



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**EVENTOS ADVERSOS NERVIOSOS Y MUSCULARES
POSTERIORES A LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS**

TESIS

**PARA OPTAR
EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
CARLOS ANTHONY HERNANDEZ GUEVARA
JOEL PAUCAR SULLON**

**ASESOR
HEBER ARBILDO VEGA**

**CHICLAYO - PERÚ
2023**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**EVENTOS ADVERSOS NERVIOSOS Y MUSCULARES
POSTERIORES A LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
CARLOS ANTHONY HERNANDEZ GUEVARA
JOEL PAUCAR SULLON**

**ASESOR
DR. HEBER ARBILDO VEGA**

CHICLAYO, PERÚ

2023

JURADOS

Dr. Heber Silva Díaz

Dr. Víctor Alberto Soto Cáceres

Dr. Herry LLoclla Gonzales

DEDICATORIA

A nuestras familias, especialmente a nuestras madres Sra. Ana Guevara Rodríguez y Sra. Teresa Sullon Santos, por el apoyo incondicional que nos han brindado durante nuestra formación como médicos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por habernos dado la vida, y la oportunidad de estudiar esta prodigiosa carrera como es Medicina Humana y por guiarnos a lograr nuestros objetivos, y proporcionarnos los conocimientos para finalizar con éxito esta meta.

A nuestras familias

Por ser nuestro sustento de todo lo que somos, por estar apoyándonos continuamente en todo momento, por compartir sus enseñanzas, sus valores, por su motivación persistente y por darnos el impulso para seguir adelante, y darnos su amor incondicional.

A nuestros docentes

Agradecemos a nuestros docentes de toda nuestra etapa universitaria, en especial a nuestro asesor Dr. Heber Arbildo Vega, por su gran apoyo y conocimientos brindados.

ÍNDICE

RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
I. MATERIAL Y MÉTODOS	4
II. RESULTADOS	9
III. DISCUSIÓN	17
IV. CONCLUSIONES	20
V. RECOMENDACIONES	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	39
ANEXOS	

RESUMEN

Durante la pandemia del COVID – 19 surgieron diferentes vacunas, cuya efectividad sobrepasa el 90%, con eventos adversos como el dolor en la zona de vacunación, fiebre, dolor de cabeza, cansancio, escalofríos. **Objetivo:** Determinar los eventos adversos nerviosos y musculares posteriores a la vacunación contra la COVID-19. **Materiales y métodos:** Esta investigación es una revisión sistemática explicativa, observacional, retrospectiva, transversal y con diseño no experimental. Usamos la estrategia de búsqueda PICO utilizando términos relacionados al tema. Para la selección de artículos, se consideró el criterio PRISMA extrayendo datos para el análisis estadístico. Se obtuvo 2492 artículos, quedándonos al final once estudios. **Resultados:** La cefalea fue el evento adverso nervioso más frecuente (3,4 %) y la mialgia fue el más frecuente de los eventos musculares (3,2 %). La vacuna basada en proteína recombinante mostró mayores eventos adversos nerviosos (47,9 %) y musculares (54,0 %). El factor de riesgo de padecer cefalea y mialgia estuvo constituido por la vacuna frente al placebo (RR = 2,15 IC:95 % = 1,64 – 2,81); (RR: 3,06 IC:95 % = 2,11 – 4,43) respectivamente, y el factor protector de padecer ambos eventos fue la primera inoculación con la vacuna frente a la segunda (RR = 0,72 IC:95 % = 0,63 – 0,82); (RR = 0,65 IC:95 % = 0,65 IC:95 % = 0,57 – 0,74) respectivamente. **Conclusiones:** Los eventos adversos nerviosos y musculares más frecuentes tras la vacunación contra la COVID-19 fueron la cefalea y la mialgia respectivamente.

Palabras clave: Vacunación, COVID-19, evento adverso, nervioso, muscular, revisión sistemática (Decs Bireme)

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, different vaccines emerged, whose effectiveness exceeds 90%, with adverse events such as pain in the vaccination area, fever, headache, fatigue, and chills. Objective: To determine the nervous and muscular adverse events after vaccination against COVID-19. Materials and methods: This research is an explanatory, observational, retrospective, cross-sectional systematic review with a non-experimental design. We use the PICO search strategy using terms related to the topic. For the selection of articles, the PRISMA declaration was considered, extracting data for statistical analysis. 2492 articles were obtained, leaving eleven studies at the end. Results: Headache was the most frequent nervous adverse event (3.4%) and myalgia was the most frequent muscular event (3.2%). The recombinant protein-based vaccine showed higher nervous (47.9%) and muscular (54.0%) adverse events. The risk factor for headache and myalgia was constituted by the vaccine versus placebo (RR = 2.15 CI: 95% = 1.64 - 2.81); (RR: 3.06 CI: 95% = 2.11 - 4.43) respectively, and the protective factor of suffering both events was the first inoculation with the vaccine against the second (RR = 0.72 CI: 95% = 0.63 – 0.82); (RR = 0.65 CI:95% = 0.65 CI:95% = 0.57 – 0.74) respectively. Conclusions: The most frequent nervous and muscular adverse events after vaccination against COVID-19 were headache and myalgia, respectively.

Keywords: Vaccination, COVID-19, adverse event, nervous, muscular, Systematic Review (MeSH).

NOMBRE DEL TRABAJO

tesis original.docx

RECUENTO DE PALABRAS

6862 Words

RECUENTO DE CARACTERES

39791 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

37 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

811.7KB

FECHA DE ENTREGA

Apr 17, 2023 5:15 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Apr 17, 2023 5:16 PM GMT-5

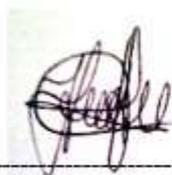
● **3% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 3% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 15 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente



Heber Isac Arbildo Vega

INTRODUCCIÓN

Los primeros casos de SARS-CoV-2 se identificaron en China a finales de 2019 y, desde entonces, la cantidad de contagios y complicaciones fueron incrementándose y migrando a diferentes continentes hasta que, en marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró la situación como una nueva pandemia (1). De acuerdo a datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hasta mediados de 2021, existía un acumulado de 176 480 226 casos confirmados de COVID-19 y 3 825 240 fallecimientos alrededor del mundo, en América del Sur constituyó la subregión más alarmante con un aproximado de 3 930 933 casos y 118 593 defunciones en el mismo periodo (2).

En nuestro país, hasta inicios del segundo trimestre del presente 2021, la cantidad de fallecidos por COVID-19 alcanzaba los 180 764 individuos, llegando a un estimado de 5 915 muertes por millón de habitantes, más que el doble de defunciones registradas en países como Colombia, Chile, Ecuador, Bolivia (3).

Ante lo expuesto uno de los principales objetivos de las naciones durante los primeros y más álgidos meses de la pandemia fue la creación y aplicación masiva de una vacuna contra la enfermedad, sobre todo en las poblaciones más vulnerables (4). Por ello, surgieron diferentes vacunas en el transcurso del 2020, si bien la efectividad de las vacunas, usualmente, sobrepasa el 90% como en los casos de *AstraZeneca* o *Moderna*, existen efectos como el dolor en la zona de vacunación, fiebre, dolor de cabeza, cansancio, escalofríos y diarrea; cuya probabilidad depende de la vacuna administrada (8). Por otro lado, de acuerdo a estudios realizados en Arabia Saudita, los efectos adversos indicados en ensayos clínicos posteriores a la aplicación de las vacunas *AstraZeneca* y *Pfizer* fueron la fatiga y el dolor en la zona de inyección en más del 60% de evaluados (9). De manera similar, según revisiones sistemáticas, existe efectos adversos como fiebre, cefalea, dolor musculoesquelético, náuseas, vómitos y picazón o enrojecimiento de la zona inyectada; con mayor probabilidad en la marca *Moderna* que *Pfizer* (10).

Ante lo mencionado en el párrafo anterior se planteó el siguiente problema de investigación: ¿Cuáles son los eventos adversos nerviosos y musculares

posteriores a los ensayos clínicos de vacunación contra la COVID-19 mediante una revisión sistemática realizada en el periodo agosto a octubre del año 2021?

La importancia de la presente revisión sistemática se halla en la necesidad de comprender los efectos no solo beneficiosos sino también adversos de las vacunas contra la COVID-19 investigadas desde el 2020 y que actualmente se encuentran en etapas de aplicación masiva para diferentes poblaciones del mundo. Por otro lado, los datos obtenidos por el estudio servirán para conocer los principales eventos adversos nerviosos y musculares determinados en los ensayos clínicos y contrastarlos con los obtenidos tras las inmunizaciones en la población para generar estrategias informativas que permitan a las personas saber qué posibles efectos secundarios pueden esperar tras la administración de la vacuna.

Los tipos de vacuna que se encuentran actualmente en procesos de inmunización masiva son (13,14):

Vacunas basadas en ADN: Dentro de las cuales se encuentra la vacuna *Inovio*.

Vacunas basadas en ARN: Dentro de las cuales se encuentran las vacunas de *Moderna* y *Pfizer*.

Vacunas de vectores virales no replicantes: Dentro de las cuales se encuentran las vacunas de *AstraZeneca* y *CanSino*.

Vacunas inactivadas: Dentro de las cuales se encuentran las vacunas de *Sinopharm* y *Sinovac*.

Chen et al. (2021) en su investigación “Nervous and Muscular Adverse Events after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials” plantearon el objetivo de calcular la tasa de eventos adversos nerviosos y musculares tras la vacunación contra COVID-19. Fue una revisión sistemática de 23 ensayos clínicos que consideró las bases de datos PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library y Chinese National Knowledge Infrastructure. Se halló que los efectos adversos nerviosos y musculares se presentaron en el 29.2% y 21.6% de vacunados y controles de ensayos clínicos en fase 1/2, respectivamente. Asimismo, dentro de aquellos, la cefalea y la mialgia fueron los eventos que estuvieron presentes en el 98.2% y 97.7% de casos; incluso, siguieron siendo los más

prevalentes en los ensayos de fase 3. Concluyeron que, tras la vacunación, los eventos adversos nerviosos y musculares más comunes fueron la cefalea y la mialgia.

Kaur et al. (2021) en su estudio “Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review” buscaron revisar y sintetizar de forma sistemática la evidencia sobre la seguridad de los ensayos clínicos publicados de la vacuna COVID-19. Fue una revisión sistemática de 11 ensayos aleatorios que consideró las bases de datos PubMed, Embase y Google Scholar a través de las pautas PRISMA. Se determinó que los eventos adversos locales fueron el dolor en la zona de inyección, hinchazón y enrojecimiento, y los sistémicos fueron la fiebre, fatiga, mialgia y dolor de cabeza. Concluyeron que las vacunas contra la COVID-19 pueden ser seguras sin eventos adversos graves (12).

Como objetivo general se planteó determinar los eventos adversos nerviosos y musculares posteriores a los ensayos clínicos de vacunación contra la COVID-19 mediante revisión sistemática y, como objetivos específicos se planteó determinar la prevalencia de eventos adversos nerviosos y musculares posteriores a los ensayos clínicos de vacunación contra la COVID-19 mediante revisión sistemática, describir las características generales de los participantes en los ensayos clínicos de las vacunas contra la COVID-19 mediante revisión sistemática e identificar las vacunas de ensayos clínicos contra la COVID-19 con mayor frecuencia de eventos adversos nerviosos y musculares mediante revisión sistemática.

I. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de investigación

El presente estudio es una revisión sistemática explicativa, observacional, retrospectiva, transversal y con diseño no experimental.

Diseño muestral

Población universal

Todos los artículos científicos que trataron sobre los eventos adversos nerviosos y/o musculares de las vacunas contra la COVID-19.

Población de estudio

La población estudiada estuvo conformada por 2492 todos los artículos científicos que traten sobre los eventos adversos nerviosos y/o musculares de las vacunas contra la COVID-19 que se encuentren en los buscadores Pubmed/Medline, Biblioteca Cochrane, Embase, ScienceDirect y SCOPUS en el periodo agosto a octubre del año 2021.

Tamaño de la población de estudio

El tamaño poblacional fue de 2492 siendo de carácter censal, es decir, toda la población fue considerada como muestra.

Criterios de selección

Los criterios de selección se dividieron según criterios de inclusión y exclusión. Como criterios de inclusión se establecieron aquellos estudios de ensayos clínicos, investigaciones que determinen los eventos adversos nerviosos y musculares de las vacunas contra la COVID-19, estudios en inglés y estudios sin tiempo de antigüedad establecido y como criterios de exclusión se determinaron revisiones

sistemáticas, reportes de caso, estudios in vitro y estudios que no se encuentren en revistas indexada.

Técnicas de recolección de datos

Técnicas

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel v. 2019 para recabar la información pertinente de los estudios clínicos de acuerdo a la estrategia PICO según el título de investigación:

Participantes: Personas mayores de edad que son parte de los ensayos.

Intervención: Vacuna contra la COVID-19

Comparación: Placebo o no aplicación de vacuna contra la COVID-19

Resultados: Eventos adversos nerviosos y/o musculares

Estudios: Ensayos clínicos.

Operadores Booleanos: "AND" y "OR".

Palabras clave: ((adverse event OR adverse effect) AND (nervous OR neurological OR muscular OR musculoskeletal)) AND ((vaccine OR vaccination OR immunization) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR coronavirus)).

Procesamiento y análisis de la información

Protocolo

Se elaboró un protocolo de revisión *a priori* de acuerdo a la metodología planteada y para mantener la transparencia correspondiente en el proceso de revisión.

.

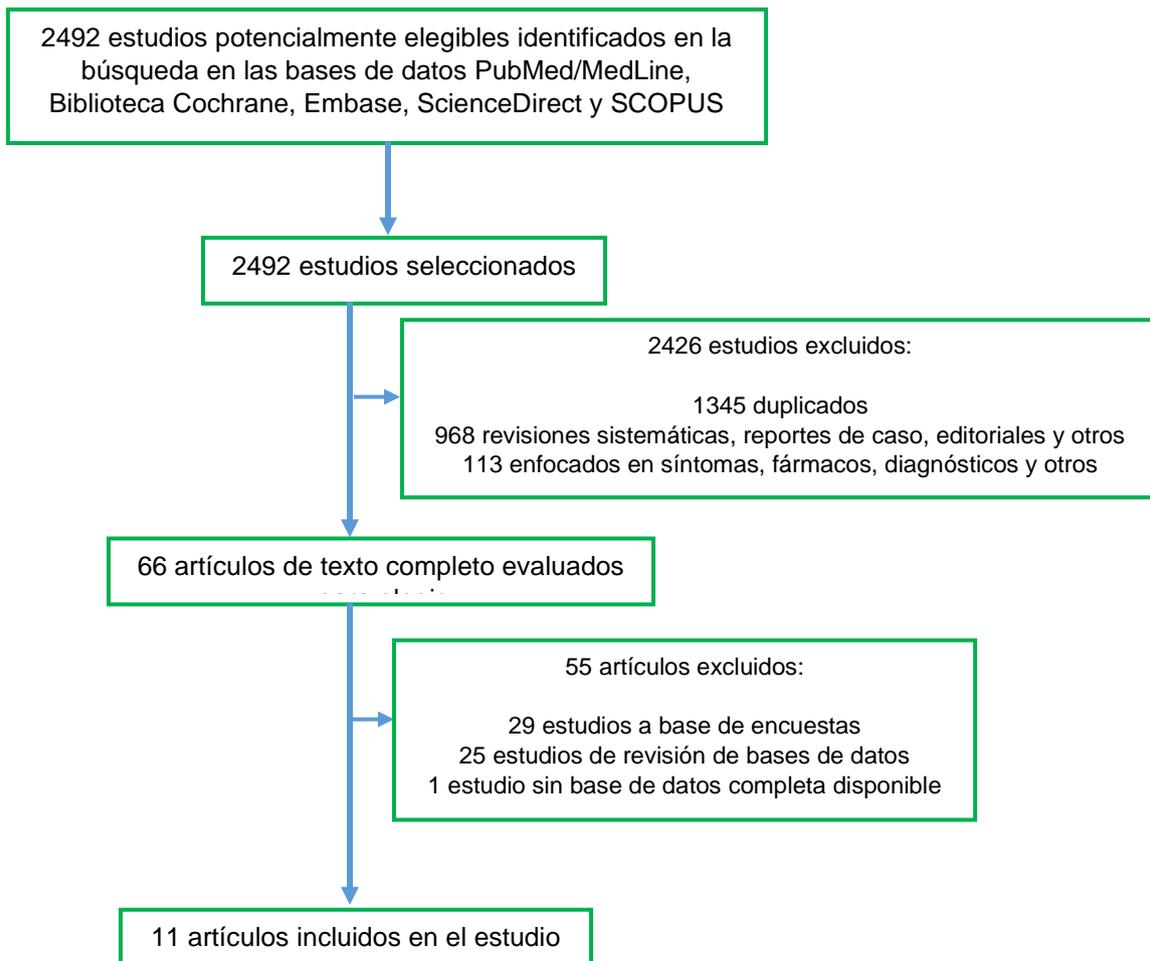
Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda electrónica considerando las bases de datos digitales Pubmed/Medline, Biblioteca Cochrane, Embase, ScienceDirect y SCOPUS utilizando una serie de términos de búsqueda combinados con los Operadores Booleanos 'AND' y 'OR'. Se utilizaron las siguientes palabras clave para la

búsqueda: ((adverse event OR adverse effect) AND (nervous OR neurological OR muscular OR musculoskeletal)) AND ((vaccine OR vaccination OR immunization) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR coronavirus)). Esta búsqueda fue realizada por los dos investigadores del presente estudio (Carlos Anthony Hernández Guevara y Joel Paucar Sullon en conjunto con el asesor, Dr. Heber Arbildo Vega). Además, se realizó una búsqueda manual en las revistas científicas más relevantes y en la literatura gris (OpenGray). También se buscaron las citas de referencia de los estudios elegibles. Una vez obtenida toda la información se recopilarán los estudios en el gestor de referencias bibliográficas Zotero para su posterior selección, además se guardó la información de la búsqueda en Bloc de Notas, documentos en PDF y tablas de Microsoft Excel v. 2019 con la finalidad de tener datos de respaldo.

Selección de estudios

Para la respectiva selección de estudios, aplicó el criterio PRISMA para búsqueda sistemática de literatura, donde los dos autores revisaron independientemente los títulos y resúmenes de los estudios potenciales y determinaron cuáles son los incluidos según los criterios de selección. Sí se presentó diferencia de opiniones en cuanto a incluir o excluir algunos artículos, se tomó la decisión por consenso entre autores. Cuando se determinó los estudios a ser incluidos se procedió a buscar el formato completo de cada uno para el análisis y extracción de datos posterior.



Extracción de datos

Los autores e investigadores realizaron la extracción de datos correspondientes a: edad, sexo, número de participantes, tipo de vacuna administrada, eventos adversos nerviosos y eventos adversos musculares. Al finalizar, se compararon los resultados obtenidos para la elaboración de la síntesis de evidencia científica sobre los eventos adversos nerviosos y musculares tras la vacunación contra la COVID-19.

Análisis de riesgo de sesgo

Se empleó la herramienta Newcastle-Ottawa para estudios de ensayos clínicos, la cual se puntúa por número de estrellas; por lo que un artículo es considerado de baja calidad cuando se ubica entre 1 a 3 estrellas, moderada entre 4 y 6 estrellas y alta entre 7 y 9 estrellas.

Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 26 para el cálculo de las frecuencias de eventos adversos por tipo de vacuna contra la COVID-19 para, posteriormente, elaborar la tabla de frecuencias correspondiente.

Para el caso de los metadatos, fueron ingresados en el software Review Manager (Rev Man 5.4) para contrastar los datos de los estudios incluidos, con un intervalo de confianza (IC) del 95 %. Para ello, se realizó un metanálisis, aplicando el método de Paule-Mandel y un modelo de efectos fijos. Los efectos de los metanálisis se informaron como riesgos relativos (RR) con sus respectivos IC del 95 %. Los IC de los efectos se ajustarán con el método de Mantel-Haenszel. Además, la heterogeneidad de los efectos entre los estudios se cuantificó con el estadístico I² (I²>60 % significa alta heterogeneidad).

Aspectos éticos

La presente revisión consideró a todos aquellos ensayos que hayan respetado la dignidad y confidencialidad de los participantes según la Declaración de Helsinki, salvaguardando su salud y respetando las normas éticas correspondientes. Además, el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres de acuerdo al oficio No. 1197 - 2022 - CIEI-FMH- USMP para su ejecución.

II. RESULTADOS

Tabla 1. Características generales y efectos adversos nerviosos y musculares post-vacunación contra la COVID-19 en Indonesia, China, Estados Unidos, Reino Unido, Brasil, Sudáfrica, Japón, Israel y Alemania mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre 2021

Autor, año	Tipo de vacuna										
	Virus inactivado		Vector de adenovirus		Proteína recombinante	Vector viral no replicante			mARN		
	Fadlyana 2021 (34)	Guo 2021 (35)	Wu 2021 (36)	Zhu 2020 (37)	Goepfert 2021 (38)	Voysey 2021 (39)	Asano 2021 (40)	Kaur 2021 (41)	Frenck 2021 (42)	Furer 2021 (43)	Geisen 2021 (44)
Total de individuos vacunados	n = 405	n = 840	n = 130	n = 108	n = 376	n = 12021	n = 192	n = 804	n = 537	n = 791	n = 68
Edad											
Media (Desviación estándar)	36 (11,5)	50 (11,7)	29,9 (3,5)	36,3 (0,9)	45,9 (13,3)	nr	55,3 (12,2)	38,4 (11,5)	nr	nr	44 (9,2)
Sexo											
Masculino (%)	229 (56,5)	389 (46,3)	65 (50,0)	55 (50,9)	179 (47,6)	5310 (44,2)	127 (66,1)	573 (71,3)	255 (47,5)	238 (30,1)	nr
Femenino (%)	176 (43,5)	451 (53,7)	65 (50,0)	53 (49,1)	197 (52,4)	6711 (55,8)	65 (33,9)	231 (28,7)	282 (52,5)	553 (69,9)	nr
Eventos adversos nerviosos											
Cefalea (%)	nr	3 (0,4)	23 (17,7)	42 (38,9)	180 (47,9)	1 (0,0)	48 (25,0)	50 (6,2)	61 (11,4)	103 (13,0)	23 (33,8)
Espasmo facial (%)	nr	nr	nr	nr	nr	1 (0,0)	nr	nr	nr	1 (0,1)	nr
Accidente cerebrovascular isquémico (%)	nr	nr	nr	nr	nr	1 (0,0)	nr	nr	nr	nr	nr
Esclerosis múltiple (%)	nr	nr	nr	nr	nr	1 (0,0)	nr	nr	nr	nr	nr
Mielitis transversa (%)	nr	nr	nr	nr	nr	1 (0,0)	nr	nr	nr	nr	nr
Presíncope (%)	nr	nr	nr	nr	nr	1 (0,0)	nr	nr	nr	nr	nr
Síndrome serotoninérgico (%)	nr	nr	nr	nr	nr	1 (0,0)	nr	nr	nr	nr	nr
Somnolencia (%)	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	5 (0,6)	nr	nr	nr
Eventos adversos musculares											
Mialgia (Dolor muscular) (%)	117 (28,9)	nr	21 (16,2)	18 (16,7)	203 (54,0)	1 (0,0)	68 (35,4)	16 (2,0)	41 (7,6)	84 (10,6)	23 (33,8)
Artralgia (%)	nr	nr	5 (3,8)	nr	nr	nr	nr	8 (1,0)	nr	55 (7,0)	10 (14,7)
Debilidad muscular (%)	nr	nr	nr	1 (0,9)	nr	nr	nr	17 (2,1)	nr	31 (3,9)	nr

nr: No Reportado

En la tabla 1 se observa que entre los eventos adversos nerviosos provocados por los distintos tipos de vacuna son la cefalea, espasmo facial, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple, mielitis transversa, presíncope, síndrome serotoninérgico y somnolencia, siendo el más frecuente la cefalea (3,37 %). Por otro lado, como eventos adversos musculares se encontró a la mialgia (dolor muscular), artralgia, debilidad muscular, siendo el más frecuente la mialgia (dolor muscular) (3,53 %). Asimismo, el promedio de edad de todos los individuos fue de 41,87 años y hubo individuos del sexo masculino con una frecuencia 45,79 % y del sexo femenino con una frecuencia de 54,21 %. En el caso del tipo de vacunas, la basada en proteína recombinante del virus mostró mayor prevalencia de eventos adversos nerviosos (47,9 %) y de eventos adversos musculares (54,0 %).

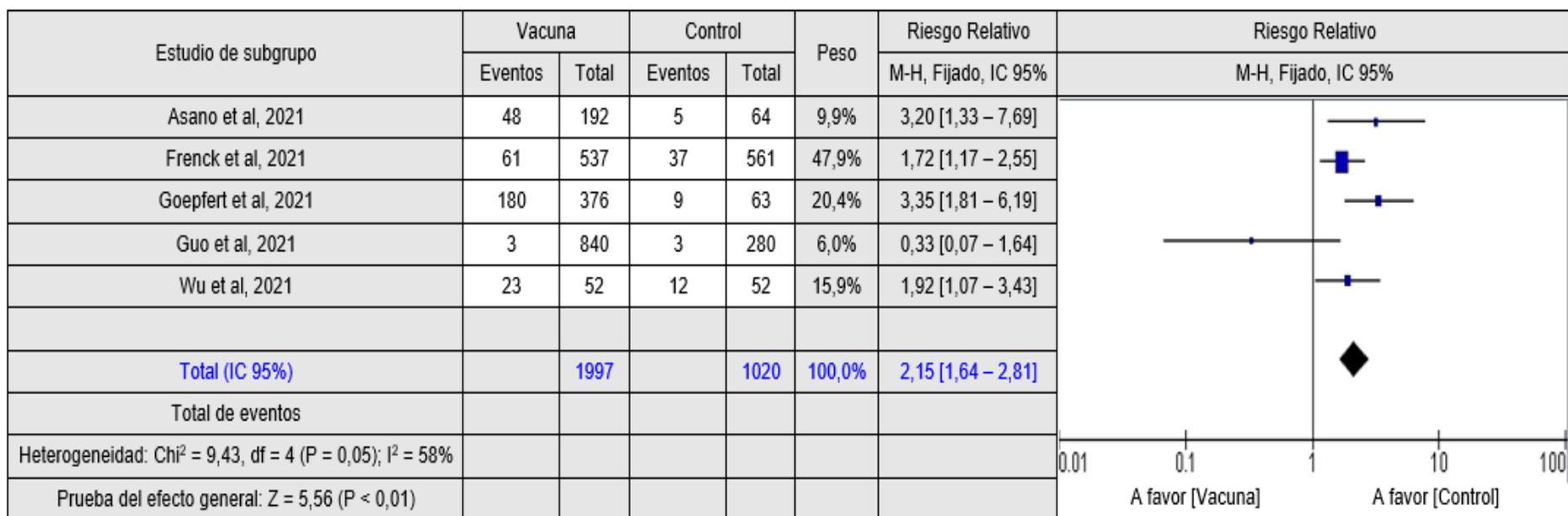


Figura 1. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de cefalea en los grupos de individuos administrados con vacuna y control en Japón, Estados Unidos y China mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre del 2021

En la figura 1 se observa que la incidencia de cefalea en el grupo vacuna fue de 15,77 % y en el grupo control fue de 6,37 %. Además, se pudo demostrar que el grupo vacuna tiene 2,15 veces probabilidad de riesgo de presentar cefalea que el grupo control, existiendo una asociación positiva y significativa ($\text{RR} = 2,15$; $\text{IC } 95 \% = 1,64 - 2,81$; $p < 0,01$).

Estudio de Subgrupo	Vacuna		Control		Peso	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-H, Fijado, IC 95%	M-H, FIJADO, IC %
Fadlyana et al,2021	85	397	13	133	48,8%	2,19[1,26-3,80]	
Goepfert et al, 2021	203	376	9	63	38,60%	3,78[2,05-6,97]	
Wu et al, 2021	21	52	5	52	12,5%	4,20[1,71-10,29]	
Asano et al, 2021	68	192	5	64	10,5%	5,20[1,11-10,01]	
Frenck et al, 2021	68	537	9	561	42,2%	3,06[2,11-4,43]	
Total (IC 95%)		1554		873	100,0%	3,06[2,11-4,43]	
Total de eventos	445		41				
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 2,36, \text{df} = 2 (\text{P} = 0,31); \text{I}^2 = 15\%$							
Prueba del efecto general: $Z = 5,89 (\text{P} < 0,01)$							

Figura 2. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de mialgia (dolor muscular) en los grupos de individuos administrados con vacuna y control en Indonesia, Estados Unidos y China mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre del 2021

En la figura 2 se observa que la incidencia de mialgia (dolor muscular) en el grupo vacuna fue de 28.64 % y en el grupo control fue de 4.7 %. Además, se pudo demostrar que el grupo vacuna tiene 3,06 veces probabilidades de riesgo de presentar mialgia que el grupo control, existiendo una asociación positiva y significativa (RR = 3,06; IC 95 % = 2,11 – 4,43; $p < 0,01$).

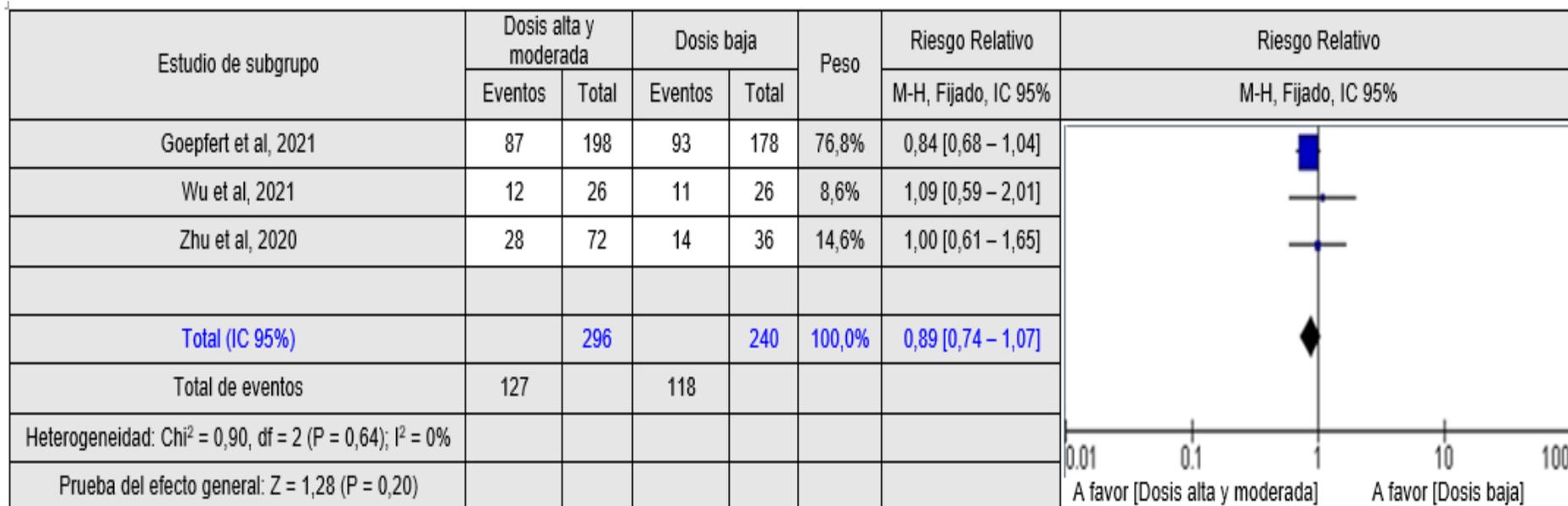


Figura 3. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de cefalea en los grupos de individuos administrados con dosis alta/moderada y dosis baja de vacuna en Estados Unidos y China mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre del 2021

En la figura 3 se observa que la incidencia de cefalea en el grupo que se administró dosis alta y moderada de la vacuna contra la COVID-19 fue de 42,91 % y en el grupo que se administró dosis baja de la mencionada vacuna fue de 49,17 %. Además, se pudo demostrar que el grupo de vacunación con dosis alta y moderada tiene 0,89 veces probabilidades de riesgo de presentar cefalea que el grupo de dosis baja, no existiendo asociación significativa ($\text{RR} = 0,89$; $\text{IC } 95\% = 0,74 - 1,07$; $p = 0,20$).

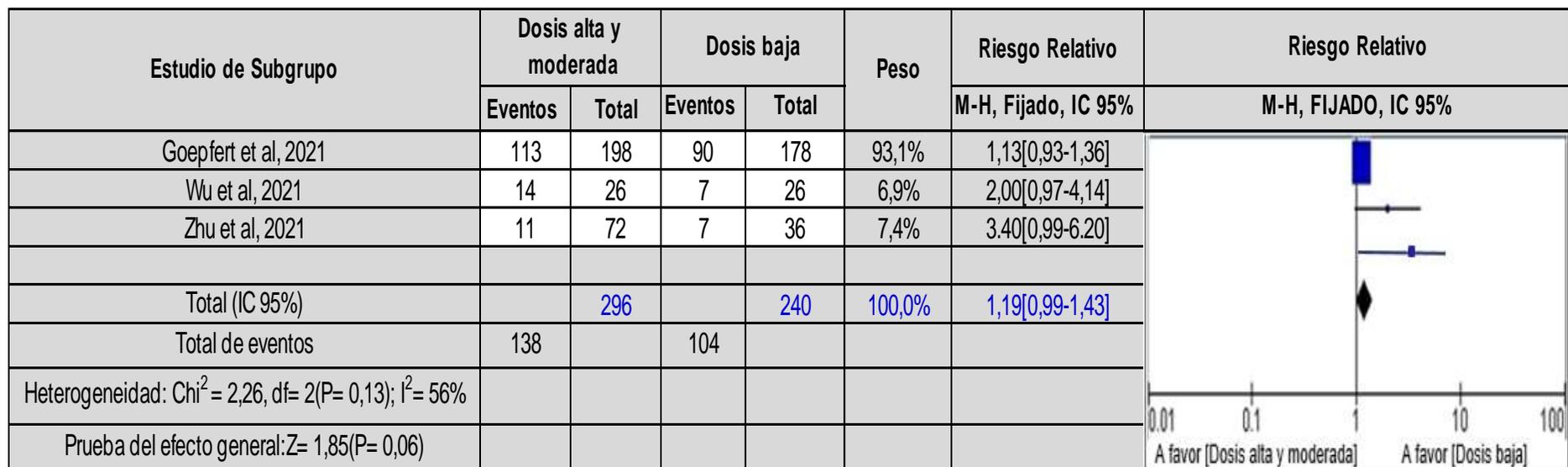


Figura 4. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de mialgia (dolor muscular) en los grupos de individuos administrados con dosis alta/moderada y dosis baja de vacuna en Estados Unidos y China mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre del 2021

En la figura 4 se observa que la incidencia de mialgia (dolor muscular) en el grupo que se administró dosis alta y moderada de la vacuna contra la COVID-19 fue de 46,62 % y en el grupo que se administró dosis baja de la mencionada vacuna fue de 43,33 %. Además, se pudo demostrar que el grupo de vacunación con dosis alta y moderada tiene 1,19 veces probabilidades de riesgo de presentar mialgia (dolor muscular) que el grupo de dosis baja, no existiendo asociación significativa (RR = 1,19; IC 95 % = 0,99 – 1,43; p = 0,06).

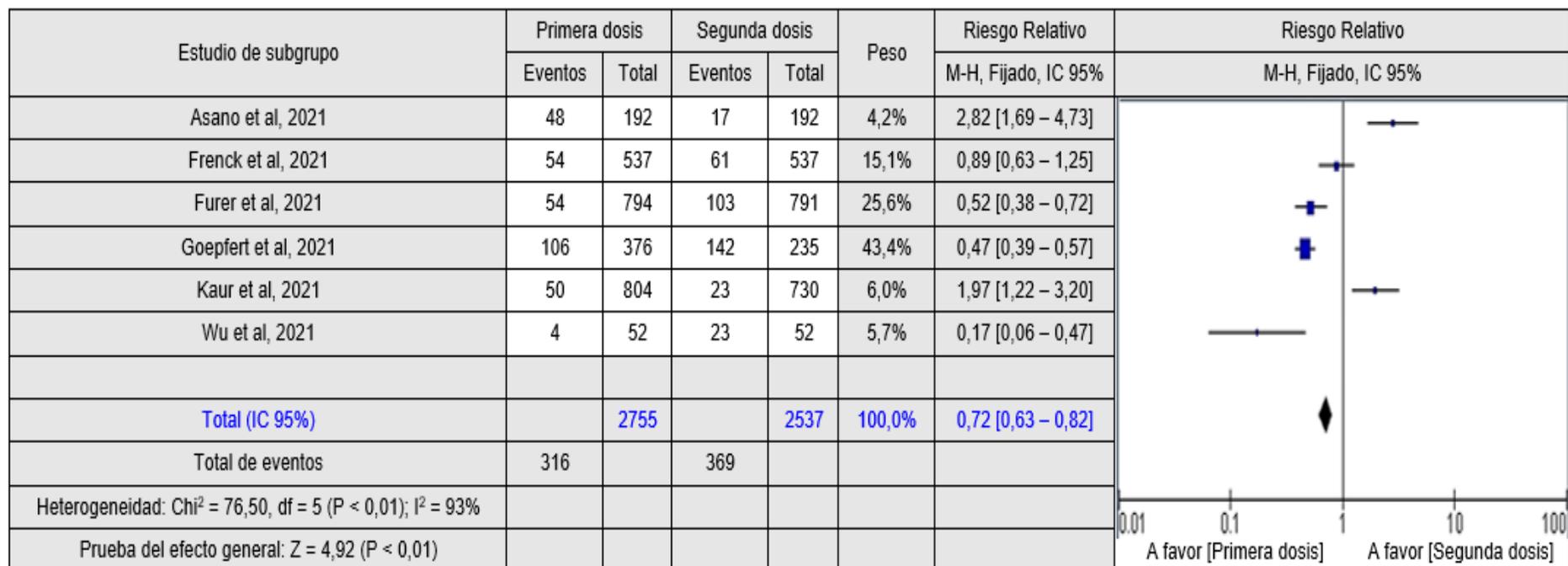


Figura 5. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de cefalea en los grupos de individuos administrados con primera dosis y segunda dosis de vacuna en Japón, Estados Unidos e Israel mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre del 2021

En la figura 5 se observa que la incidencia de cefalea en el grupo que se administró la primera dosis de la vacuna contra la COVID-19 fue de 11,47 % y en el grupo que se administró la segunda dosis de la mencionada vacuna fue de 14,54 %. Además, se pudo demostrar que el grupo de primera vacunación tiene 0,72 veces probabilidades de riesgo de presentar cefalea que el grupo de segunda vacunación, existiendo asociación negativa o efecto protector, y significativa (RR = 0,72; IC 95 % = 0,63 – 0,82; $p < 0,01$).



Figura 6. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de mialgia (dolor muscular) en los grupos de individuos administrados con primera dosis y segunda dosis de vacuna en Indonesia, Israel, Estados Unidos y China mediante revisión sistemática en el periodo agosto – octubre del 2021

En la figura 6 se observa que la incidencia de mialgia (dolor muscular) en el grupo que se administró la primera dosis de la vacuna contra la COVID-19 fue de 11,93 % y en el grupo que se administró la segunda dosis de la mencionada vacuna fue de 15,95 %. Además, se pudo demostrar que el grupo de primera vacunación tiene 0,65 veces probabilidades de riesgo de presentar mialgia (dolor muscular) que el grupo de segunda vacunación, existiendo asociación negativa o efecto protector, y significativa (RR = 0,65; IC 95 % = 0,57 – 0,74; p < 0,01).

III. DISCUSIÓN

La vacunación contra la COVID-19, trae beneficios como la inmunidad a corto plazo contra el SARS-CoV-2, logrando de esta manera detener el flujo de contagios en masa por dicha enfermedad. Sin embargo, las vacunas contra la nueva enfermedad han traído consigo eventos adversos de distinto tipo, siendo algunos de los más frecuentes, los eventos adversos nerviosos y musculares.

En la presente revisión se encontró como eventos adversos más frecuentes a la cefalea, el espasmo facial, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple, mielitis transversa, presíncope, síndrome serotoninérgico y la somnolencia; esto es muy distinto a lo reportado por Chen J. et al. (2021), en cuya revisión reportaron más eventos nerviosos distintos al de este estudio; de otro modo, dichos hallazgos son similares a Meo S. et al. (2021) quienes reportaron cefalea, síncope y espasmo facial como eventos frecuentes. En el primer caso, las diferencias entre ambos estudios se pudieron haber presentado por el mayor número de estudios filtrados en el estudio de Chen J. et al (2021), teniendo en cuenta que dichos autores tomaron como términos de búsqueda: “COVID-19”; “vaccine”; “clinical trials”, abarcando muchos más artículos, y, por ende, mayor número de pacientes y eventos adversos para reportar. Para el segundo caso, la similitud pudo haberse ocasionado debido a la cantidad de artículos revisados, donde el autor citado, solo revisó doce estudios, precisamente, de las vacunas Pfizer y Moderna. Esto nos explica que, se debe realizar una correcta elección de los términos de búsqueda, con el objetivo de filtrar una cantidad regular de artículos y poder obtener resultados más óptimos.

Asimismo, los eventos adversos musculares reportados fueron la mialgia (dolor muscular), artralgia, debilidad muscular, siendo esto, en cierto modo, distinto a lo encontrado por Chen J. et al. (2021) (11), ya que dicho autor reportó solo espasmos musculares; de otro modo, dichos hallazgos son similares a Meo S. et al. (2021) (10) quienes reportaron como eventos frecuentes a la mialgia (dolor muscular), artralgia, y dolor de articulaciones. En general, los eventos musculares se presentan con mayor frecuencia comparado con los eventos nerviosos (45), teniendo en cuenta, además, que en el estudio de Chen J. et al. (2021) (11), a excepción de un artículo, ninguno reportó

estos eventos adversos. Para el segundo caso, la similitud pudo haberse ocasionado debido a la cantidad de artículos revisados, donde el autor citado, solo revisó doce estudios, precisamente, de los tipos de vacunas de mRNA, en donde se reportaron mialgia (dolor muscular) y artralgia.

Por otro lado, en el presente estudio se encontró que la cefalea fue el evento adverso nervioso más frecuente, dato muy similar a las revisiones de Chen J. et al. (2021) (11), Meo S. et al. (2021) (10) y Wu. Q et al. (2021) (13), lo que nos sugiere que la vacunación contra la COVID-19, en la mayoría de casos, trae consigo este síntoma, sin importar el tipo de vacuna que se administre. Los mecanismos fisiopatológicos por lo cual se produce cefalea después de dicha vacunación no han quedado claros, aunque, se sugiere que, puede ser por la acción de la proteína de pico, sintetizada intracelularmente utilizando el ARNm suministrado por la vacuna, sea ella misma responsable del dolor de cabeza o si se debe a la respuesta inmune resultante desencadenada por esa proteína. La formación intracelular de la proteína pico y la respuesta inmune desencadenada por ella podrían estar directamente relacionadas con el desarrollo del fenotipo de cefalea descrito, incluidos los síntomas acompañantes de cansancio, agotamiento, dolores musculares, mareos, falta de concentración, escalofríos y fiebre (46,47).

Para el caso de la mialgia (dolor muscular), que fue el evento adverso muscular más común en el presente estudio, lo cual es similar a lo expuesto por Chen J. et al. (2021) (11), lo que nos sugiere que la vacunación contra el nuevo coronavirus, trae consigo más probabilidades a los individuos que se administren la sustancia en mención, de padecer de mialgia. Los posibles factores fisiopatológicos de este suceso pueden ser la activación de citocinas proinflamatorias como por ejemplo el factor de necrosis tumoral- α , interleucina – 6 (IL-6), interleucina – 12 (IL-12), entre otros, inducida por el vector de adenovirus (un tipo de vacuna) probablemente estaría involucrada en el mencionado síntoma, además, se debe considerar la edad avanzada o algún otro factor predisponente de padecer mialgia por acción de la vacuna contra la COVID-19 (48), inclusive se debe considerar que los demás tipos de vacuna pueden ocasionar mialgia por el mismo mecanismo de las citocinas estimulantes de inflamación.

El tipo de vacuna que ocasionó el mayor número de eventos adversos nerviosos y musculares fue la de proteína recombinante del virus, y como se ha descrito

anteriormente, las vacunas de este tipo, que además también son basadas en vectores virales o partes del virus que funcionan como vector, realizan actividades que están asociadas a la formación de citocinas involucradas en la inflamación de distintas partes del cuerpo, lo que, en la mayoría de casos, a diferencia de otros tipos de vacuna, este tipo conlleva a padecer una mayor sintomatología (47). La segunda vacuna que ocasionó el mayor número de eventos adversos nerviosos y musculares fue la de tipo ARNm.

Lo mencionado anteriormente no coincide por lo investigado por Chen J. (2021) (11) en donde, mediante su revisión sistemática, el tipo de vacuna que mostró mayor frecuencia de eventos adversos fue la de virus inactivado. En este caso, se consideran algunos factores, como el de menor estudios analizados en la presente revisión y, además, la menoría de individuos analizados, por lo que, la cantidad eventos que se pudieron presentar se vio limitada. Asimismo, se ha demostrado que dependiendo de la procedencia de los participantes de vacunas candidatas contra la COVID-19, los efectos adversos en general pueden mostrarse en igual frecuencia para cualquier tipo de vacuna, ya sean eventos nerviosos y musculares como de otros tipos (12).

En relación al metaanálisis, los resultados son similares con Chen J. (2021) (11) donde se observó que la vacuna fue un factor de riesgo de padecer cefalea y mialgia (dolor muscular) frente al placebo; asimismo para las primeras y segundas dosis, donde las primeras mostraron ser factores de protección de padecer cefalea y mialgia (dolor muscular) frente a la segunda dosis; además coinciden en la no significancia cuando se evaluó dosis altas y bajas de vacuna. Cabe destacar que el estudio de Chen J. (2021), si logró realizar evaluaciones tomando otros factores como grupo etario y vacunas con licencia y tradicional. Se aclara también que, en la bibliografía, no se encontró otra revisión sistemática donde se enfoquen en los eventos nerviosos y musculares de la vacuna contra la COVID-19.

Como en la mayoría de revisiones sistemáticas y metaanálisis, existe probabilidades sesgo de publicación, destacando, la falta de información y de cifras de los estudios revisados, habiendo influido en los resultados obtenidos. No obstante, se logró calcular y evaluar una tasa de frecuencias de eventos adversos nerviosos y musculares, además de analizar los riesgos de padecer los eventos más comunes, proporcionando evidencia

nueva y recomendaciones para posteriores estudios, considerando que aún se está optimizando la fabricación de vacunas contra la COVID-19.

IV. CONCLUSIONES

Los eventos adversos nerviosos encontrados tras la vacunación contra la COVID-19 fueron la cefalea, espasmo facial, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple, mielitis transversa, presíncope, síndrome serotoninérgico y la somnolencia y, los eventos adversos musculares encontrados fueron la mialgia (dolor muscular), artralgia, debilidad muscular.

En cuanto a la prevalencia de eventos adversos posteriores a la vacunación contra la COVID-19, la cefalea fue el evento adverso nervioso más prevalente y la mialgia (dolor muscular) fue el evento adverso muscular más prevalente.

La edad media de los individuos que participaron en la vacunación contra la COVID-19 fue de 41,87 años y la mayoría de los individuos del estudio fueron del sexo femenino.

El tipo de vacuna basada en proteína recombinante de virus fue la que presentó una mayor prevalencia de eventos adversos nerviosos y musculares.

V. RECOMENDACIONES

Considerar otros términos de búsqueda relacionados a los eventos adversos que provoca la vacuna contra la COVID-19.

Realizar estudios de revisión y metaanálisis de eventos adversos de la vacuna contra la COVID-19 por regiones en el mundo.

Realizar estudios de revisión y metaanálisis de eventos adversos de la vacuna contra la COVID-19 en pacientes con comorbilidades y/o enfermedades crónicas.

Realizar estudios de revisión y metaanálisis de eventos adversos de la vacuna contra la COVID-19 en individuos menores de 18 años.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Accinelli RA, Zhang-Xu CM, Ju-Wang J Der, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020;37(2):302-11. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/RPMESP.2020.372.5411>
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Washington D.C., Estados Unidos; 2021. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55322/EpiUpdate2Dec2021_spa.pdf
3. Consejo Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación (CONCYTEC). Informe sobre las causas del elevado número de muertes por la pandemia del COVID-19 en el Perú [Internet]. Lima, Perú; 2021. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2026126/Informe sobre las causas del elevado número de muertes por la pandemia del COVID-19 en el Perú.pdf.pdf>
4. Soldevilla P, Cardona P-J, Caylà JA, Hernández A, Palma D, Rius C. Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021. Enfermedades Emergentes [Internet]. 2021;20(1):7-19. Disponible en: http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a768/Revision_Dr-Soldevilla.pdf
5. ElBagoury M, Tolba MM, Nasser HA, Jabbar A, Elagouz AM, Aktham Y, et al. The find of COVID-19 vaccine: Challenges and opportunities. J Infect Public Health [Internet]. 2021;14(1):389-416. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.025>
6. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CenadIM). Vacunas contra el SARS-CoV-2 [Internet]. Lima, Perú; 2021. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1645872/Directiva Sanitaria N°129-MINSA/2021/DGIESP.pdf%0Ahttp://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572020000300424

7. Casas I, Mena G. La vacunación de la COVID-19 The COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021;156(1):500-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.001>
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Efectos secundarios de las vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 23 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines>
9. Alhazmi A, Alamer E, Daws D, Hakami M, Darraj M, Abdelwahab S, et al. Evaluation of side effects associated with global COVID-19 vaccines in Saudi Arabia. *Vaccines* [Internet]. 2021;9(1):1915-22. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060674>
10. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer / BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;25(3):1663-9. Disponible en: https://doi.org/10.26355/eurev_202102_24877
11. Chen J, Cai Y, Chen Y, Williams AP, Gao Y, Zeng J. Nervous and Muscular Adverse Events after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Vaccines* [Internet]. 2021;9(1):1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines9080939>
12. Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Mitra P, et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2021;36(4):427-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00968-z>
13. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, Bai X, Dong K, Zhuang T, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med* [Internet]. 2021;19(1):1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02059-5>

14. Kaur RJ, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D, et al. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021;14(1):3909-27. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S324349>
15. Yuan P, Ai P, Liu Y, Ai Z, Wang Y, Cao W, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* [Internet]. 2020;11(1):1-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20224998>
16. Veloza-Romero A, Díaz-Corredor D, Rodríguez-Guevara C, Cortes-Muñoz A, Estrada-Orozco K, Ospina-Lizarazo N. Eficacia Y Seguridad De Las Vacunas En Desarrollo Contra La COVID-19 [Internet]. Bogotá, Colombia; 2020. Disponible en: [https://www.iets.org.co/Archivos/8.RSrapidaEficacia_y_seguridad_de_VacunasCOVID-19\(VA\).pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/8.RSrapidaEficacia_y_seguridad_de_VacunasCOVID-19(VA).pdf)
17. Córdova-Aguilar A, Rossani G. COVID-19: Revisión de la literatura y su impacto en la realidad sanitaria peruana. *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2020;20(3):471-7. Disponible en: <https://doi.org/10.25176/rfmh.v20i3.2984>
18. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: Una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. *Neumol y Cir Torax* [Internet]. 2020;79(3):185-96. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/96655>
19. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Heal* [Internet]. 2020;8(1):1-20. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>
20. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* [Internet]. 2021;23(14):1-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>

21. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* [Internet]. 2021;21(2):167-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>
22. Palacios M, Santos E, Velázquez MA, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2021;221(1):55-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
23. Ita K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development Kevin. *Arch Med Res* [Internet]. 2021;52(1):15-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.010>
24. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2021;50(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107278>
25. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11(1):1-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>
26. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;22(2):1-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108634>
27. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):26-35. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
28. Cortés N. Reacciones adversas a vacunas antiinfecciosas. *Protoc diagnósticos y Ter en Pediatría* [Internet]. 2019;2(1):329-39. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/23_ra_vacunas_antiinfecciosas.pdf

29. Fernández LM. Efectos secundarios y contraindicaciones de las vacunas. *Form Act Pediatr Aten Prim* [Internet]. 2012;5(3):135-43. Disponible en: https://fapap.es/files/639-838-RUTA/04_FAPAP_03_2012.pdf

30. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Reacciones adversas a las vacunas [Internet]. 2022 [citado 29 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/reacciones-adversas-de-las-vacunas>

31. Rabi FA, Al Zoubi MS, Al-Nasser AD, Kasasbeh GA, Salameh DM. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* [Internet]. 2020;9(3):1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>

32. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

33. Fraser Health. What is immunization? [Internet]. 2021 [citado 18 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.fraserhealth.ca/health-topics-a-to-z/immunizations/immunization-basics/what-is-immunization#.ZCUScXZByM_

34. Fadlyana E, Rusmil K, Tarigan R, Rahmadi AR, Prodjosoeowojo S, Sofiatin Y, et al. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(1):6520-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.052>

35. Guo W, Duan K, Zhang Y, Yuan Z, Zhang YB, Wang Z, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;38(1):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101010>

36. Wu S, Huang J, Zhang Z, Wu J, Zhang J, Hu H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):1-11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00396-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00396-0)

37. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(1):1845-54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

38. Goepfert PA, Fu B, Chabanon AL, Bonaparte MI, Davis MG, Essink BJ, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase 1–2, dose-ranging study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(9):1257-70. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00147-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00147-X)

39. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* [Internet]. 2021;397(1):99-111. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

40. Asano M, Okada H, Itoh Y, Hirata H, Ishikawa K, Yoshida E, et al. Immunogenicity and safety of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) against SARS-CoV-2 in Japan: A double-blind, randomized controlled phase 1/2 trial. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;12(1):1-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.030>

41. Kaur U, Ojha B, Pathak BK, Singh A, Giri KR, Singh A, et al. A prospective observational safety study on ChAdOx1 nCoV-19 corona virus vaccine (recombinant) use in healthcare workers- first results from India. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;38(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101038>

42. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(3):239-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107456>
43. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: A multicentre study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021;80(1):1330-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>
44. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021;80(1):1306-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272>
45. Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas (UNC). OPS: Información regional y global consolidada sobre ESAVI contra la COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/ops-informacion-regional-y-global-consolidada-sobre-esavi-contra-la-covid-19-20/>
46. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, Abdel-Hamid HM, Khallaf A, Rizk HI, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia* [Internet]. 2020;40(13):1422-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102420965140>
47. Steiner S, Sotzny F, Bauer S, Na IK, Schmueck-Henneresse M, Corman VM, et al. HCoV- and SARS-CoV-2 Cross-Reactive T Cells in COVID Patients. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11(1):1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.607918>

48. Atasheva S, Yao J, Shayakhmetov D. Innate immunity to adenovirus: lessons from mice. *FEBS Lett* [Internet]. 2019;593(24):3461-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13696>

ANEXOS

Anexo 1: Requerimientos para la extracción de datos

Información general	Investigador encargado de extracción
	Fecha de extracción de datos
	Título del estudio
	Fecha de publicación
	País de origen
Características del estudio	Objetivo del estudio
	Diseño del estudio
Características de los participantes	Edad y sexo de los participantes
	Número de participantes
Resultados	Tipo(s) de vacuna(s) estudiada(s)
	Eventos adversos nerviosos
	Eventos adversos musculares
Conclusiones	Frecuencia de eventos adversos nerviosos y musculares