic and Misinformation in the fight against COVID-19. 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52052/Factsheet-infodemic_eng.pdf.
5. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* 2021 ;325(8):780-781. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8892260/>.
6. CDC, FDA. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine-United States, December 14–23, 2020. *MMWR* 2021;70(2):46-51. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7002e1-H.pdf>
7. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>.
8. World Health Organization. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) reviews cases of mild myocarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/26-05-2021-gacvs-myocarditis-reported-with-covid-19-mrna-vaccines>.
9. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selmer RM, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol* 2022; 7(6):600-612. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2791253>.
10. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. [Publicada: 8/09/2021; Consultada: 29/03/2023]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf.
11. Walker JL, Schultze A, Tazare J, Tamborska A, Singh B, et al. Safety of COVID-19 vaccination and acute neurological events: A self-controlled case series in England using the Open SAFELY platform. *Vaccine* 2022;40(32), 4479–4487. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22007575?via%3Dihub>
12. Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. *JAMA network open* 2022;5(4): e228879. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2791533>
13. World Health Organization. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>.
14. Instituto de Salud Pública. Ficha informativa de vacuna Vaxzevria. Versión 5, abril 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/04/FIV-AstrazenecaV05-08042022B.pdf>.
15. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. 20 January 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-20-january-2022_en.pdf.

16. European Medicines Agency. COVID -19 Vaccine Safety update. VAXZEVRIA AstraZeneca AB. [Actualizado: 6/10/2021, Consultado: 29/03/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-6-october-2021_en.pdf.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de trombocitopenia inmune. [Publicado: 07/10/2022, Consultado: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-y-riesgo-de-trombocitopenia-inmune/>.
18. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Farmacovigilancia. Reacciones anafilácticas asociadas a la administración de las vacunas SARS-CoV-2: Evaluación de reportes de ESAVI y recomendaciones para las vacunas Pfizer-BioNTech y Coronavac. [Publicada: 12/03/2021, Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/03/INF-FARMACOVIGILANCIA.pdf>.
19. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Farmacovigilancia. Revisión de seguridad de la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech: Reportes de miocarditis y pericarditis luego de su administración. [Publicada: 23/09/2021, Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/09/Scan24-09-2021-151552.pdf>.
20. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Farmacovigilancia. Revisión de seguridad de vacunas COVID-19 en base a vector viral, tras reportes de casos de Síndrome de Guillan Barré. [Publicada: 10/11/2021; Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/11/Scan12-11-2021-112952.pdf>.
21. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Farmacovigilancia. Revisión de la seguridad de la vacuna ChAdOx1 recombinante de AstraZeneca debido a la información sobre reportes de tromboembolismo y trombocitopenia luego de su administración. [Publicada: 29/06/2021; Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/07/Scan02-07-2021-114825.pdf>.
22. Rüggeberg JU, Gold M.S, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07002642?via%3Dihub>.
23. Luxi N, Giovanazzi A, Arcolaci A, Bonadonna P, Crivellaro M.A, et al. Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines: Risk Factors, Frequency, Mechanisms and Management. *BioDrugs* 2022;36(4):443-458. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9190452/>
24. Instituto de Salud Pública. Ficha informativa Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech. Uso en personas de 12 años y mayores. Versión 1, diciembre 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/12/FIV-PfizerMayores12anosV01-27122022B.pdf>.
25. Instituto de Salud Pública. Ficha informativa Vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (mRNA-1273). Versión 4, septiembre 2022. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/09/FIV-ModernaV04-29092022A.pdf>.
26. United Kingdom Health Security Agency. Myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccination: clinical management guidance for health care professionals. [Actualizado: 9/01/2023; Consultado: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/myocarditis-and-pericarditis-after-covid-19-vaccination/myocarditis-and-pericarditis-after-covid-19-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals>.

27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de síndrome de Guillain-Barré. [Publicada: 10/09/2022; Consultada: 29/03/2023] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/vaxzevria-y-riesgo-de-sindrome-de-guillain-barre/>.
28. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Rev Nat Med* 2021; 27 (12):2144-2153. doi: 10.1038/s41591-021-01556-7.
29. Neunert C, Terrell D.R, Arnold D.M, Buchanan G, Cines D.B, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>.
30. European Medicines Agency. Anexo I. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Vaxzevria. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_es.pdf].
31. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikiredd SV, Kerr S, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* 2021;27:1290–1297. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01408-4>
32. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. [Publicado: 10/11/2022; Consultado: 29/03/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-10-november-2022_en.pdf.
33. World Health Organization. Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057883>.
34. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. [Actualizado: 03/08/2022; Consultado: 29/03/2023]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf.
35. Instituto de Salud Pública. Informe Técnico: Revisión de trastornos menstruales y vacunación COVID-19. [Publicado: 17/11/2021; Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/11/Informe-tecnico-SDFV-N%C2%B0-56-Vacunas-Covid-y-trastornos-menstruales-VF-1.pdf>.
36. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Farmacovigilancia. Revisión de seguridad: Reportes de casos de mielitis transversa tras la administración de vacunas COVID-19. [Publicada: 10/03/2023; Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2023/03/Scan15-03-2023-150606.pdf>.
37. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Farmacovigilancia. Revisión de seguridad de vacunas COVID-19 de AstraZeneca y de Janssen tras reportes internacionales de Síndrome de Fuga capilar. [Publicada: 23/12/2021; Consultada: 29/03/2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/12/Scan30-12-2021-112108.pdf>.