



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel

Reactogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 in workers of a tertiary hospital

Cristina Palomo-Palomo¹, Dulce Guerra-Estévez¹, Alberto Parrado-González^{2,3}, Julia Estaire-Gutiérrez¹, Miguel Reyes-Malia¹, M. Mercedes Romero-Alonso¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Infanta Elena, Huelva. España. ²Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud, Huelva. España. ³Departamento de Psicología Social, Evolutiva y de la Educación, Universidad de Huelva, Huelva. España.

Autor para correspondencia

Alberto Parrado-González
Fundación Andaluza Beturia
para la Investigación en Salud
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n, 4º planta
21001 Huelva. España.

Correo electrónico:
alberto.parrado@dpces.uhu.es

Recibido el 25 de octubre de 2021;
aceptado el 3 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/05/2022).
DOI: 10.7399/fh.13047

Cómo citar este trabajo

Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2022;46(3):152-6.

Resumen

Objetivo: Analizar las reacciones locales y sistémicas aparecidas tras la primera y segunda dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en una muestra de trabajadores de un hospital de tercer nivel, e identificar los factores relacionados con una mayor reactogenicidad a la vacuna.

Método: Se empleó un cuestionario autoadministrado para entrevistar a 291 trabajadores de un hospital de tercer nivel que recibieron la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19 entre enero y marzo de 2021. El cuestionario incluyó preguntas acerca de las variables sociodemográficas de los participantes, infección previa de COVID-19 y las reacciones locales y sistémicas tras la primera y segunda dosis de la vacuna.

Resultados: La reacción más comúnmente informada fue el dolor en el lugar de la inyección, siendo más frecuente tras la primera dosis de la vacuna. Las reacciones sistémicas evaluadas se informaron con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacuna. Las mujeres, los adultos más jóvenes y las personas con una infección previa por COVID-19 notificaron una mayor reactogenicidad. Además, una alta reactogenicidad tras la primera dosis estuvo relacionada con un mayor número de reacciones adversas tras la segunda dosis de la vacuna.

Conclusiones: La distribución de la reactogenicidad en el presente estudio es consistente con los datos reportados en los estudios realizados

Abstract

Objective: To analyze the local and systemic reactions that appeared after the first and second dose of the BNT162b2 vaccine against COVID-19 (Pfizer-BioNTech) in a sample of workers from a tertiary hospital, and to identify the factors related to greater vaccine reactogenicity.

Method: A self-administered questionnaire was used to interview 291 workers from a tertiary hospital who received the BNT162b2 vaccine against COVID-19 between January and March 2021. The questionnaire included questions about the sociodemographic variables of the participants, previous COVID-19 infection, and local and systemic reactions after the first and second dose of the vaccine.

Results: The most common adverse reaction was soreness at the injection site, which was reported more frequently after the first dose of the vaccine. The systemic reactions evaluated were reported more frequently after the second dose of the vaccine. Women, younger adults, and subjects with a prior COVID-19 infection reported increased reactogenicity. Furthermore, high reactogenicity after the first dose was found to be related to a higher number of adverse reactions after the second dose of the vaccine.

Conclusions: The distribution of reactogenicity in the present study is consistent with the data reported in previous studies on the BNT162b2 vaccine, especially in terms of its association with the participants' cha-

PALABRAS CLAVE

Vacunas COVID-19/efectos adversos; SARS-CoV-2;
Vacuna BNT162b2; Seguridad del paciente; Efectos adversos.

KEYWORDS

COVID-19 vaccines/adverse events; SARS-CoV-2;
BNT162b2 vaccine; Patient safety; Adverse events.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

con la vacuna BNT162b2, especialmente en términos de asociación con las características de los participantes. Estos hallazgos pueden facilitar la identificación de personas con mayor probabilidad de presentar una alta reactogenicidad a la vacuna, permitiéndonos anticipar su aparición y tratamiento.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) provocada por la infección del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha causado una pandemia mundial sin precedentes, con importantes implicaciones para la salud pública, la sociedad y la economía^{1,2}. Los esfuerzos globales para combatir la pandemia se han centrado en la investigación y el desarrollo de una vacuna para prevenir la infección. Desde la publicación de la secuencia genética del SARS-CoV-2 el 11 de enero de 2020, se han generado más de 300 candidatos a vacunas en etapas clínica o preclínica, estando bajo autorización condicional de comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) las vacunas BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer/BioNTech), ARNm-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®), ChAdOx1-S (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) y COVID-19 Vaccine Janssen³⁻⁶.

Entre diciembre de 2020 y octubre de 2021, el porcentaje de personas en todo el mundo vacunadas con al menos una dosis es del 48,7%⁷. Sin embargo, la baja tasa de vacunación en países con pocos recursos⁸ y la existencia de una minoría significativa de personas que aún dudan sobre las vacunas frente a COVID-19⁹ suponen una barrera para controlar de manera efectiva la propagación del virus. Recientes estudios sobre la aceptación de estas vacunas han mostrado que el temor a los efectos secundarios es la principal razón para no vacunarse^{10,11}. En consecuencia, una revisión sistemática de las estrategias para abordar las dudas sobre las vacunas reveló que informar de manera honesta sobre los potenciales efectos secundarios es vital para mejorar su aceptación entre la población¹².

Los datos de seguridad de las vacunas examinan si se produce una tasa estadísticamente más alta de un evento adverso (por ejemplo, fiebre) en el grupo vacunado en comparación con el grupo control, además de otros factores como la plausibilidad biológica y el tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio del evento adverso. Los datos publicados en los informes de ensayos clínicos iniciales informan que las reacciones más comúnmente notificadas por los participantes vacunados frente a COVID-19 incluyeron reacciones locales (como dolor en el lugar de la inyección) y reacciones sistémicas (por ejemplo, dolor de cabeza, dolores musculares)¹³⁻¹⁶. Por lo general, estas reacciones fueron de leves a moderadas y ocurrieron de manera transitoria¹⁷, mientras que la aparición de otras reacciones adversas graves o potencialmente mortales fueron muy infrecuentes³⁻⁶.

Hasta la fecha, los datos disponibles sobre los efectos secundarios de la vacuna frente a COVID-19 han sido publicados por estudios financiados por las compañías farmacéuticas y monitorizados por terceros. La promoción de estudios independientes que analicen la seguridad de las vacunas puede favorecer la aceptación por parte de la población, permitiendo el control efectivo de la propagación del virus. De igual manera, aunque el Sistema de Farmacovigilancia permite caracterizar la seguridad de las vacunas ofreciendo información acerca de las reacciones adversas, la notificación espontánea de estas reacciones adversas no permite conocer la prevalencia de las mismas debido a que estas notificaciones se suelen realizar por pacientes individualizados y son aquellas reacciones más importantes las que se suelen notificar. En cambio, la monitorización sistemática de las reacciones locales y sistémicas aparecidas tras la vacunación podría ser de utilidad para los profesionales de la salud y la población general. El presente estudio tiene como objetivo analizar la reactogenicidad de la primera y segunda dosis de una vacuna de ARNm frente a COVID-19. Específicamente, se estudió la reactogenicidad de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en una muestra de trabajadores de un hospital de tercer nivel de la provincia de Huelva. Dado que se ha mostrado que las reacciones adversas no se distribuyen homogéneamente entre la población, también se analizaron los factores relacionados con una mayor reactogenicidad de la vacuna.

Métodos

Estudio postautorización, de evaluación de seguridad, unicéntrico, observacional. Para recopilar información sobre las reacciones locales

características. These findings could facilitate the identification of people at a higher risk of developing high reactogenicity to the vaccine, thereby making it possible to anticipate the appearance of adverse reactions and plan for their treatment.

y sistémicas de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) se tomó una muestra de conveniencia de 305 profesionales sanitarios y no sanitarios de un hospital de tercer nivel de la provincia de Huelva que recibieron la primera dosis de la vacuna entre enero y marzo de 2021, y fueron vacunados con la segunda dosis 21 días después. Todos los participantes tenían entre 18 y 65 años. La información se recopiló mediante la cumplimentación de un cuestionario donde se solicitó a los participantes que indicaran las reacciones locales y sistémicas experimentadas dentro de los siete días tras la administración de cada dosis de la vacuna.

Antes de la administración de cada dosis, todos los participantes fueron informados sobre las condiciones del estudio y el carácter anónimo y voluntario de su participación. El consentimiento informado para participar se obtuvo por escrito antes de la inclusión en el mismo.

El protocolo de este estudio de investigación ha sido aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.

VARIABLES

Características de los participantes: Se registró el sexo y la edad de los participantes.

Infección previa por COVID-19: Se solicitó a los participantes que indicaran si habían recibido un diagnóstico confirmado de COVID-19 previo a la vacunación.

Cuestionario de reacciones adversas: Basado en los datos de seguridad disponibles en la ficha técnica de la vacuna BNT162b2¹⁸ se elaboró un cuestionario que incluyó una reacción local: dolor en el lugar de la inyección; y siete reacciones sistémicas: cefalea, fiebre, insomnio, artralgia o mialgia, náuseas, cansancio y malestar general. Además, dado que el sistema de farmacovigilancia de la EMA ha identificado otras reacciones adversas menos frecuentes, se permitió a los participantes indicar si habían experimentado otras reacciones.

Esta medida de reacciones adversas permitió: 1) registrar la prevalencia de cada una de las reacciones locales y sistémicas evaluadas, y 2) calcular la reactogenicidad total de la vacuna a través de la suma de las reacciones informadas por cada participante (rango 0-9) en cada dosis.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para caracterizar la muestra y examinar la frecuencia de las reacciones locales y sistémicas tras la primera y segunda dosis de la vacuna. Se utilizó la prueba de McNemar para evaluar las diferencias en la prevalencia de cada una de las reacciones adversas entre la primera y la segunda dosis de la vacuna. Se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para estudiar la relación entre el sexo, la edad y cada una de las reacciones locales y sistémicas evaluadas en ambas dosis de la vacuna. La prueba *t* de Student para muestras relacionadas se utilizó para evaluar la diferencia en la reactogenicidad total entre la primera y segunda dosis. La prueba *t* de Student para muestras independientes se usó con el fin de comparar diferencias en la reactogenicidad total de la vacuna en la primera y segunda dosis según el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19. Finalmente, se utilizó un modelo de regresión lineal para evaluar la relación entre la reactogenicidad total de la primera y de la segunda dosis, controlando por las características individuales y la infección previa por COVID-19.

Resultados

De los 305 participantes iniciales, 291 completaron el cuestionario tras la primera y segunda dosis de la vacuna (tasa de respuesta de 95,4%), lo que constituyó la muestra final del estudio. De éstos, 200 fueron mujeres (68,7%), y la media de edad fue 48,46 [Desviación Típica (DT) = 11,77]. El 6,9% indicó haber recibido un diagnóstico positivo para COVID-19.

Tabla 1. Prevalencia de reacciones adversas tras la primera y la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19

| | Primera dosis (%) | Segunda dosis (%) | P |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Reacciones adversas | | | |
| Dolor en el lugar de la inyección | 74,6 | 64,8 | 0,002 |
| Cefalea | 11,3 | 26,8 | < 0,001 |
| Fiebre | 1,4 | 13,2 | < 0,001 |
| Insomnio | 2,7 | 7,3 | 0,004 |
| Artralgia o mialgia | 5,5 | 18,5 | < 0,001 |
| Náuseas | 1,4 | 8,7 | < 0,001 |
| Cansancio | 9,3 | 25,1 | < 0,001 |
| Malestar general | 6,9 | 30,7 | < 0,001 |
| Otras reacciones | 9,3 | 23,4 | < 0,001 |

Reacciones adversas de la vacuna frente a COVID-19

El 81,8% y el 84,0% de los participantes indicaron haber experimentado al menos una reacción adversa tras la primera y la segunda dosis de la vacuna, respectivamente. En la tabla 1 se muestra la prevalencia de reacciones adversas tras la primera y la segunda dosis. El análisis de las reacciones entre la primera y la segunda dosis mostró que las reacciones sistémicas fueron más frecuentes tras la segunda dosis, mientras que las reacciones locales aparecieron en mayor medida en la primera dosis.

El análisis de otras reacciones identificó un total de 15 reacciones diferentes tras la primera dosis y un total de 32 reacciones tras la segunda

dosis. Estas reacciones fueron leves, clasificándose en (1) reacciones similares a la gripe (escalofríos, dolor de garganta, estornudos, etc.); (2) reacciones similares a la alergia (como urticaria, herpes labial, etc.); (3) reacciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, vómitos, dolor estomacal, etc.); (4) reacciones relacionadas con la ansiedad (taquicardias, bajada de tensión, mareos, etc.), y (5) otras reacciones (como dificultad en la visión, hemorragia nasal, etc.). La mayoría de estas reacciones aparecieron en casos aislados, afectando a 1 o 2 participantes. Las reacciones más frecuentes fueron los mareos tras la primera dosis (N = 12) y los escalofríos tras la segunda dosis de la vacuna (N = 18).

En la tabla 2 se muestra la prevalencia de reacciones adversas en función del sexo y la edad de los participantes.

Reactogenicidad total de la vacuna

El análisis de la reactogenicidad total de la vacuna mostró que el número de reacciones reportadas por los participantes tras la segunda dosis (M = 2,10; DT = 2,07) fue significativamente mayor que tras la primera dosis (M = 1,22; DT = 1,11; $p < 0,001$).

La reactogenicidad de la vacuna mostró diferencias en función del sexo, la edad y la infección previa por COVID-19 (Tabla 3). Las mujeres reportaron un mayor número de reacciones que los hombres tras la primera ($p < 0,05$) y segunda administración ($p < 0,001$) de la vacuna. En cuanto a la edad, los participantes de 18-55 años tuvieron una mayor reactogenicidad en la primera dosis ($p < 0,05$), pero no se encontraron diferencias significativas tras la segunda dosis de la vacuna ($p = 0,128$). Los participantes con una infección previa por COVID-19 mostraron mayor reactogenicidad en la primera dosis que el resto de los participantes ($p < 0,01$); sin embargo, no se encontraron diferencias tras la segunda dosis de la vacuna entre ambos grupos ($p = 0,441$). Además, el análisis de la reactogenicidad tras la primera dosis de los participantes con infección previa (M = 2,00; DT = 1,45) respecto de la segunda dosis de los participantes sin infección

Tabla 2. Prevalencia de reacciones adversas tras la administración de la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19 tras la primera y la segunda dosis en función del sexo y la edad de los participantes

| | Hombres (N = 91) | Mujeres (N = 205) | p | 18-55 años (N = 190) | > 55 años (N = 101) | p |
|--|------------------|-------------------|---------|----------------------|---------------------|-------|
| | % | % | | % | % | |
| Reacciones adversas primera dosis | | | | | | |
| Dolor en el lugar de la inyección | 62,6 | 80,0 | 0,002 | 77,9 | 68,3 | 0,074 |
| Cefalea | 6,6 | 13,5 | 0,085 | 14,7 | 5,0 | 0,012 |
| Fiebre | 1,1 | 1,5 | 0,785 | 1,1 | 2,0 | 0,518 |
| Insomnio | 2,2 | 3,0 | 0,698 | 2,1 | 4,0 | 0,357 |
| Artralgia o mialgia | 3,3 | 6,5 | 0,266 | 5,8 | 5,0 | 0,765 |
| Náuseas | 1,1 | 1,5 | 0,785 | 1,6 | 1,0 | 0,681 |
| Cansancio | 6,6 | 10,5 | 0,287 | 11,6 | 5,0 | 0,064 |
| Malestar general | 1,1 | 9,5 | 0,009 | 7,4 | 5,9 | 0,647 |
| Otras | 9,9 | 9,0 | 0,808 | 11,6 | 5,0 | 0,064 |
| Reacciones adversas segunda dosis | | | | | | |
| Dolor en el lugar de la inyección | 55,6 | 69,0 | 0,027 | 69,4 | 56,4 | 0,029 |
| Cefalea | 14,4 | 32,5 | 0,001 | 29,0 | 22,8 | 0,253 |
| Fiebre | 3,3 | 17,8 | 0,001 | 14,5 | 10,9 | 0,387 |
| Insomnio | 3,3 | 9,1 | 0,080 | 8,1 | 5,9 | 0,509 |
| Artralgia o mialgia | 8,9 | 22,8 | 0,005 | 19,9 | 15,8 | 0,398 |
| Náuseas | 3,3 | 11,2 | 0,029 | 9,1 | 7,9 | 0,727 |
| Cansancio | 20,0 | 27,4 | 0,179 | 25,8 | 23,8 | 0,703 |
| Malestar general | 14,4 | 38,1 | < 0,001 | 35,5 | 21,8 | 0,016 |
| Otras | 18,0 | 25,9 | 0,144 | 22,7 | 24,8 | 0,696 |

Tabla 3. Asociación de las características individuales y la infección previa por COVID-19 con la reactogenicidad total de la primera y segunda dosis de la vacuna BNT162b2

| Variables | Reactogenicidad total primera dosis | | p | Reactogenicidad total segunda dosis | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------|-------|-------------------------------------|---------|
| | M (DT) | | | M (DT) | p |
| Sexo | Hombres | 0,95 (0,92) | 0,004 | 1,39 (1,56) | < 0,001 |
| | Mujeres | 1,35 (1,17) | | 2,50 (2,18) | |
| Edad | 18-55 años | 1,34 (1,18) | 0,017 | 2,29 (2,09) | 0,128 |
| | > 55 años | 1,01 (0,96) | | 1,90 (2,02) | |
| Contagio previo de COVID-19 | Sí | 2,00 (1,45) | 0,001 | 2,50 (2,14) | 0,441 |
| | No | 1,17 (1,07) | | 2,13 (2,06) | |

DT: Desviación Típica; M: Media.

previa (M = 2,13; DT = 2,06) no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,784$).

Finalmente, controlando por el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19, se observó que una alta reactogenicidad a la primera dosis estuvo relacionada con una mayor reactogenicidad en la segunda dosis de la vacuna ($\beta = 0,34$ [intervalo de confianza del 95% = 0,23-0,45]; $p < 0,001$).

Discusión

El objetivo de este estudio fue examinar la reactogenicidad a la vacunación frente a COVID-19 en una población de profesionales (sanitarios y no sanitarios) de un hospital de tercer nivel. Los hallazgos de los análisis realizados indican que la reactogenicidad varió según la dosis de la vacuna (primera o segunda), el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19.

La frecuencia de las reacciones reportadas fue generalmente consistente con los resultados observados en los ensayos clínicos y estudios previos de las vacunas de ARNm frente a COVID-19^{3,4,13-16}, siendo la reacción más comúnmente informada el dolor en el lugar de la inyección. Las siguientes reacciones más comunes fueron la cefalea y el cansancio tras la primera dosis, y el malestar general y la cefalea en la segunda dosis. Además, de acuerdo con estudios previos de la vacuna BNT162b2^{14,15}, se encontró que las reacciones sistémicas se informaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis de la vacuna, mientras que las reacciones locales se dieron en mayor medida en la primera dosis.

El análisis de las reacciones locales y sistémicas mostró diferencias en función de las características de los participantes. En cuanto al género, los resultados mostraron que las mujeres manifestaron una mayor reactogenicidad tras la primera y segunda dosis. Estas diferencias fueron especialmente notables tras la segunda dosis, donde seis de las reacciones evaluadas se dieron en mayor proporción en las mujeres. Los escasos estudios que han informado sobre la reactogenicidad de las vacunas por género muestran también un predominio en el sexo femenino en las reacciones comunes^{19,20}. Aunque parece probable que las diferencias en función del género sean comunes, aún no se han propuesto razones o mecanismos que expliquen este hecho. Estudios con otras vacunas sugieren que se trata de una relación compleja con muchos factores contribuyentes, como la formulación de las vacunas, diversas interacciones con el sistema inmunológico, polimorfismos genéticos entre poblaciones, etc.²¹. Consideramos que estas potenciales diferencias en la reactogenicidad deben ser abordadas por futuros estudios desarrollados con las vacunas frente a COVID-19.

Por lo general, la reactogenicidad de la vacuna BNT162b2 en función de la edad fue similar a los resultados mostrados en estudios previos^{5,16}. Probablemente relacionado con la inmunosenescencia²², la prevalencia de reacciones adversas disminuyó con la edad, apareciendo menos respuestas locales y sistémicas en los adultos mayores (> 55 años) que en los adultos más jóvenes (18-55 años). El análisis específico de los efectos adversos indicó que la cefalea en la primera dosis, y el dolor en el lugar de inyección y el malestar general en la segunda dosis se dieron con mayor frecuencia en los adultos más jóvenes. En cuanto a la reactogenicidad total de la vacuna BNT162b2, ésta mostró diferencias únicamente en la primera dosis de la vacuna, indicando que el grupo de adultos más jóvenes reportó un mayor número de reacciones adversas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la segunda dosis de la

vacuna en los dos grupos de edad. En esta misma línea, estudios previos de vacunas de ARNm frente a COVID-19 coinciden en que las diferencias entre ambos grupos etarios son también mayores tras la primera dosis de la vacuna que tras la segunda dosis^{5,16}.

El presente estudio mostró una incidencia de eventos adversos auto-informados significativamente mayor tras la primera dosis de la vacuna BNT162b2 en los participantes que habían pasado la enfermedad por COVID-19 en comparación con aquellos sin una infección previa. Este resultado fue consistente con estudios previos que informaron que las personas con una infección previa por COVID-19 tienen casi el doble de probabilidades de experimentar una o más reacciones adversas en comparación con el resto^{23,25}. Estos hallazgos pueden ser explicados por el hecho de que los individuos recuperados de COVID-19 desarrollan un nivel de respuesta de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 superior después de un ciclo de vacunación que las personas sin una infección previa^{26,27}. Además, se ha mostrado que una sola dosis de la vacuna BNT162b2 induce respuestas de células T significativamente más fuertes en individuos con exposición previa al virus²⁸. En este sentido, recientemente se ha sugerido que la reactogenicidad tras la primera dosis de la vacuna en personas con una infección previa por COVID-19 puede equipararse a la de una segunda dosis, debido a que ya han estado en contacto con la enfermedad²⁴. Los resultados del análisis de las diferencias en la reactogenicidad de la primera dosis en las personas con infección previa y la segunda dosis de los que no habían tenido una infección previa en nuestro estudio no mostró diferencias significativas, lo que sustentaría esta hipótesis.

De igual manera, no encontramos diferencias en la reactogenicidad tras la segunda dosis entre el grupo con y sin infección previa por COVID-19. En este caso, al vacunarse con la segunda dosis, todos los participantes han estado expuestos al antígeno viral (ya sea por una infección previa o por vacunarse con la primera dosis), provocando una respuesta similar en ambos grupos tras la segunda dosis. De hecho, la respuesta de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 en personas con y sin infección previa después de la segunda dosis no ha mostrado diferencias significativas²⁹.

La relación encontrada en el presente estudio entre la reactogenicidad de ambas dosis evidencia que las personas que notificaron un mayor número de reacciones tras la primera dosis, también lo hicieron en la segunda dosis de la vacuna. Este hallazgo aporta información especialmente interesante para la vigilancia de las reacciones locales y sistémicas en la segunda dosis. Realizar un seguimiento de aquellas personas que manifestaron mayor reactogenicidad tras la primera dosis permitiría también identificar a las personas con alta probabilidad de presentar más reacciones tras la segunda dosis.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la información de las reacciones adversas se recopiló mediante cuestionarios autoinformados y, por lo tanto, fue subjetiva. En segundo lugar, es probable que exista algún sesgo debido al escaso número de participantes que informaron una infección previa por COVID-19. Otra limitación sería el periodo de seguimiento de las reacciones, ya que no se evaluaron más allá de los 7 días. No obstante, por lo general las reacciones a las vacunas frente a COVID-19 suelen aparecer en las primeras 24-48 horas, siendo poco frecuente su manifestación en días posteriores³⁰. Además, otra limitación del presente estudio es que no se evaluó la intensidad de las reacciones adversas. Por último, es necesario destacar que no se recogió información sobre las comorbilidades de los participantes y, dado que la población de

estudio solo incluye trabajadores en activo, no hay representación de la población mayor de 65 años, ni menores de 18 años.

A pesar de estas limitaciones, los resultados encontrados en esta investigación respaldan la idea de que las vacunas frente a COVID-19 son seguras a corto plazo y que existen algunos factores relacionados con su reactividad. Deseamos que los resultados encontrados en esta investigación faciliten a los profesionales sanitarios y de salud pública identificar a las personas con mayor probabilidad de experimentar una mayor reactividad frente a la vacuna COVID-19 y, como consecuencia de ello, informar adecuadamente a los receptores sobre los posibles efectos adversos a corto plazo y su manejo. Además, los hallazgos de este estudio son de interés para conocer el perfil de seguridad a corto plazo de la vacuna fuera del marco de los ensayos clínico. Transmitir esta información a la población podría ayudar a contrarrestar el efecto negativo de la información errónea o falsa acerca de la seguridad de las vacunas.

Bibliografía

1. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-93. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.04.018
2. Parrado-González A, León-Jariego JC. Covid-19: factors associated with emotional distress and psychological morbidity in spanish population. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;94:e1-e16.
3. European Medicines Agency (EMA). Comirnaty - COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
4. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
5. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine AstraZeneca [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
6. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
7. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao I, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. *OurWorldInData.org.* 2021. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
8. Figueroa JP, Bottazzi ME, Hotez P, Batista C, Ergonul O, Gilbert S, et al. Urgent needs of low-income and middle-income countries for COVID-19 vaccines and therapeutics. *Lancet.* 2021;397(10274):562-4.
9. Sallam M. COVID-19 vaccine hesitancy worldwide: a concise systematic review of vaccine acceptance rates. *Vaccines.* 2021;9:2. DOI: 10.3390/vaccines9020160
10. Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Medical students and SARS-CoV-2 vaccination: Attitude and behaviors. *Vaccines.* 2021;9:2. DOI: 10.3390/vaccines9020128
11. Szmyd B, Karuga FF, Bartoszek A, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Attitude and behaviors towards SARS-CoV-2 vaccination among healthcare workers: A cross-sectional study from Poland. *Vaccines.* 2021;9:3. DOI: 10.3390/vaccines9030218
12. Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy—A systematic review. *Vaccine.* 2015;33(34):4180-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.040
13. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Koloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:5:403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
14. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA.* 2021;325:21:2201-2. DOI: 10.1001/jama.2021.5374
15. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:27:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
16. Walsh EE, Frenck Jr RW, Felsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman, A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med.* 2020;383:25:2439-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906
17. Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Miltra P, et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *J Clin Biochem.* 2021;36(4):427-39. DOI: 10.1007/s12291-021-00968-z
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Comirnaty [internet]. AEMPS: Madrid, España; 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf
19. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics.* 2006;118:5:2135-45. DOI: 10.1542/peds.2006-0461
20. McNeil MM, Chiang IS, Wheeling JT, Zhang Y. Short-term reactogenicity and gender effect of anthrax vaccine: analysis of a 1967-1972 study and review of the 1955-2005 medical literature. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:3:259-74. DOI: 10.1002/pds.1359
21. Petousis-Harris H. Factors associated with vaccine reactogenicity in school aged children and young adults following administration of two protein-based vaccines. PhD thesis Auckland: University of Auckland; 2012.
22. Boraschi D, Del Giudice G, Dutel C, Ivanoff B, Rappuoli R, Grubeck-Loebenstien B. Ageing and immunity: addressing immune senescence to ensure healthy ageing. *Vaccine.* 2010;28:3627-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.035
23. ZOE COVID Symptom Study. Vaccine after effects more common in those who already had COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://covid.joinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid>
24. Baldoli A, Michon J, Appia F, Galimard C, Verdon R, Parienti JJ. Tolerance of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with a medical history of COVID-19 disease: a case control study. *Vaccine.* 2021;39:32:4410-3. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.06.054
25. Tré-Hardy M, Cupaiolo R, Papeux E, Wilmet A, Horeanga A, Antoine-Mousiaux T. Reactogenicity, safety and antibody response, after one and two doses of mRNA-1273 in seronegative and seropositive healthcare workers. *J Infect.* 2021;83(2):237-79. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.03.025
26. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC. Prior COVID-19 infection and antibody response to single versus double dose mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.02.23.21252230
27. Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.30.21250843
28. Predecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021;397:10280:1178-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00502-X
29. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Calder S, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13:3. DOI: 10.3390/v13030422
30. Lewandowsky S, Cook J, Schmid P, Holford DL, Finn A, Leask J, et al. The COVID-19 vaccine communication handbook. A practical guide for improving vaccine communication and fighting misinformation. 2021. Disponible en: <http://repository.essex.ac.uk/29625/>