

A

Análisis de causalidad de un caso individual de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o Inmunización (ESAVI)

El análisis de causalidad es definido como la revisión sistemática de la información de un caso de un ESAVI, el cual tiene como objetivo determinar la probabilidad y plausibilidad de una asociación causal entre un evento adverso y la(s) vacuna(s) administrada(s) [1].

Este análisis se concluye asignando la categoría de causalidad más adecuada para el evento en cuestión:

- **Consistente:** es razonable considerar que el evento está relacionado con la inmunización y se han descartado causas alternativas que pudieran haber causado el evento.
- **Inconsistente:** resulta más razonable y plausible considerar que el evento puede ser causado por otros factores tales como la enfermedad de base, una enfermedad concomitante, otros medicamentos administrados, alergias alimentarias, entre otros antecedentes médicos que pueda tener el paciente.
- **Indeterminado:** existe una relación temporal entre el evento y la inmunización, pero no hay suficiente evidencia que logre probar o descartar la asociación con la vacuna (se utiliza en caso de eventos no descritos con nuevas vacunas), o bien existen factores tanto a favor como en contra de la asociación con la vacuna.
- **Inclasificable:** No es una clasificación como tal, sino un “estado” de la notificación y se utiliza para indicar que faltan antecedentes para evaluar el caso.

Usualmente no es posible establecer una relación causal definitiva entre un ESAVI en particular y una vacuna específica sobre la base de un único reporte de ESAVI. Sin embargo, es importante tratar de evaluar esta relación para poder identificar una posible nueva reacción relacionada a la vacuna, así como determinar si el evento es prevenible o solucionable, como, por ejemplo, un defecto de calidad relacionado al producto o un error de la inmunización.

Identificar un ESAVI coincidente que es falsamente atribuido a una vacuna es vital, ya que de otra forma la coincidencia puede resultar en generar información falsa en cuanto al perfil de seguridad de la vacuna y por consiguiente resultar en pérdida de confianza por parte de la comunidad respecto a la vacuna, con el consecuente retorno de la enfermedad infecciosa que es prevenida por la vacuna.

Autoridad reguladora nacional de Medicamentos

Es el organismo del estado que asume la función de fiscalizar y regular los medicamentos con sumo detalle, de tal forma de asegurar la eficacia, calidad e inocuidad de los productos. En Chile este organismo es el Instituto de Salud Pública (ISP) [2].

B

Balance Beneficio/Riesgo

Relación entre los beneficios y los riesgos que presenta la administración de un medicamento o vacuna. Específicamente, para las vacunas, se realiza un juicio sobre los efectos favorables de la vacuna en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad, considerando los beneficios de la vacunación (protección individual y colectiva mediante la generación de inmunidad contra enfermedades inmunoprevenibles potencialmente mortales) y los riesgos de la vacunación (posibles efectos adversos no serios y serios). En un balance Beneficio/Riesgo favorable, los beneficios deben superar a los riesgos [3].

Brighton Collaboration

Es una red de colaboración internacional voluntaria de expertos científicos, creada en el año 2000, que facilita el desarrollo, la evaluación y la difusión de información de alta calidad sobre la seguridad de las vacunas utilizadas en seres humanos. Entre sus objetivos destaca el desarrollo de definiciones de casos para ESAVI específicos [4].

C

Caso Válido

Es el reporte que cuenta con la información mínima necesaria para ser evaluado [5]. La información mínima requerida para un caso es la siguiente:

- Paciente individualizable (iniciales, sexo y edad, grupo etario o fecha de nacimiento).
- Identificación de la vacuna sospechosa.
- Fecha de inoculación de la vacuna sospechosa.
- Descripción de la sospecha de ESAVI.
- Fecha de inicio de ESAVI (temporalidad).
- Identificación del notificador.

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)

Es el área encargada de la vigilancia y monitorización de los eventos adversos, tanto de medicamentos como de vacunas. Sus integrantes tienen la experiencia clínica y científica para recopilar, cotejar, analizar y brindar asesoramiento sobre la información relacionada con la seguridad de los medicamentos y vacunas. En Chile, el CNFV se encuentra inmerso, en el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública, específicamente en el Subdepartamento de Farmacovigilancia [6,7].

CIOMS

Siglas en inglés de Council for International Organizations of Medical Sciences. Es una organización no gubernamental sin fines de lucro establecida en 1949 por la OMS y la UNESCO. Actualmente incluye distintas organizaciones internacionales, nacionales y organizaciones asociadas, que representan muchas de las disciplinas biomédicas, academias nacionales de ciencias y consejos de investigación médica [7].

La misión de esta organización es promover la salud pública a través de la orientación sobre la investigación en salud, incluida la ética, el desarrollo de productos médicos y la seguridad [8].

Clúster o conglomerado de casos

Un clúster es la aparición de dos o más casos de una misma reacción adversa que se presentan posterior a la inmunización, asociados en el tiempo, en un mismo ámbito geográfico, con la misma vacuna o con el mismo lote. Si bien las notificaciones de estos eventos pueden ser realizadas en diferentes lugares geográficos, los casos son agrupados y analizados como un conjunto, dado que comparten un patrón específico [9].

Comité de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas

Instancia en la que se reúne un grupo de expertos, con formación clínica y en farmacovigilancia, con el fin de realizar el análisis de causalidad de los ESAVI que lo requieren. Por regla general, el Comité realiza el análisis de los casos serios notificados a nivel nacional, determinando la causalidad entre ellos y la vacuna [10].

Comunicación de Riesgo

Proceso de intercambio de información, recomendaciones y opiniones entre autoridades, profesionales de la salud, interesados directos y comunicadores para aportar mensajes acerca de la naturaleza del riesgo, que incluyan las preocupaciones y opiniones de la población para una correcta toma de decisiones ante emergencias [11]. El objetivo final de

La comunicación de riesgos es que toda persona expuesta a un riesgo sea capaz de tomar decisiones informadas para mitigar los efectos de la amenaza (riesgo), y tomar las medidas y acciones de protección y prevención [12].

D

Definición de caso

Conjunto de criterios usados para establecer si un individuo tiene una enfermedad o un evento de salud y así clasificar las condiciones presentes en una población. Es una herramienta utilizada en farmacovigilancia para armonizar criterios a nivel nacional e internacional [13].

Las definiciones de casos deben ser claras, simples, concisas para que puedan ser aplicadas a todos los individuos y deben incluir tres variables: tiempo, lugar y persona. En Chile se utilizan de preferencia las definiciones de Brighton Collaboration.

E

Efectividad

La **efectividad** mide la capacidad de un fármaco o vacuna de producir un efecto deseado y se diferencia de la eficacia, en que se realiza bajo condiciones reales y/o no controladas [14].

Eficacia

La **eficacia** es la capacidad de un fármaco o vacuna de producir un efecto deseado, la cual es medida bajo condiciones estrictas como las que se dan en un ensayo clínico.

Para una vacuna, la eficacia se mide en un ensayo clínico controlado, esta medida se basa en la comparación de cuántas personas a las que se les administró la vacuna (Grupo A) desarrollaron el “resultado de interés” y cuántas personas a las que se les administró placebo (Grupo B) desarrollaron el mismo resultado. Una vez que el estudio está completo, el número de personas enfermas en cada grupo se compara con el fin de calcular el riesgo relativo de enfermar, dependiendo de si los sujetos recibieron o no la vacuna [14].

Ensayo o Estudio clínico

Toda investigación efectuada en seres humanos dirigida a determinar o verificar los efectos clínicos de un medicamento o vacuna para poder medir su eficacia, seguridad, identificar

reacciones adversas, estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los términos “ensayo clínico” y “estudio clínico” son sinónimos [15].

Error Programático (EPRO)

Evento relacionado con una falla en algún aspecto operativo del proceso de inmunización, el cual puede o no llegar a generar un evento adverso. Se produce por un error humano y puede ocurrir en cualquier fase del proceso: recepción, almacenamiento, distribución, manipulación, preparación, administración y capacitación del equipo de vacunación [16].

Por ejemplo, administrar vía subcutánea una vacuna de administración por vía intramuscular, este error puede causar una reacción en la zona de inyección. Al presentarse este efecto adverso, este error constituye un EPRO que produce un ESAVI [16].

Otro ejemplo es administrar la vacuna incorrecta al paciente, este error puede o no generar un efecto adverso en el paciente. En el caso que no genere un daño en el paciente, se trata de un EPRO, que no causa un ESAVI [16].

Un EPRO corresponde a un evento prevenible, razón por la que es de suma importancia tomar las medidas para disminuir esta probabilidad, teniendo en consideración la aplicación de los 6 correctos definidos por el Departamento de Inmunizaciones MINSAL: paciente correcto, edad correcta, vacuna correcta, dosis correcta, vía de administración correcta y registro correcto [16].

ESAVI: Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización

Cualquier signo desfavorable, hallazgo de laboratorio anormal, síntoma o enfermedad que ocurren luego de la vacunación y que se sospecha que pueda estar relacionados causalmente con la vacuna, sin embargo, tal sospecha sólo se puede confirmar o descartar mediante un análisis detallado [17].

ESAVI esperado vs ESAVI inesperado

Los ESAVI se catalogan según el nivel de conocimiento que se tenga de su ocurrencia asociada a la vacunación, de acuerdo con la información aportada en estudios clínicos, de esta forma pueden ser esperados o inesperados.

Los **ESAVI esperados** corresponden a los ESAVI que posiblemente puedan presentarse en la población luego de la vacunación. Están descritos en el folleto de información de la vacuna dirigido al profesional y/o al paciente, ya que han sido detectados tanto en los

estudios clínicos realizados durante el desarrollo de las vacunas, como en estudios clínicos realizados posterior a su comercialización [18, 19].

Los **ESAVI inesperados** son reacciones que no están descritas en la monografía del producto, en el folleto de información de vacuna dirigidos al profesional y/o al paciente, y corresponden a eventos nuevos o con poca evidencia en literatura [18, 19].

ESAVI No Serio

Un evento que no representa un riesgo a la salud del paciente, de resolución espontánea o que requiere tratamiento ambulatorio. Por ejemplo: dolor en el sitio de inyección, fiebre, dolor de cabeza, mareos, vómitos, enrojecimiento de zona de inyección, entre otros [21].

ESAVI Serio

Un evento adverso serio que deriva en cualquiera de los siguientes resultados:

- Evento que pone en riesgo la vida del paciente, es decir, si no se le atiende con urgencia, podría fallecer, como, por ejemplo, las reacciones anafilácticas.
- Evento que resulte en la muerte del paciente, por ejemplo, paro cardíaco, que tiene consecuencias fatales.
- Evento que requiere hospitalización o prolonga la hospitalización, como, por ejemplo, una trombosis venosa profunda que provoca hospitalización, o bien cuando el paciente hospitalizado es inmunizado y posteriormente inicia un evento adverso que prolonga su estadía hospitalaria.
- Evento que resulta en incapacidad persistente o permanente, que corresponde a condiciones de salud física, psíquica, intelectual, sensorial u otras, que, al interactuar con diversas barreras contextuales, actitudinales y ambientales, presentan restricciones en la participación plena y activa del individuo en la sociedad.

Adicionalmente, la Organización Mundial incluye en esta clasificación, el siguiente resultado:

- Evento que resulta en una anomalía congénita o defecto de nacimiento, que corresponde a un trastorno del desarrollo morfológico, estructural o funcional que ocurre durante la vida intrauterina y se detecta durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida.

Si se trata de un caso serio, debe ser notificado por los **profesionales de la salud y centros asistenciales** al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro de 72 horas desde la toma de

conocimiento del evento. Los titulares de registro sanitario deben notificar los casos serios, en un plazo máximo de 15 días calendario a partir de la toma de conocimiento.

No confundir con la severidad de un evento (leve, moderado, grave), que se refiere a la magnitud con la cual se desarrolla un efecto adverso en un individuo, como, por ejemplo, un dolor de cabeza grave. La seriedad, por otra parte, corresponde al grado de compromiso generado en un paciente que ha padecido un ESAVI [18].

Evento Adverso de Interés Especial (AESI, por sus siglas en inglés)

Evento Adverso de Interés Especial o Adverse Event of Special Interest (AESI), corresponde a un evento médicamente significativo, definido e identificado recientemente, que tiene el potencial de tener una asociación causal con una vacuna, pero que aún no se confirma. Este tipo de evento debe ser monitorizado cuidadosamente y confirmado por estudios específicos adicionales. Ejemplo de AESI: Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia, Síndrome de Guillain Barré, Miocarditis/Pericarditis, Anafilaxias, entre otros [20].

Excipientes

Cualquier materia prima utilizada en la manufactura de un producto farmacéutico, que no sea un principio activo [19].

F

Farmacovigilancia

Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos. De acuerdo con la forma en que se obtienen estos datos, se puede diferenciar entre farmacovigilancia activa o pasiva. Es importante señalar que la farmacovigilancia se lleva a cabo desde el momento en que el producto está disponible en el mercado, y permanece mientras continúe en él [29,23].

Adicionalmente, la Organización Mundial de la salud incluye en la definición además de los efectos adversos, cualquier otro problema relacionado con los medicamentos o vacunas [23].

Farmacovigilancia Activa

Es aquella farmacovigilancia que genera un método de investigación o una acción encaminada a la búsqueda de uno o varios eventos adversos relacionados a un producto

farmacéutico en cuestión. Para ello utiliza metodologías de investigación clínica, con definición de población objetivo, recolección y análisis de datos sistematizados, coordinación con centros de salud, entre otras [23].

Farmacovigilancia Pasiva

Es aquella farmacovigilancia que recibe las notificaciones de efectos adversos de manera espontánea. Es decir, un profesional de la salud generalmente identifica una sospecha de evento en su práctica diaria y lo notifica a la agencia reguladora correspondiente por las vías habilitadas para ello [23].

Farmacovigilancia de vacunas

La Farmacovigilancia de vacunas comprende las actividades para detectar, evaluar, comprender, responder y prevenir los efectos adversos supuestamente asociados a vacunas e inmunización [23].

Frecuencia de ESAVI

Es el número de veces que se repite un ESAVI en una población determinada, en un periodo definido. Según su frecuencia, pueden clasificarse en las siguientes categorías [23]:

<u>Frecuencia</u>	<u>Porcentaje de ocurrencia entre la población vacunada</u>	<u>Severidad de las reacciones</u>
Muy frecuente	$\geq 10\%$	Reacciones comunes y usualmente menores: parte de la reacción inmune a la vacuna, auto resolutivas.
Frecuente	$< 10\% \text{ y } \geq 1\%$	Ejemplos: fiebre, malestar general
Poco frecuente	$< 1\% \text{ y } \geq 0,1\%$	Reacciones Raras, usualmente reacciones más severas: suelen requerir manejo clínico. Ejemplos:
Raro	$< 0,1\% \text{ y } \geq 0,01\%$	Reacción alérgica severa (Anafilaxia), incluyendo una respuesta exagerada al antígeno de la vacuna o algún componente.
Muy raro	$< 0,01\%$	Reacciones específicas, como osteítis por BCG.

I

Incidencia

Número de casos nuevos de un evento específico (enfermedad, factor de riesgo, exposición a un medicamento) en un periodo determinado y en una población definida [24].

Informe Periódico de Seguridad (IPS)

Documento preparado por el titular de registro sanitario, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas sobre las que haya tenido conocimiento en el periodo de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento [25].

N

Notificación espontánea

Método mediante el cual los profesionales de la salud y los titulares de productos farmacéuticos envían voluntariamente informes de casos de efectos adversos a medicamentos a la autoridad reguladora nacional. Se vincula con la farmacovigilancia pasiva [23].

O

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Organismo de las Naciones Unidas que se ocupa de importantes temas de salud en todo el mundo. La OMS establece normas para el control de enfermedades, la atención de la salud y los medicamentos; lleva a cabo programas de educación e investigación y publica artículos e informes científicos [26].

Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Organización internacional especializada en salud pública de las Américas. Es la oficina regional de la OMS, la cual trabaja con los países de la región para mejorar y proteger la salud de su población. Brinda cooperación técnica en salud a sus países miembros, combate las enfermedades transmisibles y ataca los padecimientos crónicos y sus causas, fortalece los sistemas de salud y da respuesta ante situaciones de emergencia y desastres [27].

P

Plan de Manejo de Riesgos (PMR)

Documento en el cual el solicitante o titular de un registro sanitario, especifica los riesgos relevantes del medicamento y establece un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos [25,28].

Prevalencia

Número de casos de un evento específico (enfermedad, factor de riesgo, exposición a un medicamento) en un periodo determinado y en una población específica. Otorga una estimación de la proporción de sujetos de una población que tenga o tuvo el evento en cierto momento [24].

Principio Activo

Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo la adquieren [19].

Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI)

Es el conjunto articulado de programas y medidas de salud pública que utilizan como herramienta las vacunaciones y que pueden ser universales, focalizadas en grupos específicos, regulares según edades, estacionales o esporádicas [29].

R

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)

Respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en el ser humano [19].

Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI)

Es un sistema informático utilizado por MINSAL que permite un registro electrónico y nominal, que lleva el control de las dosis administradas por tipo y esquema de vacunación, implementadas por el Departamento de Inmunizaciones. La consolidación de esta información permite obtener la cobertura de vacunación nacional para cada una de las estrategias y campañas [29].

Relación causal

Una relación entre un fenómeno o evento (A) y otro (B) en el que A ocurre primero y causa B. En farmacovigilancia, se trata de la relación entre la administración de un medicamento o vacuna y la ocurrencia de un evento adverso, en que el medicamento o vacuna causa el evento adverso [31].

Reporte o Notificación de ESAVI

Es un informe que describe una sospecha de un evento (ESAVI) de un paciente individualizado (con iniciales, edad, sexo, etc.) que debe contar con la mayor cantidad de información posible asociada al evento (vacuna administrada, fecha y lugar de vacunación, descripción y temporalidad del evento, fármacos concomitantes, entre otros datos.). La información entregada debe ser clara, detallada, veraz y relevante para poder realizar la definición de caso y el análisis de causalidad del evento reportado [17].

S

Señal

Información que proviene de una o más fuentes que sugiere una nueva y posible relación causal entre un evento adverso y una intervención, siendo la relación desconocida o previamente documentada de forma incompleta. Por lo general, se requiere más de un informe para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información. La publicación de una señal suele implicar la necesidad de algún tipo de revisión o acción [31].

T

Terminología Médica que describe un ESAVI

Esta terminología tiene como objetivo permitir la comparación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a nivel nacional e internacional. Existen distintos tipos de diccionarios médicos que proveen de terminologías de reacciones adversas como WHO-ART, MedDRA, SNOMED, entre otros [33-36].

U

Uppsala Monitoring Center (UMC)

Es una fundación independiente sin fines de lucro y un centro de servicio internacional de investigación científica ubicado en la ciudad de Uppsala, Suecia. Es el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el monitoreo internacional de medicamentos y gestiona aspectos técnicos y científicos de la red mundial de farmacovigilancia de la OMS. Se dedica a promover un uso más seguro de los medicamentos entre ellos las vacunas, para los pacientes en todo el mundo, utilizando la ciencia de la farmacovigilancia para explorar y comprender los riesgos y beneficios de los medicamentos [32].

V

Vacuna Concomitante

Vacuna administrada conjuntamente a la vacuna sospechosa de provocar un ESAVI, pero a la que no se le atribuye relación con el evento adverso [17].

Vacuna Sospechosa

Vacuna administrada de la cual se cree que tiene relación el evento adverso ocurrido tras la inmunización [23,33].

Referencias

1. OMS. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/causality-assessment-aeft-user-manual-2019>
2. Instituto de Salud Pública. Autoridad Reguladora de Medicamentos. <https://www.ispch.cl/anamed/autoridad-reguladora-de-medicamentos/>
3. AEMPS. Glosario de términos relacionados con la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%E2%80%9119/glosario-de-terminos-relacionados-con-la-vigilancia-de-la-seguridad-de-las-vacunas-frente-a-la-covid-19/>
4. Brighton Collaboration. 2021. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/> consultado [28.12.21]
5. Instituto de Salud Pública. Capacitación Farmacovigilancia de vacunas. Diciembre 2021. (pronto disponible en la web del ISP)
6. Juan Roldán QF. FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2016;27(5):585–93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300839> consultado [28.12.21]

7. Roldán J, Jefe S, Farmacovigilancia S, Mayo A. BASES LEGALES PARA LA FARMACOVIGILANCIA EN CHILE [Internet]. Ispch.cl. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/7.%20Bases%20Legales_Juan%20Roldan.pdf Consultado [28.12.21]
8. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. (s. f.). COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. <https://cioms.ch/> consultado [28.12.21]
9. OPS. Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 y prevención de crisis, Guía Práctica. 2010. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/H1N1_Guia_de_Vigilancia_de_ESAVI_FINAL.pdf consultado [28.12.21]
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta 1.777. Actualiza los integrantes del equipo de expertos y los lineamientos del Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas. 15/07/2020. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_anamed/farmacovigilancia/Resoluci%C3%B3n%20Exenta%201.777.pdf consultado [28.12.21]
11. PAHO. Comunicación de crisis relacionada con la seguridad de las vacunas y de la vacunación: orientaciones técnicas. 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53220> consultado [28.12.21]
12. PAHO. La comunicación de riesgo: preguntas frecuentes. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11400:la-comunicacion-de-riesgo-preguntas-frecuentes&Itemid=41610&lang=en consultado [20-01.22]
13. Encyclopedia Britannica [Internet]. Case definition | epidemiology; [consultado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/case-definition> consultado [28.12.21]
14. Lynch SS. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Eficacia y seguridad del fármacos; 12 de junio de 2019 [consultado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-cl/professional/farmacología-clínica/conceptos-farmacoterapéuticos/eficacia-y-seguridad-del-fármaco>
15. ICH Good Clinical Practices Network. Glosario. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/1-glossary>
16. MINSAL. VIGILANCIA DE ERRORES PROGRAMÁTICOS (EPRO) VACUNA CONTRA SARS-CoV-2. 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/04/LINEAMIENTOS-VIGILANCIA-ERRORES.pdf> consultado [28.12.21]
17. Instituto de Salud Pública. ¿Qué es un ESAVI?. Disponible en: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/que-es-esavi/> consultado [28.12.21]
18. Comité Asesor en Vacunas y en Estrategias de Inmunización (CAVEI). Recomendaciones de estrategias de inmunización frente a la ocurrencia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) de vacunas COVID-19 en uso Chile o de especial interés para Chile. Disponible en: https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-05/CAVEI_ESAVI-vacunas-COVID-19_4may2021_final.pdf
19. Biblioteca del Congreso Nacional. DECRETO 3 APRUEBA REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO [Internet]. www.bcn.cl/leychile. [citado el 20 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879>
20. OMS. Consultation Document for Case Definitions Adverse Events of Special Interest and Adverse Events Following Immunization during COVID-19 Vaccine Introduction. 2021 disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53772/PAHOHSSMTCOVID-19210006_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
21. Instituto de Salud Pública. Implementación de farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp->

- content/uploads/2020/12/IMPLEMENTACI%C3%93N-DE-LA-FARMACOVIGILANCIA-PARA-vacunas-SARS-Cov-2-VF.pdf
22. Instituto de Salud Pública. Medicamentos. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/IMPLEMENTACI%C3%93N-DE-LA-FARMACOVIGILANCIA-PARA-vacunas-SARS-Cov-2-VF.pdf>
 23. OMS. Global manual on surveillance of adverse events following immunization, 2016 update: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206144/9789241507769_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y . consultado [28.12.21]
 24. Pan American Health Organization. Indicadores de salud. Aspectos conceptuales y operativos. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49058>
 25. Instituto de Salud Pública. Farmacovigilancia en la industria farmacéutica. Disponible en: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/industria/>
 26. Organización Mundial de la Salud. Quienes somos. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/who-we-are>
 27. Organización Panamericana de la Salud. Quienes somos. Disponible en: <https://www.paho.org/es/quienes-somos>
 28. Instituto de Salud Pública. Resolución exenta 003496 15/10/2013. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/resoluci%C3%B3n_exenta_3496%20PMR.pdf
 29. Departamento de Inmunizaciones. Sarmiento P. Vacunación Segura y Normativa Vigente [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cmvm.cl/content/salud/biblioteca/clases2018/Vacunacion%20Segura%20y%20Normativa%20Vigente.pdf>
 30. Instituto de Salud Pública. Notificación de reacción adversa a medicamentos y eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/InstrNotReaccAdv6ED-05022020.pdf>
 31. WHO | World Health Organization [Internet]. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. [Consultado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AESI.pdf
 32. Uppsala monitoring centre. Get to know UMC. Disponible en: <https://who-umc.org/about-uppsala-monitoring-centre/>
 33. A. Saldaña, M Rodríguez, J Roldán, et al. Farmacovigilancia de vacunas y su aplicación en Chile, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 31, Issue 3, 2020, Pages 240-255, ISSN 0716-8640, disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.03.004>. Farmacovigilancia de vacunas y su aplicación en Chile. consultado [28.12.21]
 34. Terminologías de codificación y su rol en la farmacovigilancia. Boletín de farmacovigilancia N° 10. Junio 2017. [Consultado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/10/images/parte05.pdf>
 35. MedDRA. 2021. [Consultado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.meddra.org/>
 36. Snomed. 2021. [Consultado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.snomed.org/>