

Artículo original

Farmacovigilancia activa en pacientes inmunizados con la vacuna CoronaVac en el grupo puerto de Cartagena

Active pharmacovigilance in patients immunized with the CoronaVac vaccine in the port of Cartagena group

Antistio Alvíz-Amador^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7324-2487>

Liliana Moreno-Babilonia¹ <https://orcid.org/0000-0002-4063-9349>

Karenn Marcela Tulcan-Canchala¹ <https://orcid.org/0000-0002-9182-8799>

Neyder Contreras-Puentes² <https://orcid.org/0000-0003-0974-8894>

Lillyam Esther Gómez-Castillo³ <https://orcid.org/0000-0003-4709-2275>

Enrique Ramos-Clason⁴ <https://orcid.org/0000-0002-9283-5800>

¹Universidad de Cartagena, Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Cartagena. Colombia.

²Corporación Universitaria Rafael Núñez, Facultad de Medicina. Cartagena. Colombia.

³Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena. Colombia.

⁴Universidad del Sinú EBZ, Facultad de Medicina. Cartagena. Colombia.

*Autor para la correspondencia: aalviza@unicartagena.edu.co

RESUMEN

Introducción: La crisis provocada durante la pandemia por la COVID-19 llevó a científicos de todo el mundo a pensar en la creación de diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2. Una de ellas fue la vacuna CoronaVac de virus inactivado, que se aprobó por el Ministerio de Salud de Colombia. Sin embargo, son pocos los estudios de farmacovigilancia realizados por parte de medicina laboral, para conocer los eventos adversos que causan las vacunas.

Objetivo: Estimar la seguridad de la vacuna CoronaVac.

Metodología: Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y cuantitativo, en el cual se escogió un grupo poblacional de 508 trabajadores del grupo puerto de Cartagena, quienes

fueron seleccionados bajo criterios de inclusión, durante el segundo período del año 2021 y el primero de 2022.

Resultados: El 3,54 % de trabajadores notificaron reportes de eventos adversos dentro de la población de estudio. Los hombres presentaron la mayor cantidad de reportes con un 72,2 % y las mujeres un 27,8 %. El grupo poblacional más afectado en cuanto a edad estuvo comprendido entre los que tenían de 30 a 35 años, con un reporte del 44,4 %. Así mismo, los sistemas donde hubo mayor porcentaje de reportes fueron el sistema musculo esquelético, respiratorio, y nervioso para primera, segunda y tercera dosis respectivamente; con síntomas como dolor de cabeza, malestar general, fiebre, dolor muscular y en articulaciones, seguido de dolor en del área de inyección.

Conclusiones: En este estudio se logró identificar los eventos adversos notificados por parte de la población de estudio. Sin embargo, ninguno de los eventos presentados influyó de forma grave o negativa en la salud e integridad de los trabajadores durante el tiempo de estudio. De esta manera se estimó la seguridad de la vacuna. Cabe aclarar que la vacuna CoronaVac no evitó el contagio o una posible reinfección del virus.

Palabras clave: COVID-19; virus inactivado; farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: The crisis caused during the COVID-19 pandemic led scientists around the world to think about the creation of different vaccines against SARS-CoV-2. One of them was the inactivated virus vaccine CoronaVac, which was approved by Colombia's Ministry of Health. However, there are few pharmacovigilance studies conducted by occupational medicine to know the adverse events caused by vaccines.

Objective: To estimate the safety of the CoronaVac vaccine.

Methodology: Descriptive, retrospective and quantitative study, in which a population group of 508 workers from the port of Cartagena group was chosen, who were selected under inclusion criteria, during the second period of 2021 and the first of 2022.

Results: 3.54 % of workers reported adverse events within the study population. Men had the most reports with 72.2% and women 27.8%. The most affected population group in terms of age was those aged 30 to 35 years, with a report of 44.4%. Likewise, the systems where there was a higher percentage of reports were the musculoskeletal, respiratory, and

nervous system for first, second and third doses respectively; with symptoms such as headache, malaise, fever, muscle and joint pain, followed by pain in the injection area.

Conclusions: In this study it was possible to identify the adverse events reported by the study population. However, none of the events presented had a serious or negative influence on the health and integrity of the workers during the study period. In this way, the safety of the vaccine was estimated. It should be noted that the CoronaVac vaccine did not prevent the spread or possible reinfection of the virus.

Keywords: COVID-19; inactivated virus; pharmacovigilance.

Recibido: 19/05/2022

Aceptado: 25/09/2022

Introducción

A nivel mundial se ha avanzado rápidamente en el desarrollo de vacunas seguras y eficaces que contribuyan a reducir las enfermedades, las hospitalizaciones y las muertes asociadas al SARS-CoV-2. Se distinguieron algunas vacunas candidatas para el COVID-19 con amplia distribución.⁽¹⁾ Sin embargo, con el acelerado proceso de consecución de las vacunas, en conjunto con la superposición de las etapas experimentales de los ensayos preclínicos y clínicos, que buscaron establecer un perfil de seguridad, eficacia y calidad ante la población. En la actualidad, los datos de seguridad de los ensayos clínicos son limitados e insuficientes para detectar eventos adversos raros y con una latencia mayor a los presentados en los ensayos clínicos. Adicionalmente, la información de seguridad establece limitantes en ciertas poblaciones, por lo cual el papel de los mecanismos de farmacovigilancia es totalmente importante y de consideración en cada país que implemente programas de monitorización.⁽²⁾

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia aprobó la vacuna CoronaVac debido a la alerta sanitaria. Actualmente, los estudios de farmacovigilancia que soporten la latencia de eventos adversos producidos por la vacuna CoronaVac en poblaciones son escasos. Así mismo, la información limitada

de esta vacuna encaminó sus estudios sobre los principales hallazgos. En primer lugar, se decidió estudiar su evolución por factores de inseguridad y desconfianza en la población respecto a la inmunización de CoronaVac. Se destacó que es una de las principales herramientas de protección contra SARS-CoV-2 que ha circulado en el país. No obstante, algunos reportes previos indican una buena acogida y distribución a nivel nacional.⁽³⁾ Por tanto, con este estudio se propuso estimar la seguridad de la vacuna CoronaVac.

Métodos

Se desarrolló un estudio de tipo observacional, retrospectivo y cuantitativo y se seleccionaron trabajadores adultos de una empresa del grupo puerto de Cartagena durante el segundo período del año 2021 y el primero de 2022, con el fin de identificar, clasificar y comparar los eventos adversos relacionados con las características sociodemográficas y antecedentes.

De igual manera se realizó un sondeo de los principales eventos adversos reportados, su epidemiología, así como evaluar posibles sospechas de la vacuna CoronaVac en el desarrollo de los eventos adversos, mediante la aplicación de una prueba de referencias como lo es el algoritmo de Naranjo.

Población de estudio

Trabajadores del puerto de Cartagena que aceptaron participar bajo las condiciones del Plan de Farmacovigilancia activa. Para su selección se consideró los trabajadores con aceptación de participación en el estudio, a través de la firma del consentimiento informado, que fueran mayores de edad (18 años) y mantuvieran un contrato laboral en el puerto de Cartagena. Por otra parte, se excluyeron aquellos individuos que no aceptaron firmar el consentimiento informado, trabajadores que se hayan administrado la primera o segunda dosis distinta a la vacuna que se utilizó en el presente estudio (CoronaVac), trabajadores con resultado positivo en una prueba de PCR contra SARS-CoV-2 en un tiempo inferior a 3 meses, trabajadores que se han administrado algún tipo de vacuna diferente al SARS-CoV-2 (tétano, fiebre amarilla, hepatitis B, etc.) con anterioridad a dos meses, y aquellos individuos que no proporcionaron en su totalidad los datos necesarios para la historia clínica.

Se solicitaron las autorizaciones institucionales necesarias para la recolección de datos. Se empleó una ficha de recolección de datos (material complementario 1, 2) para tener acceso a la información de la historia clínica de los trabajadores. Toda la recolección de datos y de autoreportes de eventos adversos se obtuvo mediante formularios en línea por la herramienta Microsoft Forms. Para garantizar la participación activa de los trabajadores se les envió los autoreportes mediante la red social WhatsApp, correo electrónico o un seguimiento por llamada telefónica.

Se recolectó la información sociodemográfica que contenía variables de información básica como edad, sexo, cargo y datos clínicos.

Se empleó la técnica de revisión documentaria y como instrumento se usó la ficha de recolección de datos en el formato de notificación de sospechas de eventos adversos. Esto se realizó durante y después de aplicar la primera y segunda dosis de la vacuna y el refuerzo correspondiente a la tercera dosis.

Se efectuó el análisis de causalidad de eventos adversos en los pacientes inmunizados con la vacuna CoronaVac, mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo;^(4,5) el cual se basó en la asignación de puntuaciones positivas o negativas para 10 preguntas (tabla 1) relacionadas con factores vinculados a eventos adversos en pacientes. Posteriormente fueron clasificadas de manera ordinal en cuatro categorías, de la siguiente forma: improbable: 0 o menos; posible: 1 a 4; probable: 5 a 8 y definitiva: 9 o más.

Cuadro 1 - Preguntas del algoritmo de naranjo para evaluar la causalidad

Crterio	Sí	No	Se desconoce	Puntuación
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?				
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?				
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?				
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?				
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?				
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?				
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?				
¿Había sufrido el paciente un evento similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?				
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?				
Puntuación total				

*Nota: en la tabla se observan las preguntas realizadas a los pacientes para evaluar la causalidad, mediante el algoritmo de Naranjo. Tomado de MINSALUD. Manual de farmacovigilancia de medicamentos Monopolio del Estado. Bogotá. 18⁽⁶⁾.

Aspectos éticos

Se documentó la información de los trabajadores del puerto de Cartagena, siguiendo las directrices de la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de la República de Colombia. Se tomó el Informe de Helsinki como punto de referencia ético. De igual forma, todos los trabajadores firmaron un consentimiento informado y medicina laboral del grupo puerto de Cartagena dio el aval correspondiente para la realización de este estudio.

Resultados

En el grupo puerto de Cartagena, durante junio de 2021 y febrero de 2022, 508 trabajadores se vacunaron con dosis de CoronaVac. El promedio de edad de la población estudiada fue de 32,4 años, el 74 % (n = 376) eran hombres y el 26 % (n = 132) mujeres (Tabla 2). Se identificaron 18 individuos (3,54 %) con reporte de eventos adversos, los cuales fueron declarados ante INVIMA y el Departamento de Medicina Laboral.

En la tabla 3 se evidencian los principales eventos adversos: dolor de cabeza (55,5 %), malestar general (38,9 %), fiebre (38,9 %), dolor muscular y articular (33,3%) y congestión nasal (27,8 %). La aparición mayoritaria de los eventos fue reportada en la primera dosis. No obstante, los eventos adversos muestran un comportamiento leve de manifestaciones, con un mínimo impacto en la salud.

Tabla 2 - Variables sociodemográficas generales de los trabajadores del grupo puerto de Cartagena

Aspectos	N=508	%
Edad		
18 - 29	5	27,8
30 - 35	8	44,4
36 - 40	1	5,6
41 - 45	4	22,2
Género		
Femenino	132	26,0
Masculino	376	74,0
Eventos adversos		
Sí	490	96,5
No	18	3,5

Tabla 3 - Reporte de eventos adversos posterior de la vacunación con CoronaVac en empleados del grupo de puerto de Cartagena

Aspectos	N=18	%
Edad		
Media	32,4	
18 - 29	5	27,8
30 - 35	8	44,4
36 - 40	1	5,6
41 - 45	4	22,2
Género		
Femenino	5	27,8
Masculino	13	72,2
Comorbilidad		
Hipertensión y otras (alteraciones endocrinas y respiratorias)	4	22,2
Sin comorbilidades	14	77,8
Eventos adversos		
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza	10	55,5
Mareo	1	5,6
Vómito	1	5,6
Sueño	1	5,6
Escalofríos	1	5,6
Sistema musculoesquelético		
Malestar general	7	38,9
Dolor en el área de inyección	4	22,2
Dolor muscular y articular	6	33,3
Dolor en la espalda	2	11,1
Sistema respiratorio		
Gripa	6	33,3
Congestión nasal	5	27,8
Pérdida olfato	1	5,6
Dolor de garganta	3	16,7
Tos	1	5,6
Sistema cardiovascular		
Taquicardia	1	5,6
Pericarditis	1	5,6
Dolor en el pecho	1	5,6
Hematomas en las piernas	1	5,6
Sistema reproductor		
Alteración de la menstruación	5	27,8
Sistema digestivo		
Diarrea	1	5,6
Sistema neuroendocrino		
Caída de cabello	1	5,6
Sistema Tegumentario		
Fiebre	7	38,9

Individuos con presencia de eventos adversos por dosis		
Primera dosis	15	83,3
Segunda dosis	10	55,6
Tercera dosis	3	16,7
Dos dosis	2	11,1
Tres dosis	1	5,6

Se realizaron diferentes preguntas a los 18 trabajadores que presentaron eventos adversos, para clasificar mediante sus respuestas las cuatro categorías del algoritmo de Naranjo (material complementario 3). El resultado arrojó que el 89 % (16 trabajadores) se encontraba en primer lugar en la categoría probable; en segundo lugar, con el 11 % (2 trabajadores) se encontró en la categoría posible y que ningún trabajador se clasificó en las categorías improbable y definitiva (Fig. 1). Por consiguiente, se puede evidenciar con este estudio, que la vacuna CoronaVac es una de las vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2 con una categoría ordinal de probabilidad de un 89 % de eventos adversos presentados en la población de estudio.

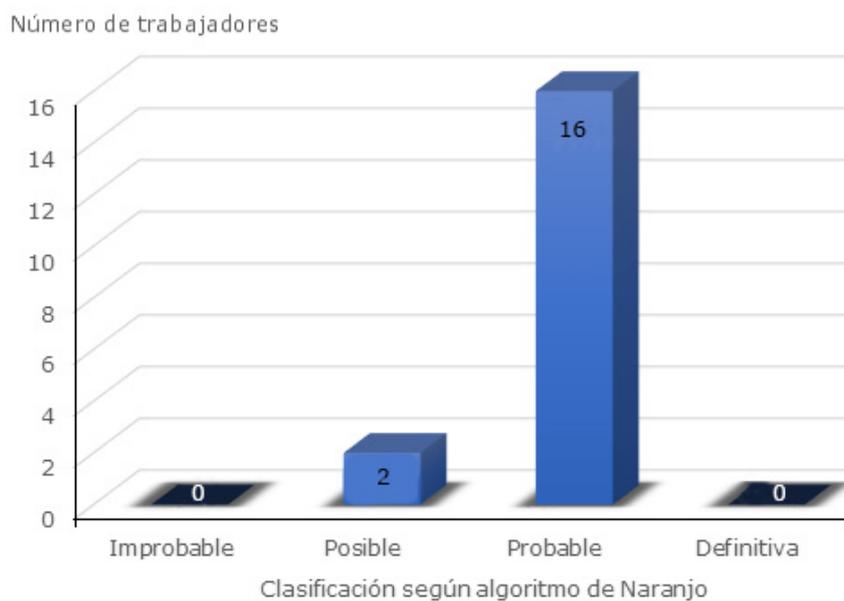


Fig. 1 - Probabilidad de eventos adversos mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo.

Discusión

La implementación de la farmacovigilancia activa constituye un pilar fundamental para identificar y conocer los eventos adversos en el contexto de introducción de nuevas vacunas. Asimismo, los estudios de farmacovigilancia con la vacuna CoronaVac pretenden generar, primeramente, conocimiento científico; y posteriormente, conciencia a nivel social; y que la población logre la aceptación y afianzamiento con respecto al uso de la vacuna.

En el reporte de eventos adversos asociadas con la vacuna CoronaVac en trabajadores del puerto de Cartagena, el sistema que tuvo mayor incidencia fue el sistema muscoesquelético para la primera dosis; en la segunda dosis se reportó una alta incidencia en el sistema respiratorio y en la dosis de refuerzo se presentó en el sistema nervioso. Sin embargo, se ha indicado una baja prevalencia.

Los eventos adversos recurrentes que se presentaron dentro de este estudio fueron dolor de cabeza, dolor muscular y articular, fiebre, dolor en el área de inyección y congestión nasal. La identificación de estos eventos adversos parece ser común, así se plantea en un estudio con trabajadores de la salud en Turquía; los cuales indicaron un reporte del 62,5% con presencia de una o más eventos. Así mismo se evidenció que el dolor alrededor del lugar de la punción fue la respuesta más común.⁽⁷⁾ Por otro lado, *Kaya y Pirincci* encontraron un 33,2 % de eventos adversos graves asociadas a CoronaVac; y el dolor de cabeza fue reportado como predominante, destacándose una afectación en las mujeres en un 62,2 %.⁽⁸⁾ En cuanto al octavo informe estadístico de Chile por cada 100 000 dosis administradas de la vacuna CoronaVac en la población chilena, el 94,42 % de las personas (n = 6,026) manifestaron eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) no serios. Fueron frecuentes el dolor de cabeza con una tasa de notificación de 10,93; dolor en el lugar de la inyección 9,91; náuseas 3,00; malestar general 2,83; diarrea 2,73 y fiebre 2,42.^(8,9)

Con respecto a la edad, el estudio indicó que los trabajadores que notificaron eventos supuestamente atribuibles a la vacunación ocuparon una media de edad de 32,4. Se apreció que el 44 % de la población comprendida entre los 30 a 35 años presentó mayor porcentaje de eventos adversos (Tabla 3); contrastando este estudio con uno a nivel nacional, en el que se evidenció que en el Boletín #11 del INVIMA,⁹ al tomar como base

la población comprendida entre los 18 a 49 años, el mayor porcentaje de eventos adversos estuvo entre los 40-44 años, lo que representa un 56,1 %.

Por otra parte, el 40,4 % de la población correspondiente al grupo de 30-34 años se ubicó en el tercer lugar de personas que notificaron eventos adversos.⁽⁹⁾ En el mismo sentido, se realizó una comparación a nivel internacional con el octavo informe estadístico de Chile, en el que se reportó una alta notificación de ESAVI con un 45,96 %, perteneciente a la población comprendida entre los 18 a 39 años de edad.⁽¹⁰⁾ Según el Dr. Wilbur Chen, médico-científico de enfermedades infecciosas para adulto, los eventos producidos en la población joven-adulta puede corresponder a que “habitualmente las personas mayores experimentan un deterioro de la respuesta inmune que es normal al envejecer”.⁽¹¹⁾ Debido a esto se puede decir que la población joven-adulta presenta mayores eventos adversos frente a la población mayor, ya que su sistema inmune está mucho más alerta y menos deteriorado para desencadenar una respuesta ante el ingreso de una sustancia desconocida.

Dentro del estudio realizado se reportaron notificaciones de eventos adversos que incurrieron de forma negativa en tres trabajadores: pérdida de movimiento en el brazo, hematomas en las piernas y alteración en el ciclo menstrual. En Tailandia hubo un reporte de un caso relacionado con la lesión de hombro en un hombre de 59 años de edad después la administración de la vacuna CoronaVac, quien manifestó hinchazón y dolor en el área del deltoides derecho, con el paso de los días comenzó a limitar el movimiento del hombro derecho, esto se asoció a la inadecuada administración de la vacuna con respecto a la longitud y la dirección de la aguja durante el proceso de inyección.⁽¹²⁾ Los hematomas que se presentaron en las piernas del trabajador pueden estar ocasionados, por características distintas, a las relacionadas con la vacuna y por alteraciones genéticas en el organismo de cada persona que lo desarrolla.

Un estudio realizado en Tailandia reporta dos casos de vasculitis cutánea inducida por CoronaVac, este tipo de eventos se reportan en vacunas inactivadas como las vacunas contra la influenza, la hepatitis B y la hepatitis. Se especula que los complejos inmunes que comprenden antígenos virales específicos inactivados y la deposición anormal de anticuerpos en las paredes de los vasos sanguíneos pueden causar la activación del complemento, lo que resulta un daño vascular. No obstante, se desconoce si las partículas

virales o los excipientes de la vacuna son responsables como antígeno de tales eventos.⁽¹³⁾ En cuanto a la alteración del ciclo menstrual, puede ser completamente normal, pero también pueden estar causado por una afección subyacente, como anomalías del endometrio, trastornos de la coagulación, estrés, infecciones, desequilibrios hormonales o cambios celulares. Hasta el momento no se ha podido establecer una asociación causal entre ellas.⁽¹⁴⁾

Al realizar una comparación de los eventos adversos que se notificaron durante este estudio (Tabla 3), con los reportados a nivel nacional e internacional, se puede decir que estos eventos son de tipo no prevenibles. A pesar de que se cumplieron los estándares de cuidado asistencial, se presentaron eventos no intencionales, que pueden no corresponder con la acción farmacológica de la vacuna o por el contrario, pueden producirse por alteraciones genéticas en el organismo de la persona que haya desencadenado eventos adversos.

La probabilidad de eventos adversos respecto a la categoría ordinal del algoritmo de Naranjo (Fig. 1), representó que 16 trabajadores (89 %) se encuentran en primer lugar en la categoría probable, lo que atribuye como causa probable que los eventos adversos notificados se originaron por una mala administración de la vacuna, una alteración genética del organismo, un inadecuado almacenamiento de la vacuna, entre otros que pueden ser los causantes de los eventos producidos, pero que no desestima la seguridad de la vacuna. En segundo lugar, 2 trabajadores (11 %) se encuentran en la categoría posible y que ningún trabajador se clasificó en las categorías improbable y definitiva. Los eventos adversos durante la investigación no ponen en riesgo la salud e integridad de las personas, ya que en ninguno de los casos reportados fue necesario de una intervención hospitalaria, pues estos no influyeron de forma grave o negativa en la salud de los pacientes. En tres de los casos que hubo reporte de eventos negativos se realizó el acompañamiento con medicina laboral, en los tratamientos utilizados para la recuperación de los pacientes. Por consiguiente, se puede evidenciar con este estudio, que la vacuna CoronaVac es una de las vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2 con una categoría ordinal de probabilidad de un 89 % de eventos adversos.

Durante la pandemia fue de esencial contribución e importancia que el puerto de Cartagena continuara con sus operaciones para el comercio exterior y nacional para el

fomento del desarrollo socioeconómico. Sin embargo, a pesar de que se implementaron los protocolos de bioseguridad anunciados por el gobierno, sus trabajadores seguían expuestos al contagio, por lo tanto, fue de vital importancia las diferentes jornadas de inmunización llevadas a cabo por parte de medicina laboral. Esto condujo a la implementación de un programa de farmacovigilancia para la detección y vigilancia de los reportes de eventos adversos posterior a la vacunación, de esta manera se garantizó la salud y la calidad de vida de los trabajadores.

De esta forma, el estudio de farmacovigilancia activa que se realizó en un grupo de trabajadores del puerto de Cartagena, indicó que la vacuna CoronaVac contra el SARS-CoV-2 fue segura, pues de los 508 trabajadores inmunizados solo el 3,54 % presentaron una incidencia de eventos adversos y ninguno de ellos influyó de forma grave o negativa en la salud e integridad de los trabajadores.

De los 18 trabajadores que reportaron eventos adversos, el grupo poblacional más afectado en cuanto a género, fueron los hombres con un 72,2 %. En cuanto a la edad, se observó que el 44,4 % de la población comprendida entre los 30 a 35 años presentó mayor porcentaje de eventos adversos. En general las manifestaciones que se presentaron en los diferentes estudios, tanto a nivel nacional e internacional coincidieron con los eventos adversos expuestos durante esta investigación, los cuales fueron dolor de cabeza, malestar general, fiebre, dolor en las articulaciones y muscular, además de dolor en del área de inyección.

El algoritmo de Naranjo como método de evaluación mostró la relación causal de eventos adversos que se produjeron en los trabajadores, con una categoría ordinal de probabilidad del 89 %. Esta probabilidad se desencadenó por diferentes factores como la mala administración de la vacuna, la alteración genética del organismo, el almacenamiento inadecuado de la vacuna, entre, que pueden ser los causantes de los eventos producidos, pero que de igual forma, no desestiman la seguridad de la vacuna.

Se concluye que se logró identificar los eventos adversos notificados por parte de la población de estudio. Sin embargo, ninguno de los eventos presentados influyó de forma grave o negativa en la salud e integridad de los trabajadores durante el tiempo de estudio. De esta manera se estimó la seguridad de la vacuna. Cabe aclarar que la vacuna CoronaVac no evitó el contagio o una posible reinfección del virus.

Agradecimientos

Agradecemos al puerto de Cartagena y a la Universidad de Cartagena.

Referencias bibliográficas

1. Baraniuk C. Covid-19: How effective are vaccines against the delta variant? *BMJ*. 2021;374:12-13. DOI: 10.1136/bmj.n1960.
2. Galván C, Català A, Carretero G, Rodríguez P, Fernández D, Rodríguez A, *et al*. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(1):71-7. DOI: 10.1111/bjd.19163.
3. Bahouq H, Bahouq M, Soulaymani A, Soulaymani R. Pharmacovigilance in Covid-19 vaccines. *Medicine. E3S Web Conf.* 319. 2021. DOI: 10.1051/e3sconf/202131901012.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981;30(2):239-45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
5. Pubmed.gov.. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. Estados Unidos de América; National Library of Medicine. 2012 [acceso 11/09/2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689026/>
6. MINSALUD. Manual de farmacovigilancia de medicamentos Monopolio del Estado. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social. 2019 [acceso 24/09/2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/gestion-de-operaciones-nacionales.aspx>
7. Riad A, Sağıroğlu D, Üstün B, Pokorná A, Klugarová J, Attia S, *et al*. Prevalence and Risk Factors of CoronaVac Side Effects: An Independent Cross-Sectional Study among Healthcare Workers in Turkey. *J. Clin. Med.* 2021;10(12). DOI: 10.3390/jcm10122629.
8. Kaya F, Pirincci E. Determining the frequency of serious adverse reactions of inactive SARS-COV-2 vaccine. *Work.* 2021;69(3):735-39. DOI: 10.3233/WOR-210473.

9. INVIMA. Boletín #11: Vigilancia de Eventos Adversos Posteriores a la Vacunación (EAPV) contra COVID-19 en Colombia. Bogotá: Minsalud; 2022 [acceso 23/09/2022], p. 2-4. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/boletin11-farmacovigilancia-vacunas-mar2022.pdf>
10. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Octavo Informe Estadístico ESAVI asociado a la administración de vacunas SARS-CoV-2 en Chile en personas desde los 18 años. Santiago de Chile. Chile: Instituto de Salud Pública. 2022 [acceso 15/10/2022]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/03/8°Informe-estadistico-poblacion-mayor-de-18-anos-VF.pdf>
11. Wilbur Chen. Vacuna COVID: ¿Por qué los jóvenes sufren peores efectos secundarios de la vacuna?: Universidad de Maryland. Facultad de Medicina; 2021 [acceso 23-03-2022]. Disponible en: <https://www.medschool.umaryland.edu/news/2021/Dr-Wilbur-Chen-Nationally-Recognized-Vaccine-Researcher-Selected-for-Federal-Committee-that-Guides-Immunization-Policies.html>
12. Chuaychoosakoon Ch, Parinyakhup W, Tanutit P, Maliwankul K, Klabklay P. Lesión de hombro relacionada con la vacuna Sinovac COVID-19: Reporte de un caso. Annals of Medicine and Surgery. 2021;68:1-3. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102622.
13. Bencharattanaphakhi R, Rerknimitr P. Vasculitis leucocitoclástica cutánea inducida por la vacuna Sinovac COVID-19. JAAD Case Reports. 2021;18:1-3. DOI: 10.1016/j.jdcr.2021.10.002.
14. Vega VM. Informe Técnico: Revisión de Transtornos menstruales y vacunación COVID-19. Santiago de Chile: Instituto de Salud Pública Gobierno de Chile; 2021 [acceso 28/04/2022] p.5-6. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/11/Informe-tecnico-SDFV-N°-56-Vacunas-Covid-y-transtornos-menstruales-VF-1.pdf>

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Antistio Alvíz, Neyder Contreras, Enrique Ramos, Lillyam Gómez, Liliana Moreno, Karenn Tulcan.

Análisis formal: Antistio Alvíz, Neyder Contreras.

Investigación: Antistio Alvíz, Lillyam Gómez, Liliana Moreno, Karenn Tulcan.

Metodología: Lillyam Gómez, Liliana Moreno, Karenn Tulcan.

Administración del proyecto: Antistio Alvíz, Lillyam Gómez.

Recursos: Lillyam Gómez.

Supervisión: Antistio Alvíz.

Visualización: Antistio Alvíz, Neyder Contreras, Liliana Moreno, Karenn Tulcan.

Redacción borrador original: Antistio Alvíz, Neyder Contreras, Liliana Moreno, Karenn Tulcan.

Redacción, revisión y edición: Antistio Alvíz, Neyder Contreras, Liliana Moreno, Karenn Tulcan.