

## COMPLICACIONES DE LA VACUNA CHADOX1 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

***Darwin Daniel Campos González***

Universidad Central del Ecuador.

Posgradista de Medicina crítica y cuidados intensivos.

Médico.

Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0002-4539-992X>

***Carlos Alberto Chacón Sánchez***

Universidad San Francisco de Quito

Posgradista de Anestesiología.

Médico.

Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0002-6939-1252>

***Gloria Anabel Ortiz Cruz***

Universidad Técnica de Machala.

Médico.

Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0001-5092-8040>

***Pamela Alexandra Huaman Valarezo***

Universidad Técnica de Machala.

Médico.

Ecuador.

<https://orcid.org/0009-0007-3725-0117>

***Génesis Shanella Macas Bedoya***

Universidad de Cuenca.

Licenciada en enfermería.

Ecuador.

<https://orcid.org/0009-0001-5199-6755>

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



**Kenly Merilyn Sánchez Maldonado**  
Universidad Nacional de Loja  
Médica.  
Ecuador.  
<https://orcid.org/0009-0004-0680-1578>

**Nathalie Madeleine Calva Toledo**  
Universidad Técnica de Machala.  
Médico.  
Ecuador.  
<https://orcid.org/0009-0009-5254-568X>

**Ejnar Omar Chiriboga Celi**  
Universidad Técnica de Machala.  
Médico.  
Ecuador  
<https://orcid.org/0000-0002-5764-9084>

**Andrea Mishel Zhiminay Vega**  
Universidad Técnica de Machala.  
Médico.  
Ecuador.  
<https://orcid.org/0009-0005-0212-4239>

**Cristhian Armando Toscano Rivera**  
Universidad Técnica de Machala.  
Médico.  
Ecuador.  
<https://orcid.org/0009-0007-0664-2521>

**Nicole Naomi León Sánchez**  
Universidad de Guayaquil.  
Médico.  
Ecuador.  
<https://orcid.org/0009-0004-2522-7081>

**Ashley Danixa Mena Vera**  
Universidad de Guayaquil.  
Médico.  
Ecuador.  
<https://orcid.org/0009-0000-2761-0325>

**Resumen: Introducción:** En la actualidad se ha evaluado la inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de la inoculación de las vacunas desarrolladas en el contexto de la pandemia contra el Covid-19 establecida en marzo del 2020, como toda vacuna existen complicaciones de todo tipo desde dolor local, cefalea, fiebre, estornudos, mialgias y fatiga, y la vacuna ChAdOx1nCoV-19 no es la excepción y las principales complicaciones son en el sistema musculoesquelético, hematológico y neurológico. **Objetivo:** Describir las principales complicaciones de la vacuna ChAdOx1-nCoV-19 en pacientes con enfermedades cardiovasculares, a través de la revisión bibliográfica de artículos científicos en revistas de alto impacto de los últimos 5 años. **Material y método:** Se recopilaron artículos científicos de cuartil 1 y 2 de los últimos cinco años, por medio de los términos MeSH, desde la base de datos PubMed, y la metodología tiene un enfoque lógico deductivo, de tipo descriptivo, de diseño observacional. **Conclusión:** Las complicaciones de la vacuna ChAdOx1nCoV-19 en pacientes con enfermedades cardiovasculares son artropatías en rodilla, columna lumbar, y codo, también alteraciones en el sistema hematológico como trombosis del seno venoso central, embolias y trombosis venosa profunda y como casos raros, las cefaleas y el síndrome de Guillain-Barré (SGB). **Palabras clave:** SARS-CoV-2, ChAdOx1-nCov-19, enfermedad cardiovascular, complicaciones

## INTRODUCCIÓN.

El Covid-19 fue nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020, y el Grupo de estudio de coronavirus (CSG) del ICTV bautizó al virus como coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), pero su primera aparición fue a finales del 2019 en la

ciudad de Wuhan, China y de allí se propagó rápidamente por más de 200 países y el mundo, es así, que en marzo del 2020 la OMS la declaró pandemia. (1)(2)(3)

El virus pertenece al orden Nidovirales, y cuyas familias lo comprenden: Coronaviridae, arteriviridae, mesoniviridae y roniviridae, y con géneros como  $\alpha$ Cov,  $\beta$ Cov,  $\gamma$ Cov y  $\delta$ Cov. Pero no todos son tan altamente patógenos en humanos como el SARS-Cov, MERS-Cov o el SARS-Cov-2, existen algunos que presentan síntomas respiratorios leves tales así: 229E, OC43, n163 y HKU1. (4)(5)(6)

Las dos principales maneras de transmisión de la enfermedad son: 1) por contacto directo con personas infectadas o inhalar fómites de pacientes o asintomáticos, y 2) por contacto con superficies contaminadas. Una vez en el organismo puede presentar síntomas respiratorios leves hasta neumonías grave, shock séptico y falla múltiple orgánica. (7) (8) (9)

Se aprobaron dos métodos de diagnóstico principales para la detección del virus: la PCR en tiempo real tras transcripción inversa (RT-qPCR) y los test de antígenos, para ambas pruebas se utilizan muestras biológicas diversas como hisopadas nasofaríngeas y orofaríngeas, lavado broncoalveolar, heces, orinas, entre otros. (10)

En el tratamiento para la Covid-19 se realizaron múltiples cambios en los esquemas, y también varían de país en país, pero como regla general para los síntomas leves se usaron fármacos habituales para enfermedades similares que pudieran contrarrestarlos, pero en los casos más graves se usó desde antibióticos vía oral o intravenoso, combinados o no, con agentes inmunomoduladores, antimaláricos, antifúngicos, anticuerpos monoclonales y entre otros. Y en paralelo otros países promovían la vacunación preventiva con vacunas ya desarrolladas o que estaba en las últimas fases de investigación, las cuales

fueron cruciales para disminuir la transmisión del virus y la mortalidad mundial, con el objetivo de conseguir la inmunidad colectiva. (11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)

Toda vacuna tiene efectos secundarios esperados, y no es la excepción en la vacuna contra la Covid-19, como son alzas térmicas, mialgias, artralgias, dolor en el lugar de la punción, y cefaleas. (18)(19)(20)(21)(22)(23)

La finalidad de este trabajo de investigación es describir las principales complicaciones de la vacuna ChAdOx1nCoV-19 en pacientes con enfermedades cardiovasculares, a través de la revisión bibliográfica de artículos científicos en revistas de alto impacto de los últimos 5 años.

## **DESARROLLO**

### **DEFINICIÓN Y FORMA DE INFECCIÓN DEL COVID-19.**

La OMS en marzo del 2020 declaró a la Covid-19 (Enfermedad por el nuevo coronavirus 2019) como pandemia. El virus que produce la enfermedad conocido como Síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). (23) (24)(25)

Los virus tienen un tamaño entre 60nm a 140nm de diámetro con proyecciones en la periferia en púas en forma de maza asemejando a una corona, de allí, radica su nombre. (23)(26)

El genoma posee regiones que codificarán proteínas estructurales como, de superficie (S), la envoltura (E), proteínas de membrana (M) y nucleocapside (N), y con seis proteínas adicionales. La proteína S, proteína pico o “spike protein” interactúa con receptores expresados en la membrana de las células huésped, que incluye la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la neuropilina 1 (NRP1) y basigin2/EMMPRIN/CD147 (CD147). (27)(28)

La ACE2 (presente en riñón, enterocitos del íleon y colon, miocardiocitos, pulmón,

esófago y células epiteliales estratificadas) tiene tres dominios de los cuales, la región de una hélice 1 (Lys1 y Tyr 41) y una región b5 (Lys353) del dominio de peptidasas (PD) está en contacto con uno de los dos dominios (S1 y S2) de la glicoproteína S (S1) que participan en la fusión viral con la membrana de la célula del huésped. (29)

### **FISIOPATOGENIA.**

Actualmente, se considera que los mecanismos fisiopatológicos de la infección por COVID-19 son, la inflamación excesiva, la oxidación y una respuesta inmunitaria exacerbada, y posteriormente el advenimiento de la tormenta de citoquinas y lesión pulmonar. Y se propone que la lesión endotelial seguida de disfunción endotelial sistémica es clave para la progresión de la enfermedad, y que los receptores ACE2 juega un papel protagónico. (30)(18)

Las vías de transmisión del virus se dan por: a) contacto directo, y b) respiratoria. Esto se da cuando una persona infectada con síntomas respiratorios como tos y estornudos genera gotitas que viajan por el aire e ingresan por inhalación al sistema respiratorio. Estas mismas gotitas caen rápidamente sobre diversas superficies como suelo, paredes, puertas, barandillas de escaleras, etc., y que siguen siendo viables por varias horas y se conoce esto como transmisión por contacto. (31)

Por lo que, cuando el virus ingresa por las vías respiratorias, atraviesa la barrera alveolo-sangre, se le facilita infectar a su objetivo (ACE2) que tiene mayor prevalencia en el tejido pulmonar y se distribuye a los demás órganos. A nivel intracelular, se produce un secuestro mitocondrial que se traduce en aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondrial y activación del sensor de inflamación proinflamatorio intracelular (NLRP3), que conlleva a la liberación de una

tormenta de citoquinas proinflamatorias por medio de caspasa-1 y moléculas de patrón molecular asociadas al peligro que magnifican la respuesta inmune innata y genera muerte celular y piroptosis (endotelio, epitelio pulmonar y cardiomiocitos). (32)

Dicha liberación de citoquinas, atraen a polimorfonucleares, y activan las células endoteliales que facilitan ambientes protrombóticos. En consecuencia, la disfunción endotelial traducida en alteración del homeostasis vascular por alteraciones del glucocáliz, de las uniones intercelulares y de las células endoteliales, encaminan a estados procoagulantes y antifibrinolíticos más severos. Se produce un aumento de la permeabilidad endotelial, y las secuelas son edema tisular, inflamación y la isquemia de órganos, de la alteración de la homeostasis vascular y disfunción microvascular. (33)

En resumen, la respuesta hiperinflamatoria, la sobreproducción de ROS, el reclutamiento de células inmunitarias, disfunción endotelial (y no todas sus implicaciones) producen un daño epitelial pulmonar (inicialmente), trombosis microvascular e hipersensibilidad e inflamación sistémica con daño multiorgánico. (34)

### **CUADRO CLÍNICO.**

En la amplia gama de síntomas que la COVID-19, tenemos los más comunes y leves como son fiebre, tos seca, congestión nasal, estornudos, rinorrea, odinofagia, disnea, hemoptisis, dolor en extremidades y linfopenia, también disgeusia o ageusia, anosmia o hiposmia, náuseas, diarrea, confusión, delirio, ataxia y convulsiones, que aparecen después de un periodo de incubación viral de 5,2 días. También, pueden desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave, shock séptico hasta falla orgánica múltiple. El tiempo de la historia natural de la enfermedad es de 6 a 41 días (14 días promedio) (7)(8)(23)

(25)

La evolución de la enfermedad puede describirse en cuatro etapas: Etapa 1 es leve y los pacientes presentan fiebre, malestar y tos seca, seguida de una recuperación completa. Etapa 2 se caracteriza por una fase de neumonía sin hipoxia (2a) o con hipoxia (2b) en la que algunos pacientes se recuperan por completo y otros presentan múltiples síntomas (línea de puntos) que persisten y se dice que tiene "Covid Prolongado". Una porción de pacientes progresa a la etapa 3 cuando desarrollan síndrome respiratorio agudo o insuficiencia multiorgánico. Algunos morirán a las 3 semanas y otros se recuperarán completamente o entrarán a la etapa 4 con recuperación parcial (línea de puntos) y tendrán "Covid Prolongado". (32)

### DIAGNÓSTICO.

Para el diagnóstico del COVID-19, se realiza por medio de la presentación clínica, pero debido a la alta tasa de contagio y pacientes asintomáticos (40,5%) lo vuelve ineficaz, por lo que, la OMS y el CDC recomienda utilizar métodos de laboratorios, y exhorta como estándar de oro al PCR en tiempo real tras transcripción inversa (RT-qPCR) y adicionalmente también los test de antígenos. En los primeros se han desarrollado múltiples protocolos, cerca de 200, en diferentes materiales biológicos, como hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos, lavado broncoalveolar, líquido para hacer gárgaras, heces, orinas, y entre otros. Y las diferencias de estas pruebas recaen en los tipos y la cantidad de objetivos genéticos utilizadas. (10)(35)(36)

### ABORDAJE TERAPÉUTICO.

El tratamiento para los pacientes con COVID-19 va depender de la intensidad de los síntomas, así que, en síntomas leves se pueden tratar sintomáticamente y en forma

segura en casa. Pero en pacientes de alto riesgo se necesitará tratamientos adicionales a continuación descritos. (15)

En los tratamientos que hasta dieron mayor efectividad en pacientes críticos fueron los corticoides, como la dexametasona, reduciendo la mortalidad en pacientes con ventilación mecánica invasiva (VNI), y esto se logra gracias a que evita la hiperreactividad inmune modulando la señalización de relacionada con el IFN y secreción de citocinas.(34)

Otros fármacos, son los antivirales, como nir-matrelvir/ritonavir (NTV/r), molnupiravir (MPV) y remdesivir (RDV). Este último demostró un riesgo menor del 87% de hospitalizaciones en comparación con el placebo, pero es limitado para el uso en pacientes graves que requieran oxígeno suplementario o VNI, y para pacientes covid-19 leve a moderado con alto riesgo a desarrollo de covid grave. (11)(26)(15)

También junto con los antivirales se añadió los fármacos antimalárico, como cloroquina o hidrocicloroquina, que demostraron actividad antiviral in vitro. También ha demostrado reducir los niveles de anticuerpos antifosfolípidos y de las células T (CD95) (23) (14)

La azitromicina es el antibiótico más usado durante el tratamiento para los pacientes con covid que presentaron infiltrado lobar en una radiografía de tórax, leucocitosis y niveles elevados de LDH sérico. Pero se relacionó con mayores eventos adversos cardiovasculares como insuficiencia cardiaca aguda, lesión renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda, pero con un 6,6% riesgo de muerte con el tratamiento estándar.(13)

El siguiente grupo de fármacos que ayudaron en el tratamiento fueron los anticuerpos monoclonales, como tocilizumab, sotrovimab, bebtelovimab, casirivimab-imdevimab, bam-lanivimab-etesevimab, pero

fueron posteriormente discontinuados de su uso en E.E.U.U. Otros fármacos que también pueden ayudar a disminuir la hiperinflamación son anakinra, baricitinib, vilobelimab y tocilizumab, los cuales obtuvieron muy buenos resultados reduciendo la mortalidad global en diversas poblaciones de investigaciones realizadas.(11)(37)(26)

## **VACUNAS.**

Otra forma que se desarrolló para combatir a la pandemia del Covid-19 fue el desarrollo de múltiples vacunas, que en el momento se encontraban en diversas fases clínicas y provenientes de varias empresas de casi todos los continentes, algunas impulsadas por los gobiernos nacionales de un país o como impulso de la empresa privada o colaboración compartida, y también investigaciones de vacunas entre colaboración de países. Para la elaboración de las vacunas contra SARS-CoV-2, se puede venir de muchos orígenes, pero los tres tipos de vacunas que engloban la vacuna son:

- a) Partículas completas del virus SARS-CoV-2
- b) Proteína S de longitud completa o trimérica
- c) Subunidades de la proteína S

Por ejemplo, de las vacunas en base a partículas completas del virus, existen las inactivadas como la Sinopharm y CoronoVac de China, en cambio las vivas atenuadas tenemos a la Codagenix participación conjunta de Estados Unidos y China. Las proteínas S, según sea a base de nucleótidos como BioNTech/FPfizer de la FDA de Estados Unidos, Imperial College London de Reino Unido o la CureVac de Alemania, aquí también pueden ser por vectores virales como CanSino de China, Astrazeneca de la Universidad de Orford o Greffex de Estados Unidos. (28)

También existen vacunas con subunidades de la proteína S como Clover

biopharmaceuticals de China y Reino Unido, la Kentucky bioprocessing de Estados Unidos y Sanofi de Francia.(38)(31)(23)

## **COMPLICACIONES DE LAS VACUNAS CONTRA SARS-COV-2.**

Se menciona las complicaciones más frecuentes en cada uno de los sistemas o aparatos más relevantes sin distinción del tipo de vacuna o de la aparición de las complicaciones posvacunación contra el SARS-CoV-2.

### **GENERALES.**

Como en toda vacuna inyectable los efectos adversos esperables en la vacuna contra el SARS-CoV-2 fueron cefalea, mialgias, fatiga y dolor localizado. (39)

### **NEUROLÓGICAS.**

Entre las principales complicaciones sistémicas se encuentran los casos de cefaleas que inicia 3 días después de la vacunación, desde cefaleas tipo migraña hasta cefaleas opresivas o punzantes. Y otra complicación menos frecuente fue la presencia del Síndrome de Guillan-Barré, el cual es una condición rara que pone en peligro la vida del paciente. (17)

### **HEMATOLÓGICAS.**

Dos condiciones más frecuentes dentro de este grupo de complicaciones son, la trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna (VITT) y el síndrome de trombosis con trombocitopenia (TTS), que pueden llegar a presentar hasta en un 2,6% en pacientes no críticos hospitalizados y en el 35.3% en pacientes críticos. El VITT se manifiesta con eventos trombóticos y trombocitopenia, por ejemplo en la venas del cerebro, y se asume que el mecanismo fisiopatológico es por medio de los anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4). (40)

## **CARDIOVASCULARES.**

Entre las complicaciones cardiovasculares frecuentes tenemos a las palpitations y taquicardia entre un 30% y 44%, después se encuentra el accidente cerebrovascular, miocarditis (0,009%), infarto de miocardio, arritmias, pericarditis y shock cardiogénico que son complicaciones raras después de la vacunación contra el SARS-Cov-2. (41)(42)

## **DIGESTIVAS.**

La complicación más frecuente fue la hepatitis autoinmune, seguida de la trombosis de la vena porta, y la tercera complicación más frecuente es el aumento de las enzimas hepáticas. (39)

## **GINECOLÓGICAS.**

De la población total de mujeres vacunadas contra el COVID-19, aproximadamente presentan menorragias en un 24,24% (IC 95%; 12,8-35,6%), seguido de oligomenorrea de 22,7% (IC 95%; 13,5-32,0%) y polimenorrea de 16,2% (IC 95%; 10,7-21,6%), no se sabe con claridad cuál o cuáles podrían ser los mecanismo o vías fisiopatológicas que producen estos eventos adversos pero se ha propuesto el estrés ambiental y también estrés biológico que produce la propia vacuna que aumenta la respuesta inmune resultando en un cambio hormonal, también se cree que se puede producir anticuerpos y activación de las células que atacan al endometrio. (43)

## **DERMATOLÓGICAS.**

En este grupo de complicaciones se describen a las lesiones urticariales, erupciones vesiculares, lesiones necróticas de livedo, sabañones, y erupciones maculopapulares, y ciertas reacciones secundarias por la vacuna contra el SARS-CoV-2 puede simular a otras dermatosis como el penfigoide ampolloso o el liquen plano, herpes y pénfigo vulgar en muy raros casos o en determinadas ocasiones

desencadenar en enfermedades autoinmunes. (44)(21)

## **MUSCULOESQUELÉTICAS.**

Las lesiones en el hombro relacionadas con la administración de vacunas (SIRVA) son las complicaciones más frecuentes en la mayoría de las vacunas, y no es la excepción de la vacuna contra el SARS-CoV-2 aunque en raros casos y su duración es muy variable. (45)

## **COMPLICACIONES DE LA VACUNA CHADOX1-NCOV-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.**

### **GENERALES**

Se observó efectos adversos generales como, dolor en el lugar de la inyección, eritema local, induración en el lugar de la inoculación de la vacuna, cefalea, artralgia, fatiga, y menos frecuente náuseas, fiebre y vómitos. (46)(47)

### **MUSCULO ESQUELÉTICO**

En el estudio de Upinder Kaur et al, de una población de estudio n=1650 pacientes, el 3.7% (n=57) presentaron trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo, como artropatías en articulación de rodilla, espalda baja, articulación del codo. (48)

### **HEMATOLÓGICOS.**

Se reportó trastornos hematológicos como lo demuestra Reem H. Matar et al, con su estudio que constó de 45 estudios (n=144), con una prevalencia alta en la aparición de trombosis del seno venoso central (CVST) del 38.5% (IC del 95%: 0,309-0,466), la tasa de embolia pulmonar/trombosis venosa profunda fue del 21,1% (IC del 95%: 0,168-0,255) y los restantes casos se distribuyeron en otros eventos tromboembólicos. (49)

## NEUROLÓGICOS.

enfermedades cardiovasculares.

Pocos casos se han reportado como eventos adversos o complicaciones neurológicas de la vacuna ChAdOx1-nCov-19, como es parálisis de Bell (35%, n=13.809), cefalea, y síndrome de Guillain-Barrè (6,28%, n=13.809). (50) (51)

## CONCLUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se aborda la descripción de las principales complicaciones de la vacuna ChAdOx1-nCov-19 en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Y lo que se resalta en nuestra investigación es la recurrencia en los diferentes estudios, de tres principales sistemas o aparatos afectados por la vacunación, musculoesquelético, hematológico y neurológico.

La principal complicación fue la artropatía, que puede aparecer en diferentes regiones de sistema esquelético como articulación de rodilla, columna vertebral lumbar y articulación del codo como las principales de allí en menor medida en articulaciones del carpo y tarso.

Al igual que muchas vacunas contra el covid-19, la vacuna ChAdOx1-nCov-19 presenta complicaciones hematológicas y que el mecanismo fisiopatológico guarda relación entre las vacunas producidas a partir de proteínas totales o parciales S con vector viral replicante o no, como son trombosis del seno venoso central, embolias y trombosis venosa profunda. También se constata la aparición de pocos casos neurológicos como cefalea, hasta síndrome de Guillain-Barrè (SGB), que son complicaciones que aparecen, en especial SGB, como inmunogenicidad frente a un virus.

Por lo tanto, las complicaciones posvacunación de ChAdOx1-nCoV-19 son pocas, y posee una buena seguridad, baja inmunogenicidad en pacientes con



## REFERENCIAS

1. Gudadappanavar AM, Benni J. An evidence-based systematic review on emerging therapeutic and preventive strategies to treat novel coronavirus (SARS-CoV-2) during an outbreak scenario. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2020;31(6).
2. Attia YA, El-Saadony MT, Swelum AA, Qattan SYA, Al-qurashi AD, Asiry KA, et al. COVID-19: pathogenesis, advances in treatment and vaccine development and environmental impact—an updated review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28(18):22241–64.
3. Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zang GD. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. viruses*. 2020;12(372).
4. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, Lerner ZI, Knight HE, Erwin A, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. Vol. 35, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2021. p. 269–92.
5. Li S, Li S, Disoma C, Zheng R, Zhou M, Razzaq A, et al. SARS-CoV-2: Mechanism of infection and emerging technologies for future prospects. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(2).
6. Arashkia A, Jalilvand S, Mohajel N, Afchangi A, Azadmanesh K, Salehi-Vaziri M, et al. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike (S) protein based vaccine candidates: State of the art and future prospects. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology*. TEHRAN; 2021. p. 15.
7. Shakoori TA, Hafeez MM, Malik A. Could covid-19 be a hemoglobinopathy? *Acta Clinica Croatica*. 2020;59(4):740–4.
8. Guo L, Wang M, Zhang L, Mao N, An C, Xu L, et al. Transmission risk of viruses in large mucosalivary droplets on the surface of objects: A time-based analysis. Vol. 51, *Infectious Diseases Now*. 2021. p. 219–27.
9. Morgun A V., Salmin V V., Boytsova EB, Lopatina OL, Salmina AB. Molecular mechanisms of proteins - targets for SARS-CoV-2 (review). *Sovremennyye Tehnologii v Medicine*. 2020;12(6):98–110.
10. Pinhata JMW, Brandao AP, Leite D, Oliveira RS de, Fukasawa LO, Gonçalves MG, et al. Rapid response of a public health reference laboratory to the COVID-19 pandemic. *Journal of medical microbiology*. 2023;72(10):1–10.
11. Liao Y. Identification of potential new COVID-19 treatments via RWD-driven drug repurposing. *Scientific Reports* [Internet]. 2023;13(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40033-8>
12. Hirai J, Mori N, Sakanashi D, Ohashi W, Shibata Y, Asai N, et al. Real-World Experience of the Comparative Effectiveness and Safety of Combination Therapy with Remdesivir and Monoclonal Antibodies versus Remdesivir Alone for Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 and Immunosuppression: A Retrospective Single-Center Stu. *Viruses*. 2023;15(9):1952.
13. Relationship Between Azithromycin and Cardiovascular Outcomes in Unvaccinated Patients With COVID 19 and Preexisting Cardiovascular Disease.pdf. 2023.
14. Kowatsch MM, Lajoie J, Mwangi L, Omollo K, Oyugi J, Hollett N, et al. Hydroxychloroquine reduces T cells activation recall antigen responses. *PLoS ONE* [Internet]. 2023;18(8 August):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0287738>
15. Blair HA. Remdesivir: A Review in COVID-19. *Drugs* [Internet]. 2023;83(13):1215–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01926-0>
16. Ojeniyi T, Eguavoen A, Chinye-Nwoko F. Moving the needle for COVID-19 vaccinations in Nigeria through leadership, accountability, and transparency. *Frontiers in public health*. 2023;11(September):1199481.

17. Atalar AÇ, Acarlı ANÖ, Baykan B, Martelletti P, Bolay H, Ertaş M, et al. COVID-19 vaccination-related headache showed two different clusters in the long-term course: a prospective multicenter follow-up study (COVA-Head Study). *The journal of headache and pain* [Internet]. 2023;24(1):132. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37773092>
18. Yang C, Tsang MY, Zypchen LN, Luong C. Pericardial effusion and systemic capillary leak syndrome late post-SARS-CoV-2 vaccination. *BMJ case reports*. 2023;16(10):3–5.
19. Kim N. Intraneural ganglion cyst of the peroneal nerve occurring after coronavirus disease-19 vaccination: A case report. *Human vaccines & immunotherapeutics* [Internet]. 2023;19(3):2265657. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2265657>
20. Karavanaki K, Karanasios S, Soldatou A, Tsolia M. SARS-CoV-2 vaccination in children and adolescents with and without type 1 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2023;226–36.
21. Khalayli N, Omar A, Kudsı M. Pemphigus vulgaris after the second dose of COVID-19 vaccination: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2023;17(1):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04055-0>
22. Chen C, Chen N, Xie L, Luo Y, Ma J, Li T. Vaccination against COVID-19 and potential protective effects on seizure recurrence in children with epilepsy: A cross-sectional survey. Vol. 8, *Epilepsia Open*. 2023. p. 1133–41.
23. Wang M, Qi J, Liu Y. Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination: Clinical characteristics of 35 reported cases. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2023;17(3):177–82.
24. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gómez-Pinedo U, Márquez-Aguirre AL, Mateos-Díaz JC, et al. Infection Mechanism of SARS-COV-2 and Its Implication on the Nervous System. *Frontiers in Immunology*. 2021;11(January):1–7.
25. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Frontiers in Public Health*. 2021;8(January):1–9.
26. Abdelghany TM, Ganash M, Bakri MM, Qanash H, Al-Rajhi AMH, Elhussieny NI. SARS-CoV-2, the other face to SARS-CoV and MERS-CoV: Future predictions. *Biomedical Journal* [Internet]. 2021;44(1):86–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.10.008>
27. Fenizia C, Galbiati S, Vanetti C, Vago R, Clerici M, Tacchetti C, et al. SARS-CoV-2 entry: At the crossroads of CD147 and ACE2. *Cells*. 2021;10(6).
28. Lim HX, Lim J, Jazayeri SD, Poppema S, Poh CL. Development of multi-epitope peptide-based vaccines against SARS-CoV-2. *Biomedical Journal* [Internet]. 2021;44(1):18–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.09.005>
29. Murugan C, Ramamoorthy S, Kuppuswamy G, Murugan RK, Sivalingam Y, Sundaramurthy A. COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. Vol. 193, *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. p. 1165–200.
30. Megha Prasad; Martin Leon.; Lilach O. Lerman AL. Viral Endothelial Dysfunction: A Unifying Mechanism for covid-19. *Mayo clinic*. 2020;2507(February):1–9.
31. Shah SMA, Rasheed T, Rizwan K, Bilal M, Iqbal HMN, Rasool N, et al. Risk management strategies and therapeutic modalities to tackle COVID-19/SARS-CoV-2. Vol. 14, *Journal of Infection and Public Health*. 2021. p. 331–46.
32. Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. “LONG COVID”—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacology Research and Perspectives*. 2022;10(1):1–10.
33. Elyaspour Z, Zibaenezhad MJ, Razmkhah M, Razeghian-Jahromi I. Is It All About Endothelial Dysfunction and Thrombosis Formation? The Secret of COVID-19. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27.

34. Engel JJ, van der Made CI, Keur N, Setiabudiawan T, Röring RJ, Damoraki G, et al. Dexamethasone attenuates interferon-related cytokine hyperresponsiveness in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*. 2023;14(August):1–16.
35. Sarkar MMH, Naser SR, Chowdhury SF, Khan MS, Habib MA, Akter S, et al. M gene targeted qRT-PCR approach for SARS-CoV-2 virus detection. *Scientific reports* [Internet]. 2023;13(1):16659. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43204-9>
36. Muzellina VN, Abdullah M, Kurniawan J, Rizka A. Relationship between anal swab PCR for SARS-CoV-2 with gastrointestinal clinical manifestations and severity of COVID-19 infection in Indonesia. *F1000Research*. 2023;12:358.
37. Chen C, Fang J, Chen S, Rajaofera MJN, Li X, Wang B, et al. The efficacy and safety of remdesivir alone and in combination with other drugs for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2023;23(1):672. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08525-0>
38. Joly E. Confronting Covid-19 by exploring the possibility of vaccinating with live SARS-CoV-2 virus itself, via a route that would reduce the incidence of pulmonary complications. *F1000Research*. 2020;9(May):1–12.
39. Alhumaid S, Al Mutair A, Rabaan AA, ALShakhs FM, Choudhary OP, Yong SJ, et al. New-onset and relapsed liver diseases following COVID-19 vaccination: a systematic review. *BMC Gastroenterology* [Internet]. 2022;22(1):1–54. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02507-3>
40. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. Vol. 32, *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022. p. 249–56.
41. Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, Moeed A, Atif AR, Asghar MS, et al. Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: A systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia. Vol. 11, *Immunity, Inflammation and Disease*. 2023.
42. Sularz AK, Hua A, Ismail T. SARS-CoV-2 vaccines and myocarditis. *Clinical medicine (London, England)*. 2023;23(5):495–502.
43. Christa L. Walker, Igor Rudan, Li Liu HN. COVID-19 vaccination and menstrual disorders among women: Findings from a meta-analysis study. *Ann Oncol*. 2020;7(May):19–21.
44. Fernández-Figueras MT. Dermatopathology of COVID-19 infection and vaccination. *Pathologie*. 2022;43(Suppl 1):114–8.
45. Miyano M, Tsukuda Y, Hiratsuka S, Hamasaki M, Iwasaki N. Chronic shoulder injury related to vaccine administration following coronavirus disease 2019 vaccination: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2023;17(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04198-0>
46. Kulkarni, P. S., Gunale, B., Kohli, S., Lalwani, S., Tripathy, S., et al. Phase 3, randomized, non-inferiority study of a heterologous booster dose of SARS CoV-2 recombinant spike protein vaccine in adults. *Scientific reports*. 2023. 13(1), 16579. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43578-w>
47. T Sathyapalan, D., Moni, M., Prasanna, P., Marwaha, V., Bala Madathil, S. et al. Adverse events associated with Covishield vaccination among healthcare workers in a tertiary hospital in South India. 2022. *Vaccine: X*, 12, 100210. <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2022.100210>
48. Kaur, U., Fatima, Z., Maheshwari, K., Sahni, V., Dehade, A. et al. Long-Term Safety Analysis of the ChAdOx1-nCoV-19 Corona Virus Vaccine: Results from a Prospective Observational Study in Priority Vaccinated Groups in North India. 2023. *Drug safety*, 46(6), 553–563. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01301-8>
49. Matar, R. H., Than, C. A., Nakanishi, H., Daniel, R. S., Smayra, K. et al. Outcomes of patients with thromboembolic events following coronavirus disease 2019 AstraZeneca vaccination: a systematic review and meta-analysis. 2022. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 33(2), 90–112. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001113>

50. Folegatti, P. M., Jenkin, D., Morris, S., Gilbert, S., Kim, D. et al. Benefit-Risk Assessment of Vaccines by Technology Working Group BRAVATO, ex-V3SWG) (2022). Vaccines based on the replication-deficient simian adenoviral vector ChAdOx1: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. 2022. *Vaccine*, 40(35), 5248–5262. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.008>

51. Castillo, R. A., & Castrillo, J. C. M. NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19 VACCINE. 2022. *Neurologia* (Barcelona, Spain), 10.1016/j.nrl.2022.09.005. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.09.005>