

Eventos adversos asociados a post-vacunas COVID 19 en pacientes de una Unidad de Medicina Familiar

Pérez Contreras Norma,¹ Pérez Contreras Irma,² Santamaría García Sonia,³ Ramírez Hernández Luz Mariana,⁴ Velasco Pérez Daniel Alejandro⁵

Adverse events associated with post-vaccination COVID 19 in patients of a Family Medicine Unit

Recibido: 11 de noviembre de 2022

Aceptado: 31 de marzo de 2023

Resumen

Introducción: La pronta respuesta para contar con vacunas contra COVID 19 ha sido fundamental para el control de la pandemia. Evidencias científicas han reportado eventos adversos posteriores a la inmunización que van desde reacciones leves hasta muy graves. **Objetivo:** Analizar los eventos adversos asociados a post-vacunas COVID 19 en pacientes de una Unidad de Medicina Familiar. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal con información retrolectiva. De la base de datos que registra eventos adversos a vacunas, se recabó información del total de pacientes (134) que acudieron a consulta externa por presentar síntomas y signos que asociaron a la aplicación de vacunas para COVID 19 durante febrero de 2021 a febrero de 2022 de una Unidad Médico Familiar de seguridad social de Puebla. Se conformaron cuatro grupos de acuerdo con la sintomatología. (G1) los que reportaron síntomas de ataque al estado general (AEG), G2 síntomas respiratorios más AEG, G3 síntomas digestivos más AEG y G4 síntomas digestivos, respiratorios más AEG. Las variables bajo estudio fueron edad, género, ocupación, antecedentes antes de la vacunación, sano, con VIH, alergias, dosis recibida, marca de la vacuna recibida. Se realizó un análisis descriptivo de las variables bajo estudio, para investigar asociaciones se realizó un análisis bivariado y multivariado mediante una regresión logística para el cálculo de los ORs. **Resultados:** La edad promedio de los grupos fue de 35 años, en los grupos G2 y G3 predominó el sexo femenino, en su mayoría empleados para los cuatro grupos. Las vacunas más aplicadas de acuerdo con lo reportado fueron AstraZeneca 38.06% y Sputnik 35.07%. Los resultados de la regresión logística ajustada considerando como variable de referencia el grupo G4 fueron para la vacuna Sputnik OR9.39 (P 0.001) y para AstraZeneca OR 6.72 (P0.00). **Conclusión:** Las vacunas son una opción positiva para evitar COVID 19. En este estudio las vacunas que resultaron con una asociación significativa para presentar síntomas respiratorios, digestivos y ataque al estado general fueron Sputnik y AstraZeneca.

PALABRAS CLAVE

Eventos adversos, inmunización, COVID 19.

Abstract

The prompt response to having vaccines against COVID-19 has been essential for the control of the pandemic. Scientific evidence has reported adverse events after immunization ranging from mild to very severe reactions. To analyze the association between adverse events and types of vaccines in patients who attended a Social Security Family Medicine Unit (UMF) in Puebla for this reason. Data from 134 patients who attended the clinic between February 2021 and February 2022 for presenting signs and symptoms after immunization for COVID-19 were analyzed. Those who reported symptoms of attack to the general state (AGS) were classified as (G1), G2 with respiratory symptoms plus AGS, G3 with digestive symptoms plus AGS, and G4 with digestive and respiratory symptoms plus AGS. From G1 they were 35.8%, G2 28.4%, G3 23.9% and G4 11.9%. Vaccines are a positive option to avoid COVID 19. In this study, diarrhea was highly significant in the association as an adverse effect after the application of the Sputnik and AstraZeneca vaccines.

KEY WORDS

Adverse events, immunization, COVID 19.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4720-8012>. ²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7935-2566>.

³Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. ⁴Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. ⁵Universidad Mesoamericana de Puebla, México.

Introducción

Las primeras vacunas de ARNm mensajero autorizadas en EEUU con un alto grado de eficacia (94%) fueron la Pfizer/BioNTech (BNT162b2) y Moderna (mRNA1273).^{1,2,3,4,5,6} Ensayos grandes en fase 3 para estas vacunas observaron baja incidencia de eventos adversos serios,^{4,5} la otra vacuna autorizada fue la Johnson & Johnson con evidencia de una eficacia del (60%).^{7,8} Esta vacuna no es viral viva, lleva un vector adenovirus modificado con el código genético de la proteína espiga SARS-CoV-2 antígeno que desencadena una respuesta inmunitaria y protege contra virus reales.⁹

Para abril de 2021 la vacuna Sputnik V fue aprobada para uso de emergencia en Rusia y otros países, es una vacuna candidata desarrollada por el Instituto de Investigación Gamaleya en Rusia. Se realizaron dos ensayos de fase 1/2 no aleatorizados para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad del vector de forma individual, así como en un protocolo de refuerzo primario utilizando una formulación de vacuna congelada (NCT04436471) o liofilizada (NCT04437875), los ensayos encontraron que ambas formulaciones eran seguras y bien toleradas sin que se informaran eventos adversos graves.¹⁰

El Departamento de Salud Pública de Ontario reportó 22.629 informes sobre reacciones adversas tras 37.356.540 dosis de vacunas COVID-19 aplicadas, (0.09 %), durante diciembre 2020 a febrero 2023, 21.389 fueron no graves (94,5%) y 1.240 graves (5,5%), la tasa por 100 000 dosis aplicadas reportadas como graves fueron para la vacuna AstraZeneca Vaxzevria/ COVISHIELD COVID-19 de 12.0, Moderna Spikevax COVID-19 de 4.1, PfizerBioNTech Comirnaty COVID-19 de 2.9, Moderna Spikevax Bivalent BA.1 COVID-19 de 0.6, PfizerBioNTech Comirnaty Bivalent BA.4/5 COVID-19 de 0.6, Janssen Jcovden (Johnson & Johnson) COVID19 vaccine 0.0, Novavax Nuvaxovoid COVID-19 vaccine 0.0, todos los productos de vacunas combinadas de 3.3, ser mujer la tasa (85.1) en hombres(32.7), el rango de edad de 40 a 49 años la tasa fue de (93.9) y la tasa de 5 a 11 años (25.0) que fue la más baja.¹¹ En estudio retrospectivo en Líbano de periodo 14 de febrero de 2021 y el 14 de febrero de 2022 se reportaron efectos adversos en un total de 68. 008, más frecuentes en mujeres (60,7%) y en la edad de 18 y 44 años, con mayor frecuencia con la vacuna de AstraZeneca con mayor frecuencia después de la primera dosis, siendo el dolor corporal general (34,6%) y fatiga (56,5%).¹² Los efectos adversos reportados en un estudio de revisión de varios artículos publicados sobre el tema, para la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) los síntomas más comunes fueron similares a los de la gripe, como dolor, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, escalofríos, fiebre, dolor en las articulaciones, náuseas, espasmos musculares, sudoración, mareos, sofocos, sensación de alivio, confusión mental, anorexia, hinchazón localizada, disminución de la calidad del sueño, picazón, hormigueo, diarrea, congestión nasal y palpitaciones, las graves fueron poco frecuentes. Más frecuentes las reacciones adversas en menores de 45 años y en la población femenina. Para la Vacuna Oxford-AstraZeneca/Covishield COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) los síntomas fueron dolor en el lugar de la inyección, sensación de fiebre, dolor muscular y dolor de cabeza, aproximadamente el 33,7% y el 58,7% de los vacunados desarrollaron efectos adversos sistémicos y locales, respectivamente, después de la primera dosis de la vacuna. Los casos graves presentaron calambres abdominales, heces blandas, caída postural de la presión arterial y ataque sincopal, con urticaria y un episodio de síncope, fiebre muy elevada. Para la Vacuna Sinovac-CoronaVac COVID-19 los efectos adversos más comunes después de la vacunación como dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, mialgia y artralgia con una mayor incidencia de síntomas en las mujeres, casos de reacción de hipersensibilidad grave con urticaria 48 horas después de la primera dosis y tres casos de tiroiditis subaguda.¹³ Un estudio realizado en México, de los 4258 (65,1%) estaban relacionados con manifestaciones neurológicas leves como dolor de cabeza, síntomas sensoriales transitorios y debilidad, mientras que 17 (0,26 %) casos mostraron reacciones relacionados con eventos adversos neurológicos graves.¹⁴ Se necesita estudios a largo plazo para comprender

completamente los efectos y los factores asociados a las reacciones adversas post-vacuna COVID 19.

La comunicación correcta de eventos adversos es importante para obtener información imparcial sobre la seguridad y protección de las vacunas COVID 19 con la finalidad de aumentar la confianza para una tercera dosis que ya se está aplicando en ciertos contextos.¹⁵

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal con información retrolectiva. Se recabó información obtenida de base de datos que reporta efectos adversos relacionados con la aplicación de vacunas en la Unidad Médico Familiar No 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla. Se seleccionaron de la base de datos a todos aquellos pacientes hombres y mujeres mayores de edad que solicitaron consulta por sintomatología que asociaron con la aplicación de vacunas para COVID 19. Siendo un total de 134 reportados durante febrero de 2021 a febrero 2022. Se clasificaron en cuatro grupos, (G1), los que reportaron síntomas de ataque al estado general (AEG), G2 con síntomas respiratorios y AEG, G3 con síntomas digestivos y AEG y G4 síntomas digestivos, respiratorios y AEG. Las variables bajo estudio fueron edad, género, ocupación, antecedentes antes de la vacunación, estar sano, con VIH, alergias, dosis recibida, marca de la vacuna. Se realizó un análisis descriptivo por tipo de variable, análisis bivariado y multivariado ajustado para el cálculo de los ORs mediante una regresión logística tomando como grupo de comparación el G4, el nivel de confianza considerado fue del 95% y un valor de $P \leq 0.05$. Para este estudio se solicitó el consentimiento informado de la Institución bajo estudio y se garantizó la confidencialidad de la información de los participantes registrados al no hacer referencia de sus datos de identidad.

Resultados

El grupo G1 fue el de mayor prevalencia (35.8%) seguida del grupo G2 con el (28.4%). Las vacunas más reportadas fueron, AstraZeneca (38.06%) seguida de la Sputnik (35.07%). Para G1, la edad promedio de 29 años, hombres (58.33%), empleados 89.58%, primera dosis de vacuna Sputnik 54.17%, G2 la edad promedio de 35 años, mujeres 52.63%, empleadas 68.42%, 5.26% con antecedente de VIH, 52.63% presentaron reacciones adversas a la tercera dosis de la vacuna a Astra Zeneca 55.26%. El G3 edad promedio de 33 años, mujeres 53.13%, empleados 87.50%, 6.25% con VIH/SIDA, presentaron reacciones adversas el 53.13% a la primera dosis y el 31.25% a la aplicación

Cuadro 1

Resultados del análisis descriptivo de las variables bajo estudio

	G1*(48)		G2** (38)		G3*** (32)		G4**** (16)			
Variables										
Edad	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	F	P(F)
	29 años	10.71	35 años	10.30	34 años	12.05	45 años	12.95	7.78	0.00
Género	M	F	M	F	M	F	M	F	Chi²	P
	58,33%	41,67%	47,37%	52,63%	46,88%	53,12%	56,25%	43,75%	1.54	0.67
Ocupación	Profesionales de la salud	00,00%		02,63%		06,25%		12,50%	16.38	0.05
	Empleados	89,58%		68,42%		87,5%		75,00%		
	Amas de casa	00,00%		5,26%		3,13%		0,00%		
	Otros	10,42%		23,68%		3,13%		12,50%		
Antecedentes										
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Chi²	P
Sano	97,92%	2,08%	97,37%	(1) 2,63%	93,75%	(2) 6,25%	100,00%	(0) 0,00%	1.8214	0.61
VIH		0,00%	94,74%	(2) 5,26%	93,75%	(2) 6,25%	100,00%	(0) 0,00%	3.8281	0.28
Alergia	(3) 6,25%	93,75%	5,26%	94,74%	9,38%	90,63%	0,00%	100,00%	1.7172	0.63
Vacunas										
Dosis	Primera	54,17%		36,84%		53,13%		(7) 43,75%	11.24	0.08
	Segunda	14,58%		10,53%		25,00%		31,25%		
	Tercera	31,25%		52,63%		21,88%		(4) 25,00%		
Marca de vacuna	Pfizer	4,17%		7,89%		25,00%		43,75%	45.73	0.00
	Cansino	4,17%		1,53%		12,50%		06,25%		
	Sputnik	56,25%		23,68%		31,25%		06,25%		
	Astra Zeneca	35,42%		55,26%		28,13%		25,00%		
	Sinovac	0,00%		2,63%		3,13%		18,75%		

*Ataque al estado general (AEG), ** Síntomas respiratorios y AEG, *** Síntomas digestivos y AEG, **** Síntomas respiratorios, digestivos y AEG.
Fuente: Registro de eventos adversos. UFM2 del IMSS.

de la vacuna Sputnik. G4 la edad promedio de 44 años, hombres 56.25%, empleados 75.0%, el 43.75%, presentaron reacciones adversas a la primera dosis y el 43.75% correspondió Pfizer (cuadro 1). Los resultados del análisis bivariado fueron una mayor probabilidad de presentar síntomas respiratorios, digestivos y ataque al estado general (G4) al recibir la tercera dosis (OR de 7.95 y P de 0.00), una mayor probabilidad de presentar estos síntomas si se recibe la vacuna Sputnik (OR 7.95, p 0.00) o Astra Zeneca (OR DE 11.75 p 0.00) (cuadro 2). Los resultados del análisis multivariado mediante regresión logística ajustada, los resultados de los ORs significativos fueron para vacuna Sputnik (OR 6.72, P 0.001) y para vacuna Astra Zeneca (OR 9.39, P 0.00) concluyendo que existe 6.72 veces mayor probabilidad de presentar síntomas respiratorios, digestivos y ataque estado general al recibir la vacuna Sputnik y 9.39 veces mayor probabilidad si se recibe la vacuna AstraZeneca.

Discusión

Actualmente no hay contraindicaciones absolutas para recibir vacunas contra COVID 19, si bien en EEUU existe la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas a gran escala, la recolección de la información es pasiva y puede haber sub-registro, por lo que la realidad de la aparición de eventos adversos puede ser mayor.¹² Se han reportado en la literatura eventos adversos relacionados como la presencia de dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento, hinchazón, mialgia, fiebre, escalofríos cefalea y fatiga. Antecedentes de alergias o anafilaxia puede ser una contraindicación para recibir la vacuna.^{16, 17, 18, 19, 20} La frecuencia de eventos adversos graves relacionados con las vacunas se han reportado como baja.^{16, 17}

Nuestro estudio encontró similitud con lo reportado en el informe del Departamento de Salud Pública de Ontario donde concluyen en sus resultados que el mayor número de reacciones adversas fue para la vacuna AstraZeneca Vaxzevria/COVISHIELD COVID-19 con 12.00 reacciones por cada 100 000 dosis aplicadas, más frecuentes en mujeres, en un rango de edad de 40 a 49 años. En nuestro estudio las reacciones adversas al recibir la tercera dosis de la vacuna Astra Zeneca fue del 55.26% los síntomas respiratorios fueron similares a un resfriado común y ataque al estado general. Las reacciones fueron más frecuentes en mujeres en los grupos que refirieron síntomas respiratorios y ataque al estado general y síntomas digestivos y ataque al estado general (G2 y G3) y el rango de edad fue de 29 a 44 años. Otro estudio realizado en Líbano los resultados demostraron que las reacciones adversas fueron más frecuentes en mujeres (60,7 %) y en la edad de 18 y 44 años, con mayor frecuencia con la vacuna de AstraZeneca después de la primera dosis y que consistieron en dolor corporal general (34,6 %) y fatiga (56,5%). En otro estudio que realizan una revisión narrativa de la literatura sobre fuentes a las que se accedió desde PubMed, Google Scholar y Cochrane Review de marzo de 2021 a julio de 2021 reportaron que las reacciones adversas fueron más frecuentes en menores de 45 años y en la población femenina y para la Vacuna AstraZeneca/Covishield COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19), los efectos adversos fueron sistémicos y locales, después de la primera dosis de la vacuna, para la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) los síntomas más comunes reportados fueron similares a los de la gripe, náuseas, confusión mental, anorexia, disminución de la calidad del sueño, picazón, hormigueo, evacuaciones diarreas, palpitaciones, las graves fueron poco frecuentes. En nuestro estudio la asociación de la presencia de síntomas respiratorios, digestivos y ataque al estado general se dio como significativos para las vacunas Sputnik y Astra Zeneca.

Cuadro 2

Resultados del análisis bivariado mediante regresión logística

Variable	%	ORs*	Std. Err	z	P> z	IC (95%)	
Género							
Masculino	52.29	1.0					
Femenino	47.71	0.98	0.43	-0.03	0.97	0.41	2.35
Ocupación							
Personal de salud	3.67	1.0					
Empleados	80.73	1.04	1.19	0.04	0.96	0.11	9.86
Amas de casa	01.83	0.50	0.82	-0.42	0.67	0.01	12.89
Otros	13.76	1.87	2.52	0.47	0.64	0.13	26.31
Sano antes de vacuna							
Sí	98.17	1.0					
No	01.83	0.21	0.22	-1.5	0.13	0.02	1.60
VIH antes de vacuna							
No	98.17	1.0					
Sí	01.83	0.21	0.22	-1.5	0.13	0.02	1.60
Alergia							
Sí	06.42	1.0					
No	93.58	0.60	0.66	-0.46	0.64	0.07	5.17
Dosis de vacuna							
Primera	43.12	1.0					
Segunda	16.51	1.08	0.59	0.15	0.88	0.36	3.18
Tercera	40.37	7.95	6.17	2.67	0.00	1.73	36.44
Marca de vacuna							
Pfizer	09.17	1.0					
Cansino	06.42	1.75	1.34	0.73	0.46	0.38	7.91
Sputnik	38.53	8.4	5.46	3.27	0.00	2.34	30.08
AstraZeneca	43.12	11.75	8.06	3.59	0.00	3.05	45.12
Sinovac	02.75	1.5	1.52	0.4	0.69	0.20	10.99

*ORs resultado de la regresión logística considerando como variable de referencia la agrupación de los grupos G1, G2, G3 y variable de comparación el grupo G4 (síntomas digestivos, respiratorios y ataque al estado general).

Fuente: Registro de eventos adversos. UFM2 del IMSS.

Limitaciones del estudio

Para este estudio sólo se consideró la información de una Unidad de Medicina familiar de seguridad social, de datos ya registrados. Sería importante analizar la información de más Unidades Médicas y realizar estudios a largo plazo que permitan generar conocimiento de las reacciones adversas de las vacunas en poblaciones específicas.

Conclusiones

Las vacunas son una opción positiva para evitar el COVID 19. La información sobre las posibles reacciones adversas que se pueden presentar deberá ser sustentada en evidencias científicas específicas para los diferentes grupos poblacionales. Se necesita estudios a largo plazo para comprender completamente los efectos y los factores asociados a las reacciones adversas post-vacuna COVID 19.

Referencias

1. Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N Engl J Med* 2022; 386:105-115. DOI: 10.1056/NEJMoa2115463
2. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine- United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Dec 18; 69(50):1922-1924. doi: 10.15585/mmwr.mm6950e2. PMID: 33332292; PMCID: PMC7745957.
3. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 69(5152):1653-1656. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1. PMID: 33382675; PMCID: PMC9191904.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna Covid-19 de ARNm BNT162b2. *N Engl J Med.* 2020; 383 (27): 2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
6. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and moderna vaccines. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021, 25, 1663-669.
7. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *AMA* 2021, 325, 1575.
8. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine: Overview and Safety. Updated, 2022 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html>
9. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. Published Date: Mar. 14, 2022, URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/115410>

Cuadro 3

Resultados de regresión logística ajustada

Presentó evacuaciones diarreas		n=25		18.657%	
Variable	ORs*	Error Estándar	z	P> z	[95% I.C.]
Otras**	1.0				
Vacuna Sputnik	6.72	3.897076	3.29	0.001	2.15 20.94
Otras***	1.0				
Vacuna Astra Zeneca	9.39	5.823272	3.62	0.00	2.79 31.65

*ORs ajustados por las variables género, ocupación, sano antes de vacuna, VIH antes de la vacuna, antecedente de alergias, considerando como variable de referencia la agrupación de los grupos G1, G2, G3 y variable de comparación el grupo G4 (síntomas digestivos, respiratorios y ataque al estado general).
 **Vacunas Pfizer, Cansino, AstraZeneca, Sinovac.
 ***Vacunas Pfizer, Cansino, Sputnik, Sinovac.
 Fuente: Registro de eventos adversos. UFM2 del IMSS.

10. Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P. et al. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *npj Vaccines* 6, 97 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00356-x>
11. Public Health Ontario. Adverse Events Following Immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to February 26, 2023.
12. Zeitoun A, Hallit S, Chehade S, et al. A 1-year analysis of adverse events following COVID-19 vaccination in Lebanon: a retrospective study. *J of Pharm Policy and Pract* 16, 24 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40545-023-00528-1>
13. Bhandari B, Rayamajhi G, Lamichhane P, et al. Adverse Events following Immunization with COVID-19 Vaccines: A Narrative Review. *Biomed Res Int.* 2022;2911333. doi: 10.1155/2022/2911333. PMID: 36017393; PMCID: PMC9398801
14. García M, Ceballos SE, Hernández LE, et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: A nationwide descriptive study. *Clin Immunol.* 2021. 229:108786. doi: 10.1016/j.clim.2021.108786. Epub 2021. PMID: 34147649; PMCID: PMC8213977.
15. Estrategia de Vacunación COVID-19 en España del Ministerio de Sanidad de España. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19>
16. Ajmera KM. Adverse Events Profile of COVID-19 Preventative Strategies. *Encyclopedia* 2022, 2, 457–465. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2010028>.
17. Rosenblum HG, Gee JM, Liu R, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis.* 2022. (6):802-812. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00054-8.
18. Hause AM, Baggs J, Márquez P, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Adults - United States, September 22, 2021-February 6, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71 (7):249-254. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e1. PMID: 35176008; PMCID: PMC8853473.
19. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med.* 2021; 19(1):173. doi: 10.1186/s12916-021-02059-5. PMID: 34315454; PMCID: PMC8315897.
20. Cody H. Understanding Vaccine Safety and the Roles of the FDA and the CDC. *N Engl J Med* 2022; 386:1638-1645. DOI: 10.1056/NEJMra2200583.