

Eventos adversos por la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech® en niños de 5-17 años

Adverse events from the Pfizer-BioNTech® COVID-19 vaccine in children 5-17 years old

María del Rocío Hernández Morales,¹ Margarita Aguirre Barbosa,² Eleazar Mancilla Hernández,³ Sandra Aidée González Hidalgo,¹ Estefanía Alavez López,¹ Sandra Maldonado Castañeda²

¹ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

² Centro Médico Virtual de Alta Especialidad (CEMEVI), Puebla, México.

³ Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México.
Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Secretaría de Salud, Puebla, México.

Correspondencia

María del Rocío Hernández Morales
ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 14-12-2023

Aprobado: 14-03-2024

Publicado: 30-09-2024

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v7i13.1316>

ORCID

María del Rocío Hernández Morales

0000-0002-5779-138X

Margarita Aguirre Barbosa

0000-0001-9637-0054

Eleazar Mancilla Hernández

0000-0001-9870-8039

Sandra Aidée González Hidalgo

0009-0000-5167-816X

Estefanía Alavez López

0009-0006-7913-5945

Sandra Maldonado Castañeda

0000-0002-6409-4224

Resumen

Objetivo: Describir los eventos supuestamente atribuibles a la inmunización por la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech® en niños de 5 a 17 años del estado de Puebla, México.

Métodos: Estudio observacional, transversal y descriptivo, llevado a cabo a partir del análisis de los informes de eventos supuestamente atribuibles a la inmunización en niños de 5 a 17 años, que recibieron la vacuna con la plataforma ARNm BNT162b2 para COVID-19, desde enero a diciembre de 2022. Para el análisis estadístico se utilizaron porcentajes, frecuencias, promedios, desviación estándar y medianas. Se implementó el programa Statistical Package for the Social Sciences 23.

Resultados: Se aplicaron 1,993,373 dosis de la vacuna BNT162b2. Se informaron 52 eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Se estimó una tasa anual de 2.6 por cada 100,000 dosis aplicadas. La distribución por edad registró una mediana de 10.50 años (DS: 3.53). Se registró un 56% de mujeres y 44% de hombres; los síntomas más frecuentes fueron: mareos, náuseas, vómito y dolor en el sitio de aplicación de la vacuna. Se reportaron 2 casos de crisis convulsiva y 1 de parálisis flácida.

Conclusiones: La inocuidad de las vacunas contra el SARS-CoV-2 requiere una mejora en las estrategias para la vigilancia epidemiológica (pasiva y activa), con un enfoque más sólido para garantizar la vacunación segura.

Palabras clave: Efectos adversos; Eventos adversos; Vacunación; Pfizer BioNTech®.

Abstract

Objective: To describe the events supposedly attributable to immunization with the Pfizer-BioNTech® COVID-19 vaccine in children aged 5 to 17 years in the state of Puebla, Mexico.

Methods: Observational, cross-sectional and descriptive study carried out based on the analysis of reports of events supposedly attributable to immunization in children aged 5 to 17 years, who received the vaccine with the BNT162b2 mRNA platform for COVID-19, since January to December 2022. Percentages, frequencies, averages, standard deviations and medians were used for statistical analysis. The Statistical Package for the Social Sciences 23 program was implemented.

Results: 1,993,373 doses of the BNT162b2 vaccine were administered. 52 events presumed to be attributable to vaccination or immunization were reported. An annual rate of 2.6 per 100,000 doses applied was estimated. The age distribution recorded a median of 10.50 years (SD: 3.53). There were 56% women and 44% men; The most frequent symptoms were: dizziness, nausea, vomiting and pain at the vaccine application site. 2 cases of seizures and 1 of flaccid paralysis were reported.

Conclusions: The safety of vaccines against SARS-CoV-2 requires an improvement in strategies for epidemiological surveillance (passive and active), with a more robust approach to guarantee safe vaccination.

Keywords: Adverse effects; Adverse events; Vaccination; Pfizer BioNTech®.

ANTECEDENTES

La COVID-19 es la enfermedad causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El espectro clínico de la COVID-19 abarca desde una infección asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica. De acuerdo con los registros, los niños se infectan menos y padecen una enfermedad de menor gravedad que los adultos; no obstante, en algunas ocasiones, especialmente cuando tienen enfermedades subyacentes, requieren internamiento, terapia intensiva, incluso pueden fallecer.¹ La mayoría de los casos de COVID-19 en niños se debe a la exposición doméstica y se ha reportado que los pacientes pediátricos de cualquier edad pueden transmitir el SARS-CoV.2 a otras personas.² Para este cometido se han desarrollado diferentes tratamientos (antivirales, inmunomoduladores, biológicos); sin embargo, con la aparición de nuevas variantes del virus, las vacunas representan la acción preventiva de elección para limitar la pandemia.³ La vacunación contra la COVID-19 se asocia con disminución de hospitalizaciones, ingresos a la unidad de cuidados intensivos y muerte en adolescentes, incluso se observado reducción de hospitalizaciones en niños más pequeños.⁴ Ahora mismo se cuenta con diversas plataformas de vacunas contra la COVID-19, además de las tradicionales (vacunas inactivadas y vivas atenuadas); también se están utilizando métodos novedosos que incluyen: vacunas de ácido nucleico y de vectores virales. En México se han utilizado diversas vacunas, en distintos momentos durante la pandemia. La vacuna inicialmente aprobada en México en niños fue BNT162b2 (Pfizer BioNTech®), una formulación de nanopartículas lipídicas que contiene ARNm modificado con nucleósidos que codifican la glucoproteína pico del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se administra a niños de 5 a 17 años en 2 dosis (10 µg, 0.2 mL cada una) con 3 semanas de diferencia.⁵ Sin embargo, no están libres de efectos adversos y pueden permanecer indetectables en los ensayos clínicos, por lo que la evaluación, el seguimiento y la vigilancia son desicivos.⁶ El evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como cualquier situación de salud (signo, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurra luego de la vacunación o inmunización, y que no necesariamente tiene relación causal con el proceso de vacunación o la

vacuna.⁷ Estas pueden clasificarse en ESAVI no grave: cualquier manifestación en los 30 días posteriores a la vacunación, sin riesgo de mortalidad para el paciente, desaparece con o sin tratamiento sintomático, no requiere hospitalización ni provoca trastornos a largo plazo ni genera discapacidad; y ESAVI grave: alguna manifestación en los primeros 30 días posteriores a la vacunación con riesgo de muerte, y causa invalidez o incapacidad persistente o significativa.⁸ En México la vigilancia epidemiológica de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización se realizan a través de la vigilancia pasiva, se hace la detección del evento por reporte espontáneo de la institución de salud o por el paciente mismo. Se dispone de un sistema especial de vigilancia, mediante el que se notifica a través del formato “Estudio Epidemiológico de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVIs)”, donde se registran los datos clínico-epidemiológicos y de la administración en relación con el biológico.⁹ Los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización pueden aparecer por varias circunstancias: relacionados con el producto y/o calidad de la vacuna, error de inmunización, estrés al momento de la inmunización o coincidente.⁷ La evidencia actual acerca de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19 se basa principalmente en ensayos controlados aleatorizados de fase 1 a 3, en sistemas de vigilancia de la seguridad de las vacunas y publicaciones obtenidas de las bases de datos epidemiológicas de investigadores de diferentes países. En México algunas investigaciones de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización reportan datos neurológicos, autoinmunes y de anafilaxia,^{10,11,12} todos descritos en adultos. Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: describir los eventos supuestamente atribuibles a la inmunización con la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech en niños de 5 a 17 años del estado de Puebla, México.

MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y descriptivo, llevado a cabo a partir del análisis de los informes de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en niños de 5 a 17 años, vacunados contra la COVID-19 con la plataforma ARNm BNT162b2, notificados en la base de datos de Epidemiología del estado de Puebla, entre enero y diciembre de 2022. Se excluyeron los reportes de niños que recibieron so-

bredosificación o quienes tuvieron eventos adversos por medicamentos al momento de recibir la vacuna COVID-19. Se identificaron los datos sociodemográficos, antecedentes de comorbilidad, tipo de reacción, síntomas locales o sistémicos, descripción de la cantidad de vacunas, técnica y tiempo de reacción, tipo de tratamiento y evolución.

Análisis estadístico

La muestra de estudio se calculó por conveniencia, debido al tipo de estudio. Las variables categóricas se representaron en porcentajes y frecuencias, las variables numéricas en promedios, desviación estándar y medianas. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Science) versión 23.

Principios éticos

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General de Puebla, con el número 06/CEI/AUT/2022. Se ajustó a las normas éticas, el reglamento de la ley General de salud en materia de investigación en salud, y la declaración de Helsinki.¹³

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (enero a diciembre de 2022) se aplicaron 1,993,373 dosis de vacuna con la plataforma BNT162b2 en niños de 5 a 17 años del estado de Puebla. La Dirección de Salud Pública y Vigilancia Epidemiológica notificó 52 eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, lo que correspondió a una tasa anual de 2.6 por cada 100,000 dosis aplicadas. La distribución por edad registró una mediana de 10.50 (DS: 3.53). Las características sociodemográficas y comorbilidades se muestran en el **Cuadro 1**. El 10% de los pacientes eran alérgicos.

Al analizar el tipo de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización se observó que la mayor parte correspondió al tipo no grave y casi todos fueron sistémicos. **Cuadro 2**

Respecto a la manifestación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, según la cantidad de vacunas, se encontró que la mayoría de los casos mostraron reacciones con la primera y segunda aplicación de la vacuna, principalmente convulsiones

y parálisis flácida. La mayor parte de las reacciones aparecieron en la primera hora de haber recibido la dosis de la vacuna. **Cuadro 3**

Los síntomas se agruparon en locales y sistémicos, y en algunos pacientes se reportaron ambos; sin embargo, los sistémicos fueron los más frecuentes. Dentro de estos se informaron 2 casos de convulsiones, 1 de espasticidad y otro de parálisis flácida. **Cuadro 4**

Los pacientes con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización recibieron tratamiento ambulatorio, y ninguno requirió hospitalización; se

Cuadro 1. Características sociodemográficas y comorbilidades de los pacientes con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

Variables	n = 52	%	
Sexo	Mujer	29	55.8%
	Hombre	23	44.2%
Intervalo de edad	5 a 7 años	10	19.2%
	8 a 10 años	16	30.8%
	11 a 13 años	7	13.5%
	14 a 17 años	19	36.5%
Comorbilidad	No	46	88.5%
	Sí	6	11.5%
Alergias	No	47	90.4%
	Sí	5	9.6%
Evento COVID 19	Nunca	47	90.4%
	Antes de vacunarse	5	9.6%

Cuadro 2. Tipo y gravedad de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Características	n = 52	%	
Gravedad	No grave	51	98.1%
	Grave	1	1.9%
Tipo	Local	4	7.7%
	Sistémica	39	75%
	Ambos	9	17.3%

ESAVI*: Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.



mantuvieron en observación y los medicamentos más prescritos fueron los analgésicos. Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente. **Cuadro 5**

DISCUSIÓN

En esta investigación se analizaron los expedientes de eventos supuestamente atribuibles a la inmunización con la vacuna ARNm COVID-19 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en niños de 5 a 17 años, informados por la Dirección de Salud Pública y Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud del estado de Puebla. Se registraron 52 eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, con una tasa de incidencia de 2.6 por cada 100,000 dosis administradas, lo que coincide con los datos reportados por otros investigadores.^{14,15,16,17} Por su parte, Piechotta y sus colaboradores¹⁸ informaron una tasa de incidencia más baja, especialmente para eventos adversos graves. Reportaron un aproximado de 0.23-1.2 eventos por cada 100,000 vacunas administradas en observaciones de vida real. Consideramos que nuestros resultados pudieron estar influidos, primero porque los reportes

Cuadro 3. Tipo y dosis de la vacuna relacionada con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

Características	n = 52	%
Dosis de la vacuna relacionada con ESAVI	Primera dosis	30 73.1%
	Segunda dosis	12 23.1%
	Tercera dosis	1 1.9%
	Cuarta dosis	1 1.9%
Dosis de la vacuna relacionada con EASI**	Primera dosis	1 1.9%
	Segunda dosis	1 1.9%
Técnica de administración	Correcta	51 98.1%
	Incorrecta	1 1.9%
Prescripción	Correcta	50 96.2%
	Incorrecta	2 3.8%
Tiempo entre la dosis y la reacción	< 1 hora	42 80.8%
	2-6 horas	7 13.5%
	> 7 horas	3 5.8%

ESAVI*: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización; EASI**: evento adverso de especial interés.

Cuadro 4. Frecuencia de síntomas locales y sistémicos provocados por eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Síntomas locales	Frecuencia	%
Induración	4	7.7%
Dolor	10	19.2%
Eritema	5	9.6%
Edema	3	5.8%
Prurito	2	3.8%
Síntomas sistémicos	Frecuencia	%
Mareo	31	59.6%
Exantema	3	5.8%
Náuseas	15	28.8%
Vómito	9	17.3%
Dolor abdominal	2	3.8%
Taquicardia	1	1.9%
Rinorrea	2	3.8%
Mialgia	2	3.8%
Artralgia	1	1.9%
Cefalea	2	3.8%
Síncope	2	3.8%
Fiebre	1	1.9%
Astenia	1	1.9%
Convulsiones	2	3.8%
Espasticidad	1	1.9%
Parálisis flácida aguda	1	1.9%

ESAVI*: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.

Cuadro 5. Tratamiento y evolución de los pacientes con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Tratamiento y evolución	Recuento	%	
Antihistamínico	5	9.6%	
Esteroide	3	5.8%	
Analgésico	15	28.8%	
Antiemético	1	1.9%	
Hospitalización	-	-	
Evolución del ESAVI* o EASI**	Mejoría	52 100%	
	Complicaciones	-	-
	Muerte	-	-

ESAVI*: evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización. EASI**: evento adverso de especial interés.



fueron de vigilancia pasiva, y segundo porque las dosis totales administradas solo se contabilizaron en el estado de Puebla.

La edad promedio de los pacientes con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización fue de 10 años. Los pacientes afectados fueron en igual proporción del 50% para menores de 12 años y 50% para mayores de esta edad. Diferente a lo publicado por otros autores, quienes reportan que la mayor cantidad de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización se registró en pacientes mayores de 12 años,¹⁹ al igual que Bloise y su grupo,²⁰ quienes informan una media de 9.5 años. Respecto al género, se encontró que las mujeres tuvieron más reacciones adversas que los hombres. Una de las teorías acerca de que las mujeres son más susceptibles a eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización es porque suelen desarrollar respuestas de anticuerpos más altas que los hombres, lo que genera una mayor resistencia a las infecciones e incidencia más alta de autoinmunidad, incluso por las diferencias sexuales en hormonas, genética, perfiles de microbioma y sensibilidad al dolor.¹⁷ Otros estudios difieren al respecto, pues informan una mayor frecuencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en hombres.^{19,20,21}

Otra de las variables que se investigan en los pacientes que sufren eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización son las comorbilidades; algunos autores asocian esta variable con el desarrollo de reacciones.²⁰ Sin embargo, los datos no son consistentes, por lo que se requieren más investigaciones en esta área, porque la mayor parte se han efectuado en adultos.¹⁷ Las comorbilidades reportadas en esta investigación fueron: epilepsia (1 caso) y alergia (5 casos). Es importante aclarar que la alergia es una comorbilidad que viene como dato solicitado al llenar la hoja de reporte de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, empero no es confirmada a través de un método diagnóstico, y los pacientes identificados en esta investigación fueron por el reporte de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.

Los factores que pueden afectar la incidencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización e incrementar la variabilidad de los informes

incluyen la infección previa por SARS-CoV-2. En este estudio se encontró que cerca del 10% de los pacientes con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización habían padecido previamente COVID-19. Sin embargo, los autores coinciden que se requieren investigaciones más precisas, con la intención de valorar si existe relación entre infección previa y riesgo de sufrir alguna reacción por la vacuna.¹⁷

La clasificación de las reacciones por gravedad, por ejemplo eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización no graves, se reportaron en 51 pacientes y solo una se catalogó como grave y correspondió a un caso con parálisis flácida, que solo requirió observación. La mayor parte de los estudios al respecto coinciden en que casi todos los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización se clasifican en leves, y los graves son menos frecuentes que en los adultos.^{16,18,19,20,21}

Otra de las características analizadas en las reacciones fue si las reacciones aparecieron con la primera o segunda dosis. La mayor parte se reportaron con la primera aplicación y correspondieron a los eventos no graves (73% de las reacciones). En cuanto a las reacciones graves, estas aparecieron con la segunda dosis, y los 2 pacientes registrados con este tipo tuvieron convulsiones: uno con la primera dosis (epilepsia) y otro con la segunda (convulsiones). Esto difiere de lo informado por otros autores, quienes señalan que los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización aparecieron en pacientes que recibieron dos dosis.¹⁶

Los síntomas se agruparon en locales y sistémicos. Respecto a los primeros, el 20% de los casos reportaron, predominantemente, dolor en el sitio de aplicación, y en cuanto a los segundos informaron: mareo, náuseas y vómito. Es importante investigar si estos síntomas aparecen como respuesta directa del biológico o, bien, relacionados con el estrés de la inmunización, de acuerdo con la OMS.⁸ Los eventos adversos de especial interés (EASI) son aquellos capaces de asociarse, causalmente, con alguna vacuna y deben vigilarse cuidadosamente, además de confirmarse con estudios adicionales específicos; abarcan desde reacciones graves, aunque rara vez mortales o de larga duración, hasta convulsiones o anafilaxia.^{8,9,10} En este estudio se reportaron dos pacientes con convulsiones,

uno de estos con epilepsia, y otro con parálisis flácida. La bibliografía internacional reporta síntomas leves en la mayoría de los pacientes con eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, principalmente reacciones locales,^{3,5,6,7} dato coincidente con nuestro estudio. La mayoría de los pacientes de este estudio solo recibieron tratamiento sintomático, predominantemente analgésicos. Ninguno requirió hospitalización, y todos evolucionaron de forma satisfactoria.

Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas de esta investigación es que los estudios de seguridad de la nueva vacuna son escasos en niños, y en México no existe ninguna publicación al respecto. Dentro de las limitantes, se trata de un estudio epidemiológico, que por su diseño puede tener algunos sesgos; no obstante, se requieren estudios adicionales para evaluar los eventos secundarios provocados por las vacunas en la vida real.

CONCLUSIONES

La inocuidad de las vacunas contra el SARS-CoV-2 requiere de una mejora en las estrategias de vigilancia epidemiológica, tanto pasiva (llevada a cabo en la mayor parte de los países) como activa (con un enfoque más sólido para garantizar una vacunación segura). Este protocolo permitirá demostrar la eficacia y seguridad de los estudios de vida real, con la intención de aumentar la confianza de los padres y de esta forma se exhorte a vacunar a los niños, como uno de los grupos de especial interés, que requieren protección frente a la COVID-19.

Conflicto de interés

Los autores declaran no encontrar conflictos de intereses en el presente estudio.

Financiamiento

Estudio autofinanciado.

REFERENCIAS

1. Chung E, Chow EJ, Wilcox NC, et al. Comparison of Symptoms and RNA Levels in Children and Adults With SARS-CoV-2 Infection in the Community Setting. *JAMA Pediatr* 2021; 175 (10): e212025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2025
2. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, et al. Factors Associated With Household Transmission of SARS-CoV-2: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (8): e2122240. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.22240
3. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, et al. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *Int Immunopharmacol* 2021; 100: 108162. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108162
4. Fleming-Dutra KE, Britton A, Shang N, et al. Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Omicron Predominance. *JAMA* 2022; 327 (22): 2210-2219. doi: 10.1001/jama.2022.7493
5. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2022; 386 (1): 35-46. doi:10.1056/NEJ-Moa2116298
6. Bhandari B, Rayamajhi G, Lamichhane P, Shenoy AK. Adverse Events following Immunization with COVID-19 Vaccines: A Narrative Review. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 2911333. doi: 10.1155/2022/2911333
7. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.
8. CIOMS.WHO: Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. https://cioms.ch/working_groups/vaccine-pharmacovigilance/
9. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia: Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/manual-de-eventos-supuestamente-atribuibles-a-la-vacunacion-o-inmunizacion-esavi>
10. García-Grimshaw M, Ceballos-Liceaga SE, Hernández-Vanegas 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
11. Núñez I, García-Grimshaw M, Castillo Valencia CY, et al. Seizures following COVID-19 vaccination in Mexico: A nationwide observational study. *Epilepsia* 2022; 63 (10): e144-e149. doi: 10.1111/epi.17390
12. Toledo-Salinas C, Scheffler-Mendoza SC, Castano-Jaramillo LM, et al. Anaphylaxis to SARS-CoV-2 Vaccines in the Setting of a Nationwide Passive Epidemiological Surveillance Program. *J Clin Immunol* 2022; 42 (8): 1593-1599. doi: 10.1007/s10875-022-01350-1



13. WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
14. Copaescu AM, Rosa-Duque JS, Phillips EJ. What have we learned about the allergenicity and adverse reactions associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines: One year later. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 129 (1): 40-51. doi: 10.1016/j.anai.2022.03.030
15. 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
16. Alamer E, Alhazmi A, Qasir NA, et al. Side Effects of COVID-19 Pfizer-BioNTech mRNA Vaccine in Children Aged 12-18 Years in Saudi Arabia. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 (11): 1297. doi: 10.3390/vaccines9111297
17. Guo W, Deguise J, Tian Y, et al. Profiling COVID-19 Vaccine Adverse Events by Statistical and Ontological Analysis of VAERS Case Reports. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 870599. doi: 10.3389/fphar.2022.870599
18. Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7 (6): 379-391. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00078-0
19. Zinzi A, Gaio M, Liguori V, et al. Safety Monitoring of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years by Using EudraVigilance Pharmacovigilance Database: The CoVaxChild Study. *Vaccines (Basel)* 2023; 11 (2): 401. doi: 10.3390/vaccines11020401
20. Bloise S, Marcellino A, Frascaco B, et al. Cross-Sectional Survey on BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Serious Adverse Events in Children 5 to 11 Years of Age: A Monocentric Experience. *Vaccines (Basel)* 2022; 10 (8): 1224. doi: 10.3390/vaccines10081224
21. Bhandari B, Rayamajhi G, Lamichhane P, Shenoy AK. Adverse Events following Immunization with COVID-19 Vaccines: A Narrative Review. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 2911333. doi: 10.1155/2022/2911333