

EYP3007 Consultoría Estadística

Caso 3

Diego Aravena

Alonso Campos

Axel González

June 10, 2023

Abstract

Dada la situación del país de Costa Rica en el contexto de la pandemia durante los años 2020 y 2021, sitúandose en pleno combate contra el virus COVID-19, surge la llegada de las vacunas tras meses de haberse declarado pandemia mundial. Sin embargo, dada la necesidad de una inmunización los estudios no siempre resultan ser acordes para todo público, por lo cual empiezan a surgir problemas con efectos adversos que estas pueden llegar a tener. En este informe se dará respuesta a la pregunta la base de información que fue entregada ¿es suficiente para generar y/o desarrollar un sistema de fármaco vigilancia en Costa Rica?. La respuesta y conclusión a esta interrogante se responderá siguiendo criterios dictados por la OMS, de manera de ir verificando y contrastando realidades. Luego, dada la información que dispone el gobierno de Costa Rica es posible percibir ciertas falencias en la recopilación y estructuración de los datos tal que estos no logran ser suficientes para determinar la implementación de un sistema de vigilancia, por lo que que es necesario mejorar este aspecto para obtener así análisis más adecuados y eficaces antes de ver si implementar o no un sistema de farmacovigilancia.

1 Introducción

Desde los orígenes el ser humano se ha visto involucrado en una amplia variedad de situaciones en las cuales su existencia se ha visto comprometida por diversos factores, esto a causa de agentes externos como internos. La constante evolución le ha permitido dominar o sobrevivir a todo aquello que pueda estar a su alcance y que de solo pensarlo le pueda generar algún peligro, por ejemplo animales salvajes, catástrofes naturales, inclusive otros seres humanos. Sin embargo, hay aspectos que, si bien los ha podido tratar desde hace miles de años, también han logrado ir evolucionando a la par del ser humano. Hablamos de las enfermedades que lo han estado afectando constantemente, y por más remedio que exista, pareciera que siempre vuelven y que lo hacen con más fuerza. De aquí nace la necesidad intrínseca de estar lidiando constantemente contra nuevas enfermedades que van surgiendo a través del tiempo, hasta hallar algún método de curación o una cura como tal, que luego es compartida con quienes padecen el problema para el cual fue creada. No obstante, poco a poco van apareciendo situaciones en las que dicha medicina parece funcionar en ciertas personas y en otras no, y es desde este punto que el ser humano empieza a reflexionar sobre cómo está formado. Logra darse cuenta que por "dentro" no todos somos iguales y que podemos reaccionar de múltiples formas a un mismo tratamiento o cura.

Hoy en día, con las nuevas tecnologías los tratamientos creados por especialistas que son dispuestos al público general debieron haber pasado previamente por estudios experimentales, tal que, se logren identificar todos los efectos secundarios que puede llegar a padecer una persona que haga uso de este. Pasar por aquel procedimiento es sumamente necesario pues, asegura y certifica un mínimo de efectividad de la cura o tratamiento. Un ejemplo claro son las vacunas, las cuales son creadas para combatir y prevenir enfermedades y que surgen a partir de estudios experimentales con el objetivo de posteriormente ser producidas en masa para una población en específico. De este modo entonces, sería natural preguntarse sobre lo que conversábamos previamente; una vez que se aprueba la vacuna y se libera al público ¿cuántas personas se verán afectadas negativamente por esta?, y si estas tuvieron que pasar por un estudio previo

¿será posible entonces que, aún así la salud de una persona pueda verse perjudicada luego de haberle administrado una dosis?. En caso de que la salud de un individuo se vea comprometida, ¿sería correcto decir que la causa pudo haber sido la vacuna propiamente tal?. Toda esta clase de preguntas son totalmente válidas y, además tuvieron que haber salido a la luz en algún momento del estudio. Esto surge a partir de la hipótesis de que nuestro organismo actúa distinto de otros al verse enfrentado a diversas situaciones.

Aquí la pregunta que da motivo a todo esto es de si es posible determinar que los síntomas que son perjudiciales para la salud luego de haberse inoculado es causa directa de la vacuna, y para ello se debe considerar ciertos criterios que puedan ser aplicables para determinar esta causa-efecto. Uno de los métodos que puede ser utilizado para analizar este tipo de situaciones es la farmacovigilancia.

2 Sistema de Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se define como el conjunto de ciencias y actividades relacionadas con la detección, la evaluación, la comprensión y la comunicación de eventos adversos supuestamente atribuibles a los medicamentos que se le son recetados/indicados a los pacientes, esta definición es entregada por la OPS. En el año 2002 esta definición fue ampliada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo no solo los efectos adversos de los medicamentos sino que se consideran cualquier problema relacionado con los medicamentos. [1]

2.1 Análisis del procedimiento para implementar un sistema de farmacovigilancia

El procedimiento descrito a continuación está basado en el manual de vigilancia de ESAVI en la Región de las Américas dictado por la Organización Mundial de la Salud. [2]

Para verificar si efectivamente la información que se tiene disponible es suficiente para implementar un sistema de farmacovigilancia se debe tener ciertas consideraciones con respecto a la calidad de los datos recopilados, lo que a su vez está también relacionado con el origen de estos. Luego, la información que es recopilada debe incluir variables esenciales para la notificación de un ESAVI, la cual está estipulada en las directrices para la recopilación, el análisis y la presentación de datos sobre la seguridad de las vacunas en los sistemas de vigilancia [3].

De inicio se busca identificar apariciones de nuevas sospechas de asociación entre la vacuna y los eventos adversos (señales), también problemas asociados con la calidad del producto y errores sistemáticos o programáticos. Estas sospechas están fundamentadas en la aparición de señales, que se definen como cualquier información de múltiples orígenes que sugiere una nueva asociación causal potencial, o un aspecto nuevo de una asociación conocida entre una intervención y un evento o un grupo relacionado de eventos” [4].

Para dar con lo anterior se debe recopilar información de manera periódica para evaluar el comportamiento agregado de los eventos. Para ello se propone la siguiente secuencia de análisis:

1. Primero se debe evaluar la frecuencia de datos faltantes, incongruencias entre variables y errores que estas puedan traer dado un mal registro. En caso de tener reiterados errores sistemáticos será necesario revisar el origen del error para corregirlo y evaluar su influencia.
2. Luego se debe realizar un análisis descriptivo de los datos, este debe considerar medidas de resumen de variables como la edad, sexo, la localización, frecuencia de los eventos adversos y las características de la persona a modo de poder individualizarla. Al tratarse de una vacuna, se debe describir la frecuencia de los eventos adversos y su relación con el tipo de vacuna, además de la dosis, cepa vacunal, vía de administración y el lote. En adición se debe calcular el período entre la vacunación y el inicio de los síntomas, y entre este y la fecha de notificación. También se debe

caracterizar los casos por zona geográfica y la relación temporal entre los casos en una curva de frecuencia de eventos y tiempo. Claramente para llevar a cabo estos análisis es necesario disponer de la información mínima requerida para este tipo de casos.

3. Se debe analizar las tasa de incidencia de ESAVI en el período de análisis. Para ello se usará como denominador la cifra más confiable disponible, la cual no siempre está dispuesta a manos del analista. Estas tasas se calculan por tipo de evento adverso, por vacuna, por laboratorio productor, por grupos de edad, sexo y por sitios geográficos, sin olvidar las tendencias de las tasas a través del tiempo. Los denominadores para calcular las tasas de ESAVI pueden ser:

- (a) Número de dosis administradas en la población: *corresponde al más confiable.*
- (b) Número de dosis distribuidas: una desventaja es que *puede subestimar la tasa.*
- (c) Número de dosis calculadas por zona: estimación de cantidad de dosis administradas en una región según el tamaño de su población. *Muy variable e impredecible.*
- (d) Número de individuos objetivo: *puede resultar en un valor muy amplio.*

Para una correcta interpretación de las tasas de ESAVI y los comportamientos a través del tiempo es útil conocer las siguientes medidas para tener una referencia:

- (a) Tasa de incidencia basal: es la incidencia del cuadro clínico en la población no vacunada.
- (b) Tasa prevista o conocida del ESAVI: es la tasa observada en ensayos clínicos o estudios observacionales de la vacuna previo a la comercialización.

Bajo el contexto de emergencias de salud pública como el covid-19, es útil monitorizar las tasas de incidencia basal y compararlas con las observadas en personas vacunadas. Luego para posibilitar una correcta interpretación de los indicadores calculados, es necesario tener en cuenta el origen de los datos en relación con:

- (a) El tipo de vacuna
 - (b) La edad
 - (c) La cantidad de dosis de la misma vacuna administradas en la persona
 - (d) Período: el momento de la aparición del evento adverso podría ser distinto que el instante posterior de haberse administrado la vacuna
 - (e) Método de vigilancia: si el método de notificación es pasiva o activa.
 - (f) Condiciones de base de la persona: pueden ocurrir asociaciones no deseadas.
4. De los mismos datos es posible construir indicadores que permitan medir la calidad de la vigilancia. Algunos ejemplos son la tasa de notificación de ESAVI, la notificación e investigación oportuna, completitud de la notificación y validez de los datos.

Otro aspecto importante que se debe considerar dada la fuente de información es la correcta estandarización de las variables, ya que, a veces la información viene de distintas fuentes y, por lo tanto a modo de querer detectar correctamente una señal es necesario codificar de la misma manera algún síntoma o diagnóstico en todas las fuentes de información. Una de las normas que se puede utilizar como guía es el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

3 Caso de estudio

3.1 Contexto

Se nos ha entregada una base de datos perteneciente a la OPS que contiene los registros de los efectos adversos de la vacuna contra el covid-19 en Costa Rica, estos registros inician el 18 de Diciembre del 2020 y finalizan en Diciembre del 2021, es decir, nos entregan los registro de inoculación de un año, con

esta base de datos se nos solicita evaluar/ratificar si el sistema de salud de Costa Rica con su recolección y análisis de la información que poseen son capaces de desarrollar un sistema de Farmacovigilancia o es necesario que se mejore el sistema de recolección y análisis de la información para poder implementar dicho sistema.

3.2 Análisis exploratorio de datos

La base de datos que se nos fue entregada para la realización de esta consultoría cuenta con 10.350 registros, es decir, son 10.350 personas que fueron inoculadas contra el virus sarcov 2, o mundialmente conocido como Covid-19. De esta misma base notamos que cuenta con un total de 33 variables, las que son expuestas en la tabla 1, en la cual se puede notar la ausencia de algunas variables esenciales tales como:

- Información sobre el paciente o su relación con la persona que notifica.
- Historial médico.
- Medicamentos que utiliza antes y después de administrada la vacuna.
- Historial de vacunas y recurrencia de ESAVI similares.
- Información clara adicional de la vacuna administrada.
- Lugares del cuerpo en donde se ha vacunado previamente.
- Método y vía de administración (intramuscular, intradermal, subcutáneo, etc.).
- Longitud y calibre de la aguja.
- Recurrencia del ESAVI antes y después de la vacunación.
- Resultados de exámenes de laboratorio posterior al ESAVI.
- Tratamiento dado para aliviar el ESAVI.

Por otro lado, se puede observar que la frecuencia de datos faltantes va variando, donde en ciertas variables alcanza a llegar hasta cerca de un 93% pero en términos generales ronda cerca del 2%. Sin embargo, existen variables que incluyen dentro de sus categorías valores como "NI" (por ejemplo en Sexo), por otro lado también hay variables que repiten la misma información, tal como pasa con `Nombre_vacuna` y `Laboratorio` o simplemente contienen información mal ingresada, lo cual sucede en la mayoría de variables que son del tipo *character*, sobre todo las variables en donde se indican los síntomas, además de las que están asociadas a fechas (estas vienen en diferentes formatos). Peor aún es que no se tenga información acerca de la descripción de algunas variables, tales como `ST`, `CP`, `Resultado_Algoritmo`, etc. e incluso el significado de los valores que estas toman, por ejemplo la variable `Sesión` no se tiene información acerca de los valores que esta adquiere. Todo esto da cuenta de una incongruencia que existe en los datos y mala gestión en la recopilación de estos.

Si bien, con la información disponible es posible realizar una limpieza y estandarización de los datos para posteriormente realizar un análisis descriptivo, esta será una tarea tediosa para la persona encargada, puesto que habrá momentos en que la información recopilada será difícil de interpretar o darle valor. Por ejemplo, se hace referencia a la redundancia que existe en las variables, sobre todo aquellas que están asociadas a los síntomas y a las fechas, un ejemplo de esto es ¿Cómo definir un ESAVI descrito como "Deseos de morir"? o ¿Cómo interpretar una fecha ingresada como año 2000?.

Difícilmente se puede hablar sobre el cálculo de las tasas de incidencia de los ESAVI, puesto que no se tiene ningún conocimiento sobre alguna cifra confiable la cual pueda ser utilizada como denominador, para ello habría que recurrir a información del gobierno de Costa Rica sobre la campaña de vacunación.

No obstante, aún sí pudiendo lograr calcular dichas tasas, no se dispondría de ningún parámetro que sirva como referencia. La base de datos no otorga ninguna información sobre la población no vacunada ni sobre los estudios experimentales realizados por los laboratorios especializados.

3.3 Análisis

Como se desea determinar si los datos permiten recomendar la recolección y el análisis de información para desarrollar un sistema de farmacovigilancia, en primer lugar definiremos un criterio. Este informe se utilizará como criterio la proporción de personas con efectos adversos negativos, ya que de esta forma, si la proporción es significativamente alta, entonces el sistema de salud de Costa Rica debería estudiar a los pacientes vacunados.

Por esta razón, se estudiará las enfermedades más recurrentes según la vacuna administrada.

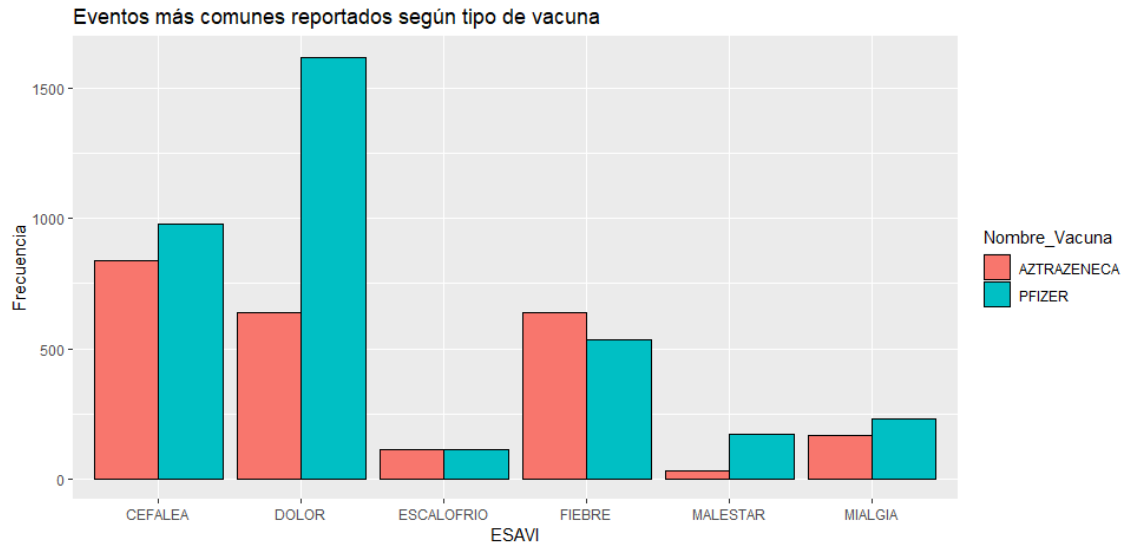


Figura 1: Gráfico de barras para los eventos con mayor frecuencia de reporte según el tipo de vacuna

Como se observa en la Figura 1 los efectos adversos más comunes en las personas vacunadas son cefalea, dolor (donde puede ser dolor intenso o en alguna parte del cuerpo en específico), escalofríos, fiebre, malestar y mialgia (dolor muscular). Con lo anterior se observa que los efectos más comunes no tienden a afectar gravemente la salud de las personas, pues son enfermedades o afecciones comunes. Además, estas enfermedades en la mayoría de los casos no son letales. Más aún, algunos efectos podrían ser no directamente atribuibles a los efectos de la vacuna, sino que, pueden deberse a otros factores, por ejemplo, en el caso de cefalea podría atribuirse a estrés.

Posteriormente, se estudiará la manera que se determinará si el efecto es perjudicial o no. En la base de datos disponible, existen tres variables que podrían ser de utilidad. Éstas son gravedad, severidad y desenlace ESAVI. Las proporciones de los valores de las dos primeras variables son:

Categoría	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
Leve	9736	94%
Moderado	263	2.54%
NA	350	3.38%

Tabla 2: Severidad

Categoría	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
Grave	81	1%
No Grave	10000	96%
No hay respuesta	268	3%

Tabla 3: Gravedad

Categoría	Cantidad
	Absoluta
DESCONOCIDO	4268
EN RECUPERACION/ EN RESOLUCION	762
MORTAL	32
NO RECUPERADO/ NO RESUELTO	758
RECUPERADO/ RESUELTO	4503
RECUPERADO/RECUPERADO CON SECUELAS	24
NA	3

Tabla 4: Desenlace ESAVI

Como se puede apreciar, la variable Severidad solamente presenta dos categorías que son Leve y Moderado, por lo que no entrega información sobre la gravedad del efecto adverso. Por el contrario, la variable gravedad presenta dos categorías (Grave y No Grave), sin embargo, la poca cantidad de categorías no refleja los posibles desenlaces de los efectos adversos, es decir, que no entrega información de los posibles impactos, pues solo es binario, además la proporción de graves es bastante baja. Por lo que se utilizará la variable Desenlace ESAVI.

El objetivo del estudio es determinar si los datos permiten recomendar la recolección y el análisis de información para desarrollar un sistema de farmacovigilancia, para ello podría ser de interés el desenlace de las personas que se vacunan, pues de cierto modo podría ser una manera de medir el impacto que tuvieron los ESAVI en las personas inoculadas.

En primer lugar se crea una nueva categoría de desenlace como desenlace perjudicial que, como indica su nombre, son aquellos desenlaces que afectaron negativamente la salud de las personas. Para ello se considerarán los desenlaces mortal, no recuperado / no resuelto y recuperado con secuelas, el resto correspondería a la categoría de desenlace no perjudicial, es decir, aquellos quedaron en recuperación / en resolución o recuperado / resuelto. En lo anterior, se supone implícitamente que las personas en recuperación tendrán un desenlace favorable, posteriormente se evaluará el impacto de este supuesto. De esta manera se desea determinar $P(N)$ donde N es el evento tal que el desenlace de la persona es perjudicial dado que está vacunada. Luego se define la variable O como el evento cuando el desenlace es observado o conocido, por consiguiente, utilizando el teorema de probabilidades totales, se puede derivar lo siguiente:

$$P(N) = P(N|O)P(O) + P(N|O^c)P(O^c) \quad (1)$$

De la ecuación (1) es posible concluir de que existe un valor que no se puede conocer, es decir, la proporción que personas con desenlace negativo dado que se desconoce el impacto del ESAVI. Sin embargo, es posible indagar sobre el rango de valores que puede tomar es probabilidad, en primer lugar reemplazando los valores estimados con los datos entregados se tiene que

$$P(N) = \frac{814}{6079} \cdot \frac{6079}{10350} + P(N|O^c) \frac{4271}{10350} \quad (2)$$

Luego podemos obtener intervalos de identificación parcial para determinar los posibles valores que puede tomar $P(N)$ considerando el supuesto de que la probabilidad $P(N|O^c)$ estará entre 0 y 1. Lo anterior

se interpreta de la siguiente manera: de los casos no observados ninguno tendrá un desenlace negativo o todos tendrán un desenlace perjudicial, respectivamente. Por lo tanto, el intervalo resulta

$$0.078 \leq P(N) \leq 0.49 \quad (3)$$

De la ecuación (3) podemos concluir que la probabilidad de que una persona tenga un efecto negativo es, al menos, un 0.078 y a lo más 0.49. De esta forma el intervalo no entrega información suficiente para implementar un sistema de farmacovigilancia debido a que, por un lado la probabilidad de desenlace grave es alrededor de 0.08, no se podría considerar como un porcentaje suficiente de efectos adversos perjudiciales como para invertir en un sistema de farmacovigilancia. Y por el contrario, empleando el otro extremo del intervalo, existe una probabilidad de 0.49 que una persona vacunada tenga un desenlace perjudicial, por ende empezaría a ser recomendable implementar un sistema de vigilancia.

Anteriormente, se propuso emplear la categoría en recuperación / en resolución como un resultado favorable. Ahora se utilizará el caso contrario, en otras palabras, suponer que las personas en recuperación / en resolución tendrán un resultado desfavorable. De esta manera, se obtiene el siguiente intervalo de identificación parcial reemplazando los valores en la ecuación (1)

$$0.152 \leq P(N) \leq 0.565 \quad (4)$$

Los resultados se pueden apreciar en la ecuación (4). De esta forma se obtiene que la probabilidad de que una persona al vacunarse tenga resultados perjudiciales puede ser al menos 0.152 y a lo más 0.565. Por ende, en este caso la información recopilada sustentaría la idea de implementar un sistema de farmacovigilancia, ya que, aproximadamente 1 de cada 6 personas vacunadas tendrá un efecto negativo.

No olvidar que las conclusiones del análisis anterior dependen del supuesto de la mejoría de los pacientes, por lo que la información entregada en sí misma no presenta evidencia suficiente para recomendar implementar un sistema de farmacovigilancia. Además, como se mencionó anteriormente, se deben incorporar otras variables que podrían modificar el intervalo descrito anteriormente o proponer otro análisis.

4 Conclusión

En primer lugar ya vimos que la base de datos posee un alto índice de ausencia de variables denominadas como esenciales que son de referencia mínima para estudiar la implementación del sistema de vigilancia. Luego, hablando de la información que se dispone, deja bastante que desear dado la falta de información de las variables y sus categorías, además de la falta de implementación de una interfaz adecuada para los usuarios que completan los registros, pues tal como se mencionó, se vuelve difícil para un analista poder categorizar de manera adecuada los síntomas sin haber pasado por algún filtro de algún médico especialista. Es por esto que, una de las primeras recomendaciones para el estado de Costa Rica es establecer un nuevo sistema de registro de los datos donde estos puedan estar bien categorizados usando criterios universales para todo tipo de información, de este modo, un aspecto que se mejoraría en demasía sería el de poder combinar varias bases de datos sin perder ninguna información, dado que todo estará dentro de un mismo esquema y de esta manera lograr soluciones rápidas y eficientes.

En segundo lugar, sería ideal también recopilar periódicamente información sobre los cuadros clínicos que surgen en los centros de salud del país, obteniendo así tasas de incidencia para diversos tipos de cuadros clínicos. Dicho de este modo, será útil para tener como referencia en caso de detectar desproporciones en los casos de algún evento de interés, además cabe destacar que si el sistema mencionado en el punto anterior es implementado, entonces los análisis se volverían más eficaces.

References

- [1] *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 [08.06.23]

- [2] 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>.
- [3] Bonhoeffer, Jan Bentsi-Enchill, Adwoa Chen, Robert Fisher, Margaret Gold, Michael Hartman, Katharina Heininger, Ulrich Hoet, Bernard Jefferson, Tom khuri-bulos, Najwa Kohl, Katrin Marcy, S Nalin, David Pless, Robert Sanabria, Hernan Sleeman, Karen Wise, Robert. (2009). Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. *Vaccine*. 27. 2289-97. 10.1016/j.vaccine.2008.11.035.
- [4] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX Addendum I: methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. Amsterdam: EMA; 2017. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236405.pdf.

Variable	Datos faltantes	Tipo	Descripción
RecNo	0	Numérico	Identificador de la observación
Archivo	0	Caracter	S/I
Fuente	0	Caracter	Canal mediante el cual se reporta el ESAVI
Numero_Notificacion	84	Caracter	Número de notificación del ESAVI
Fecha_Notificacion	11	Caracter	Fecha cuando se notifica el ESAVI
Fecha_Entrada	0	POSIXct	Fecha de cuando ingresa el caso al centro de salud
Fecha_Analisis	273	Caracter	Fecha de cuando se analiza el caso en el centro de salud
Centro	1	Caracter	Sitio al que acude a vacunarse
Edad	1	Caracter	Edad de la persona que notifica el ESAVI
Sexo	1	Caracter	Sexo de la persona que notifica el ESAVI
Nombre_Vacuna	1	Caracter	Nombre de la vacuna que le fue inoculada
Laboratorio	1	Caracter	Laboratorio del cual proviene la vacuna
Lote	4	Caracter	Lote de la vacuna administrada
Fecha_Vacunacion	3	Caracter	Fecha en la que fue inoculado
Motivo_Prescripción	1	Caracter	Motivo por el cual se vacuna
Esavi_1	1	Caracter	ESAVI uno
Esavi_2	3	Caracter	ESAVI dos
Esavi_3	3	Caracter	ESAVI tres
Otros	4	Caracter	ESAVI cuatro
Fecha_Inicio_ESAVI	2	Caracter	Fecha en que inició el ESAVI
Fecha_Final_ESAVI	6	Caracter	Fecha en que finalizó el ESAVI
Desenlace_ESAVI	3	Caracter	Desenlace de la persona
Gravedad	269	Caracter	Gravedad del cuadro clínico
Severidad	271	Caracter	Severidad del cuadro clínico
ST	275	Numérico	S/I
CP	274	Numérico	S/I
RT	274	Numérico	S/I
RX	274	Numérico	S/I
CA	274	Numérico	S/I
Resultado_Algoritmo	276	Numérico	S/I
Causalidad	274	Caracter	Indica el nivel de causalidad del ESAVI con la vacuna
Sesión	278	Caracter	S/I
AESI	9502	Caracter	Evento médicamente significativo identificado recientemente, que tiene el potencial de tener una asociación causal con la vacuna

Tabla 1: Descripción de variables incluidas en la base de datos entregada por el gobierno de Costa Rica