



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna)

Self-reported adverse events within the seven days following the Spikevax® (Moderna) vaccination

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

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, Facultad de Educación, Psicología y Ciencias del Deporte, Universidad de Huelva, Huelva. España.

Autor para correspondencia

Alberto Parrado González
Departamento de Psicología Social,
Evolutiva y de la Educación
Facultad de Educación, Psicología y
Ciencias del Deporte. Universidad de
Huelva. Campus de "El Carmen"
Avenida de las Fuerzas Armadas, s/n
21071 Huelva. España.

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

Recibido el 8 de marzo de 2022;
aceptado el 27 de junio de 2022.
Early Access date (09/04/2022).
DOI: 10.7399/fh.13245

Cómo citar este trabajo

Guerra-Estévez D, Palomo-Palomo C, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna). Farm Hosp. 2022;46(5):301-7.

Resumen

Objetivo: La monitorización continua de la seguridad de las vacunas COVID-19 puede aportar información adicional a los profesionales sanitarios y a la población general. El objetivo del presente estudio fue analizar los eventos adversos locales y sistémicos tras la administración de la vacuna Spikevax® (Moderna), e identificar los factores relacionados con una mayor reactividad.

Método: Mediante un cuestionario telefónico entrevistamos a 331 receptores de la vacuna Spikevax® (50,2% hombres; media_{edad} = 46,4). Se preguntó acerca de las características de los participantes, infección previa por COVID-19 y eventos adversos locales y sistémicos en los siete días posteriores a la primera y segunda dosis de la vacuna.

Resultados: El dolor en el lugar de inyección, la fatiga, y la cefalea fueron los eventos adversos más frecuentes. La prevalencia e intensidad de eventos locales fue mayor en la primera dosis, mientras que los sistémicos lo fueron en la segunda. La mayoría de los eventos adversos fueron leves/moderados; el 1,2% de los participantes necesitaron acudir a urgencias u hospitalización. Las mujeres y participantes de 18-55 años presentaron mayor probabilidad de experimentar mayor reactividad, los participantes con infección previa por COVID-19 presentaron más eventos sistémicos tras la primera dosis y los participantes con enfer-

Abstract

Objective: Continuous monitoring of COVID-19 vaccines safety may provide additional information to health care professionals and the general population. The aim of the present study was to analyze the local and systemic adverse events following the administration of the Spikevax® (Moderna) vaccine, and to identify the factors related to greater reactivity.

Method: Using a telephone survey, we interviewed 331 recipient of the Spikevax® vaccine (50.2% men; Mean_{age} = 46.4). Participants characteristics, prior COVID-19 infection and local and systemic adverse events within seven days following the first and second vaccine doses were asked.

Results: Injection site pain, fatigue and headache were the most common adverse events. The prevalence and intensity of local events was higher after the first dose, while systemic events were higher in the second one. Most adverse events were mild/moderate; 1.2% of participants needed hospitalization or emergency room visit. Women and participants aged 18-55 years were more likely to experience greater reactivity, participants with prior COVID-19 infection had more systemic events after the first dose, and participants with chronic diseases other than hypertension reported fewer systemic adverse events following the second dose.

PALABRAS CLAVE

Vacunas COVID-19; Efectos adversos; SARS-CoV-2; Seguridad del paciente; Efectos adversos.

KEYWORDS

COVID-19 vaccines; Adverse events; SARS-CoV-2; 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.

medades crónicas distintas de la hipertensión notificaron menos eventos adversos sistémicos tras la segunda dosis.

Conclusiones: Nuestros resultados son consistentes con estudios previos, identificando a las mujeres, personas de 18-55 años y con infección previa por COVID-19 como los que mayor reactividad a la vacuna experimentaron. También se encontró una relación entre la reactividad y padecer alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión.

Introducción

La pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 ha causado casi 430 millones de casos positivos confirmados de COVID-19 y 5,9 millones de muertes en todo el mundo¹. Los esfuerzos globales se han centrado en la investigación y el desarrollo de vacunas contra la infección por SARS-CoV-2 en un tiempo sin precedentes². Tales esfuerzos han llevado a que varias agencias otorguen autorización de uso de emergencias a algunas vacunas; una de las primeras fue la vacuna de ARNm Spikevax® (Moderna).

La vacuna Spikevax® se encuentra entre las vacunas aprobadas en España para controlar la propagación del virus³. El gobierno español, siguiendo las indicaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha establecido una campaña nacional de vacunación dividida en fases según las evaluaciones de riesgo individual⁴. Hasta finales de febrero de 2022 se han administrado en España más de 16 millones de dosis de la vacuna Spikevax®⁴. Con su eficacia relativa del 94,1% en la prevención de la enfermedad por COVID-19, el ensayo clínico de fase III de la vacuna Spikevax® ha informado eventos adversos (EA) locales y sistémicos transitorios, en su mayoría de gravedad leve a moderada después de la administración del régimen de dos dosis⁵.

Estudios previos han demostrado que el miedo a los EA de la vacunación es la principal razón para no vacunarse contra la COVID-19^{6,7}. Una revisión sistemática de las estrategias para abordar las preocupaciones sobre las vacunas muestra que la notificación voluntaria de los posibles efectos secundarios es crucial para mejorar la aceptación de las vacunas entre la población⁸. Sin embargo, hasta la fecha, los datos disponibles sobre los EA de la vacuna Spikevax® han sido publicados principalmente por estudios financiados por compañías farmacéuticas y monitorizados por terceros. Además, el sistema de farmacovigilancia EudraVigilance Database no permite conocer la prevalencia real de los EA, ya que las notificaciones son realizadas por pacientes individualizados y solo se informan los EA más graves. Por el contrario, el seguimiento sistemático de los EA locales y sistémicos que pueden aparecer tras la vacunación con Spikevax® podría ser de utilidad para los profesionales sanitarios y la población en general.

Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia y la intensidad de los EA informados dentro de los siete días posteriores a la primera y segunda dosis de la vacuna Spikevax® e identificar los predictores para desarrollar dichos EA.

Métodos

Se invitó a participar en un estudio observacional transversal descriptivo sobre EA a las personas que tenían programada la vacunación frente a la COVID-19 con la vacuna Spikevax® en un hospital terciario de la provincia de Huelva (España) en el periodo comprendido entre abril y junio de 2021. En este periodo, las personas citadas para vacunarse frente a la COVID-19 pertenecían al grupo 7 de vacunación, lo que incluyó a personas a partir de los 12 años con patologías de muy alto riesgo. Los participantes elegibles fueron hombres o mujeres mayores de 18 años que podían comunicarse correctamente y fluidamente en español de forma verbal y escrita.

Todas las vacunas fueron administradas por profesionales de enfermería entrenados y capacitados para la administración de vacunas. Se administraron dos dosis de la vacuna Spikevax® por vía intramuscular en el músculo deltoides con al menos 28 días de diferencia, excepto en el caso de individuos que habían dado positivo por SARS-CoV-2 en pruebas PCR entre 3 y 6 meses antes de la primera dosis, a quienes se les administró solo la primera dosis.

El día de la administración de la primera dosis se registraron las características demográficas (género y edad) y clínicas de los participantes, así como si se habían contagiado previamente de COVID-19. Las características clínicas incluyeron aquellas que se consideran factores de riesgo

Conclusiones: Our results are consistent with previous studies, identifying women, people aged 18-55 years and those with previous COVID-19 infection as those who experienced the greatest reactivity to the vaccine. A relationship was also found between reactivity and suffering from a chronic disease other than hypertension.

para padecer una infección grave de COVID-19: ser fumador, diagnóstico de alto índice de masa corporal, hipertensión o alguna otra enfermedad crónica. También se solicitó a los participantes que indicaran su número de teléfono para entrevistarlos sobre los EA posteriores a la vacunación. Siete días después de cada dosis de vacunación, un asistente de investigación con experiencia en la administración de cuestionarios, y que no había estado involucrado en la vacunación de los pacientes, supervisó la seguridad de la vacuna mediante un cuestionario realizado telefónicamente. Los participantes fueron contactados hasta tres veces durante un periodo de dos días por teléfono para garantizar la máxima tasa de respuesta. La evaluación de la seguridad de la vacuna incluyó la monitorización de los EA locales y sistémicos autoinformados, entendiéndose esta como la recogida de la información verbal que los participantes proporcionaron sobre su sintomatología dentro de los siete días posteriores a cada dosis. Los participantes, con la ayuda del entrevistador, categorizaron los EA de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico fase III (mRNA-1273-P301) aportado por el laboratorio comercializador de la vacuna Spikevax®, como se muestra en la tabla 1.

Este estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (1555-N-21). Las personas que aceptaron participar en el estudio dieron su consentimiento informado para el uso de sus datos anónimos, que fueron almacenados de forma confidencial con los estándares de seguridad adecuados. No hubo incentivos para los participantes.

Los datos fueron analizados mediante el *software* SPSS (v. 24). Se realizaron análisis descriptivos para presentar las características de la muestra del estudio. La comparación de datos categóricos (prevalencias) se realizó mediante la prueba Q de Cochran y se utilizó la prueba de Wilcoxon para las diferencias en la gravedad de los EA entre ambas dosis de la vacuna. Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para identificar los predictores de desarrollar algún EA local o sistémico después de cada dosis. Los datos se presentaron como *odds ratio*, intervalo de confianza del 95%. La agrupación por edades (18-55 y > 55 años) se realizó para facilitar la comparación de los resultados con los estudios previos.

Resultados

Participantes

Entre abril y junio de 2021, después de excluir a 109 personas que no contestaron al teléfono, 9 personas que retrasaron la segunda dosis y 5 personas que solo recibieron la primera dosis debido a una infección reciente por COVID-19, incluimos en el presente estudio 331 adultos de 18 años o más (rango: 18-76; media = 46,4; desviación típica = 12,6). Las características de los participantes se muestran en la tabla 2.

Eventos adversos

Dentro de los siete días posteriores a la primera dosis de la vacuna Spikevax®, 270 (81,6%) participantes experimentaron al menos un EA. De éstos, 256 (77,3%) informaron EA locales y 109 (32,9%) informaron EA sistémicos. El 28,7% de los participantes (N = 95) informaron haber experimentado tanto eventos locales como sistémicos tras la administración de la primera dosis de la vacuna.

En cuanto a la segunda dosis, 296 (89,4%) participantes experimentaron al menos un EA dentro de los siete días posteriores a la vacunación. Los eventos locales y sistémicos fueron reportados por 223 (67,4%) y 217 (65,6%) participantes, respectivamente. El 55,6% de los participantes en el estudio (N = 184) experimentaron tanto eventos locales como sistémicos tras la segunda dosis de la vacuna.

Tabla 1. Eventos adversos y grados de intensidad

Evento adverso	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Dolor en el lugar de la inyección	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Uso repetido de analgésicos de venta libre después de 24 h o interfiere con la actividad diaria	Cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Eritema en el lugar de la inyección (enrojecimiento)	< 2,5 cm	2,5-5,0 cm	5,1-10,0 cm	> 10,0 cm	Necrosis o dermatitis exfoliativa
Hinchazón/induración (dureza) en el lugar de la inyección	< 2,5 cm	2,5-5,0 cm	5,1-10,0 cm	> 10,0 cm	Necrosis
Hinchazón o sensibilidad axilar ipsilateral al lado de la inyección	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Uso repetido de analgésicos de venta libre después de 24 h o interfiere con la actividad diaria	Cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Dolor de cabeza	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Uso repetido de analgésicos de venta libre después de 24 h o interfiere con la actividad diaria	Cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Fatiga	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria	Significativo; impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Mialgia (dolores musculares en todo el cuerpo)	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria	Significativo; impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Artralgia (dolores articulares en varias articulaciones)	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria	Significativo; impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Náuseas/vómitos	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria o 1-2 episodios/24 h	Alguna interferencia con la actividad diaria o > 2 episodios/24 h	Impide la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria	Requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensivo
Escalofríos	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria que no requiere intervención médica	Impide la actividad diaria y requiere intervención médica	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Fiebre	< 38,0 °C	38,0-38,4 °C	38,5-38,9 °C	39,0-40,0 °C	> 40 °C

La aparición de EA locales después de la primera dosis fue mayor que después de la segunda dosis de vacunación ($p < 0,01$), mientras que los EA sistémicos se informaron en mayor medida después de la segunda dosis en comparación con la primera ($p < 0,001$).

Tabla 2. Características de los participantes

	N (%)
Género	
Hombre	166 (50,2)
Mujer	165 (49,8)
Edad	
18-55 años	243 (73,4)
> 55 años	88 (26,6)
Fumadores	46 (13,9)
Alto índice de masa corporal	32 (9,7)
Hipertensión	61 (18,4)
Alguna otra enfermedad crónica	124 (37,5)
Infección previa por COVID-19	14 (4,2)

Tipos de eventos adversos, frecuencia de ocurrencia e intensidad

En la tabla 3 se presenta la prevalencia de EA locales y sistémicos tras la primera y segunda dosis en el total de la muestra, en función del sexo y edad de los participantes. En general, los EA locales y sistémicos evaluados fueron más comunes e intensos en las mujeres y los participantes de 18 a 55 años. Los datos de reactividad indicaron una disminución (dolor en el lugar de la inyección; $p < 0,001$) o intensidad similar en los EA locales (enrojecimiento e hinchazón; $p < 0,001$) después de la segunda dosis en comparación con la primera, excepto por la hinchazón axilar, que mostró una intensidad mayor ($p < 0,05$). La intensidad de todos los EA sistémicos evaluados mostró un aumento significativo después de la segunda dosis en comparación con la primera ($p < 0,001$).

Aunque la mayoría de los EA locales y sistémicos fueron leves o moderados, cuatro personas informaron haber necesitado acudir a urgencias u hospitalización (grado 4). Un análisis exhaustivo de estas personas reveló que una participante (mujer de 48 años con hipertensión) necesitó hospitalización debido a fuertes dolores musculares y articulares que la incapacitaron para moverse y comunicarse. Otro participante (mujer de 27 años con patología crónica distinta de hipertensión) experimentó dolores musculares y articulares y vómitos por los que acudió a urgencias para solicitar atención médica, y otro participante (mujer de 23 años, fumadora, alto índice de masa corporal, con patología crónica distinta de hipertensión) por dolores musculares. Un participante (mujer de 46 años, fumadora) acudió a urgencias con fiebre superior a 40 °C.

Tabla 3. Prevalencia de participantes que desarrollaron cada evento adverso (local y sistémico), estratificado por dosis, género y edad

	Dosis 1				Dosis 2			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Total (N = 331)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	68,3	8,5	0,3	0,0	59,5	6,0	0,0	0,0
Enrojecimiento	2,4	0,9	0,0	0,0	3,9	0,6	0,0	0,0
Hinchazón	5,4	0,6	0,0	0,0	5,1	0,6	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,6	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	13,9	1,2	0,0	0,0	27,2	5,7	0,0	0,0
Fatiga	15,7	1,2	0,0	0,0	27,2	5,1	0,6	0,0
Mialgia	5,1	0,9	0,0	0,0	14,2	12,7	2,7	0,9
Artralgia	2,4	0,9	0,0	0,0	10,0	8,5	2,4	0,6
Náuseas/Vómitos	2,4	0,0	0,0	0,0	7,6	0,9	0,0	0,0
Escalofríos	8,2	0,0	0,0	0,0	24,5	0,6	0,0	0,0
Fiebre	0,9	0,3	0,0	0,0	10,9	5,7	3,6	0,3
Hombres (N = 166)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	66,9	3,6	0,6	0,0	59,0	2,4	0,0	0,0
Enrojecimiento	1,2	0,6	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
Hinchazón	2,4	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,2	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	12,7	0,6	0,0	0,0	22,3	2,4	0,0	0,0
Fatiga	13,9	1,2	0,0	0,0	26,5	2,4	0,0	0,0
Mialgia	2,4	0,6	0,0	0,0	13,3	9,6	1,8	0,0
Artralgia	1,8	0,6	0,0	0,0	7,8	6	1,2	0,0
Náuseas/Vómitos	0,6	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	0,0	0,0
Escalofríos	5,4	0,0	0,0	0,0	15,7	0,6	0,0	0,0
Fiebre	1,2	0,6	0,0	0,0	6,6	4,2	1,8	0,0
Mujeres (N = 165)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	69,7	13,3	0,0	0,0	60,0	9,7	0,0	0,0
Enrojecimiento	3,6	1,2	0,0	0,0	6,1	1,2	0,0	0,0
Hinchazón	8,5	1,2	0,0	0,0	8,5	1,2	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	15,2	1,8	0,0	0,0	32,1	9,1	0,0	0,0
Fatiga	17,6	1,2	0,0	0,0	27,9	7,9	1,2	0,0
Mialgia	7,9	1,2	0,0	0,0	15,2	15,8	3,0	1,8
Artralgia	3,0	1,2	0,0	0,0	12,1	10,9	3,6	1,2
Náuseas/Vómitos	4,2	0,0	0,0	0,0	10,9	1,8	0,0	0,6
Escalofríos	10,9	0,0	0,0	0,0	33,3	0,6	0,0	0,0
Fiebre	0,6	0,0	0,0	0,0	15,2	7,3	5,5	0,6

Tabla 3 (cont.). Prevalencia de participantes que desarrollaron cada evento adverso (local y sistémico), estratificado por dosis, género y edad

	Dosis 1				Dosis 2			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
18-55 años (N = 243)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	71,6	10,7	0,4	0,0	61,7	7,0	0,0	0,0
Enrojecimiento	3,3	0,8	0,0	0,0	4,9	0,8	0,0	0,0
Hinchazón	6,2	0,8	0,0	0,0	6,2	0,8	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,4	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	15,2	1,2	0,0	0,0	31,7	6,2	0,0	0,0
Fatiga	20,2	1,2	0,0	0,0	28,0	7,0	0,8	0,0
Mialgia	6,2	0,4	0,0	0,0	18,1	12,8	3,3	1,2
Artralgia	3,3	0,4	0,0	0,0	12,3	7,8	3,3	0,8
Náuseas/Vómitos	2,9	0,0	0,0	0,0	8,6	0,8	0,4	0,0
Escalofríos	8,6	0,0	0,0	0,0	28,4	0,8	0,0	0,0
Fiebre	0,8	0,4	0,0	0,0	14,0	5,3	4,9	0,4
> 55 años (N = 88)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	59,1	2,3	0,0	0,0	53,4	3,4	0,0	0,0
Enrojecimiento	0,0	1,1	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0
Hinchazón	3,4	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	10,2	1,1	0,0	0,0	14,8	4,5	0,0	0,0
Fatiga	3,4	1,1	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0
Mialgia	2,3	2,3	0,0	0,0	3,4	12,5	0,0	0,0
Artralgia	0,0	2,3	0,0	0,0	3,4	10,2	0,0	0,0
Náuseas/Vómitos	1,1	0,0	0,0	0,0	4,5	1,1	0,0	0,0
Escalofríos	6,8	0,0	0,0	0,0	13,6	0,0	0,0	0,0
Fiebre	1,1	0,0	0,0	0,0	2,3	6,8	0,0	0,0

EA: eventos adversos.

Predictores relacionados con la ocurrencia de eventos adversos locales y sistémicos

Identificamos el sexo femenino y la edad de 18-55 años como factores de riesgo para el desarrollo de algún EA local después de la primera dosis, y cualquier EA sistémico después de ambas dosis de la vacuna. Los participantes con infección previa de COVID-19 tuvieron mayor probabilidad de presentar algún EA sistémico tras la primera dosis de la vacuna. Los participantes con alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión se relacionaron con una menor probabilidad de manifestar algún EA sistémico tras la segunda dosis (Tabla 4).

Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia y severidad de la reactividad de la vacuna Spikevax® (Moderna) frente a la COVID-19 en una muestra de individuos que recibieron la vacuna en un hospital de tercer nivel de la provincia de Huelva (España). En nuestro estudio, informamos que se espera que la mayoría de los receptores de la

vacuna Spikevax® notifiquen al menos un EA durante la primera semana después de la administración de la vacuna. Los EA más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección, fatiga y cefalea, con una intensidad predominantemente leve o moderada. La reactividad varió según la dosis (primera o segunda), si el individuo se ha contagiado previamente de COVID-19 y algunas características demográficas y clínicas.

De acuerdo con estudios previos sobre vacunas de ARNm^{5,10-12}, encontramos que los EA locales fueron más comunes después de la primera dosis, mientras que los EA sistémicos fueron más frecuentes e intensos después de la segunda dosis. Se cree que esta mayor reactividad sistémica después de la segunda dosis está relacionada con la inmunogenicidad posterior a la primera dosis¹³. En la misma línea, encontramos una relación entre la incidencia de EA sistémicos autoinformados después de la primera dosis de la vacuna Spikevax® en participantes con infección previa por COVID-19. Esto es consistente con estudios recientes^{11,14,15}, y puede explicarse por el hecho de que las personas recuperadas de la infección por COVID-19 desarrollan un nivel más alto de respuesta de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 después de un ciclo de vacunación en

Tabla 4. Predictores para desarrollar algún efecto adverso local y sistémico tras la primera y segunda dosis de la vacuna Spikevax®

Predictores	Análisis univariado para EA locales				Análisis univariado para EA sistémicos			
	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 1		Dosis 2	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Género (Hombre = 0)	2,08 (1,22, 3,53)	0,007	1,46 (0,92, 2,31)	0,110	1,61 (1,01, 2,56)	0,043	2,37 (1,48, 3,79)	< 0,001
Edad (18-55 años = 0)	0,32 (0,18, 0,55)	< 0,001	0,61 (0,36, 1,01)	0,054	0,39 (0,22, 0,71)	0,002	0,38 (0,23, 0,62)	< 0,001
Fumadores	0,80 (0,39, 1,64)	0,550	1,12 (0,57, 2,21)	0,732	1,88 (0,99, 3,54)	0,051	1,80 (0,87, 3,69)	0,109
Alto índice de masa corporal	1,30 (0,51, 3,28)	0,579	1,07 (0,49, 2,35)	0,861	1,07 (0,49, 2,31)	0,855	0,74 (0,35, 1,57)	0,440
Hipertensión	1,41 (0,69, 2,87)	0,341	0,99 (0,55, 1,79)	0,977	0,90 (0,49, 1,64)	0,743	1,00 (0,56, 1,79)	0,998
Alguna otra enfermedad crónica	1,17 (0,68, 2,02)	0,570	1,09 (0,67, 1,75)	0,724	0,95 (0,59, 1,53)	0,840	0,59 (0,37, 0,94)	0,027
Infección previa por COVID-19	3,96 (0,51, 30,76)	0,188	0,86 (0,28, 2,65)	0,801	8,19 (2,23, 30,02)	0,002	3,27 (0,72, 14,90)	0,124

EA: eventos adversos; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

comparación con los receptores de la vacuna que no tuvieron infección por COVID-19^{16,17}. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los EA sistémicos informados después de la segunda dosis entre los participantes con y sin infección previa por COVID-19. En este caso, al vacunarse con la segunda dosis, todos los participantes han estado expuestos de alguna forma al antígeno viral (ya sea por una infección previa o por haber sido vacunados con la primera dosis), provocando una respuesta similar en ambos grupos tras la segunda dosis. De hecho, la respuesta de anticuerpos IgG frente al SARS-CoV-2 en personas con y sin infección previa tras la segunda dosis no ha mostrado diferencias significativas^{18,19}.

En cuanto a los EA detallados, la fatiga fue el EA sistémico más común después de la primera (16,9%) y la segunda dosis (32,9%). Esta tasa es inferior a la reportada en la literatura (37,2% y 65,3%, respectivamente, en ensayos clínicos⁵, y 32,5% y 60,0%, respectivamente, entre los participantes del Sistema de Vigilancia Activa V-Safe en los Estados Unidos¹⁰). Es posible que se sobreestime el efecto de la vacuna en los ensayos clínicos en relación con fatiga informada, dado que al menos uno de cada cuatro participantes que recibieron placebo también informaron haber experimentado fatiga⁵. Además, las diferencias en los hallazgos entre los estudios previos y el presente pueden deberse a la naturaleza de la recopilación de los datos. Por ejemplo, los participantes en el estudio de Chapin-Bardales et al.¹⁰ accedieron voluntariamente al Sistema de Vigilancia Activa V-Safe y respondieron preguntas sobre los EA solicitados. Es posible que aquellos participantes que experimentaron más EA estuvieran más motivados para acceder e informarlos. En cambio, en el presente estudio se llevó a cabo una entrevista telefónica, lo que permitió acceder a todos los participantes que recibieron ambas dosis y atendieron el teléfono, independientemente de su nivel de reactividad a la vacuna. No obstante, se requieren más investigaciones que permitan estimar la prevalencia de los EA que pueden aparecer tras la vacunación frente a la COVID-19. El EA local más frecuente después de la primera (77,1%) y la segunda dosis (65,5%) fue el dolor en el lugar de la inyección. Este hallazgo es consistente con estudios previos^{5,10}, pero esta tasa también es más baja que la reportada previamente. En este sentido, es bien conocido en la literatura que factores genéticos, sociológicos y psicológicos pueden explicar las diferencias individualizadas en la percepción del dolor²⁰.

Aunque la mayoría de los EA evaluados fueron leves o moderados, el 1,2% de los participantes necesitaron acudir a urgencias u hospitalización dentro de los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax®. Estas personas indicaron presentar EA relacionados con dolor muscular y articular, vómitos y fiebre, necesitando uno de estos participantes hospitalización debido a dolores musculares y articulares que le incapacitaron para moverse y comunicarse. Si bien se trata de un porcentaje bajo de participantes, resulta necesario realizar un seguimiento sistemático de estos potenciales EA, teniendo presente que existe la posibilidad de que determinados pacientes experimenten una elevada reactividad tras la vacunación.

Esta información podría facilitar la identificación de EA que, si bien no son comunes, pueden llegar a aparecer tras la vacunación.

Como se esperaba por los resultados de los ensayos clínicos y estudios previos, encontramos diferencias en la proporción e intensidad de los EA según las características de los participantes. En general, los EA fueron más comunes e intensos en mujeres y participantes de 18-55 años. Además, ambos grupos presentaron mayor probabilidad de informar algún EA local en la primera dosis, y algún EA sistémico tras ambas dosis de la vacuna Spikevax®. Si bien se ha reportado que el género femenino es más propenso a reportar EA después de la administración de vacunas y medicamentos en general^{14,21,22}, aún no se han propuesto razones o mecanismos que expliquen este hecho. Se ha sugerido que es una relación compleja con muchos factores contribuyentes²³, y se necesita más investigación para analizar estas diferencias. Por su parte, las diferencias basadas en la edad se han asociado con la inmunosenescencia²⁴, mostrando una disminución en la probabilidad de informar EA a medida que aumenta la edad. Además, encontramos que los participantes con una enfermedad crónica distinta de hipertensión tienen significativamente menos probabilidad de informar EA sistémicos relacionados con la vacunación tras la primera dosis. Hasta donde nosotros conocemos, no hay estudios previos que hayan comparado las diferencias en la reactividad de las vacunas COVID-19 entre personas con y sin patologías crónicas. Es por este motivo por lo que los resultados del presente estudio deben interpretarse con cautela. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que estos participantes relacionan los síntomas con la enfermedad crónica pero no con la vacunación. Otra explicación puede ser que tomen algún medicamento debido a su patología que alivia los síntomas relacionados con la vacunación. En este sentido, se requiere más investigación en cuanto a los EA que pueden experimentar los pacientes con alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión.

El presente estudio tiene limitaciones que es necesario abordar. Primero, aunque un asistente de investigación capacitado entrevistó a los participantes, la información sobre los EA es subjetiva y podría depender del umbral de dolor individual. Una segunda limitación podría ser el periodo de seguimiento de los EA, ya que no fueron evaluados más allá de los siete días posteriores a la vacunación. Sin embargo, en general, los EA relacionados con la vacunación frente a la COVID-19 suelen aparecer en las primeras 24-48 horas, y la manifestación en días posteriores es poco frecuente²⁵. Por último, es posible que exista algún sesgo debido al escaso número de participantes que informaron una infección previa por COVID-19.

A pesar de estas limitaciones, los resultados encontrados en esta investigación apoyan la idea de que las vacunas frente a la COVID-19 son seguras a corto plazo y que existen algunos factores relacionados con su reactividad. Esperamos que nuestros resultados faciliten a los profesionales de la salud pública identificar a las personas con mayor probabilidad de experimentar una mayor reactividad frente a la vacuna Spikevax® frente a la COVID-19 y, en consecuencia, informar adecuadamente a los

receptores sobre los posibles EA a corto plazo. Además, los hallazgos del presente estudio son de interés para conocer el perfil de seguridad a corto plazo fuera del marco de los ensayos clínicos. Comunicar esta información a la población podría ayudar a contrarrestar el efecto negativo de la información errónea sobre la seguridad de las vacunas y podría reducir la prevalencia de personas que aún tienen dudas sobre la vacunación⁸.

Financiación

Sin financiación.

Bibliografía

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):1-14. DOI: 10.1038/s41541-021-00336-1
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Holanda; 2021 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/COVID-19-vaccine-moderna>
- Ministerio de Sanidad (España). Estrategia de vacunación COVID-19 en España [internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España: España; 2021 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff 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
- Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Blaszczyk M, Radek M. Medical students and SARS-CoV-2 vaccination: Attitude and behaviors. *Vaccines.* 2021;9(2). DOI: 10.3390/vaccines9020128
- 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):218. DOI: 10.3390/vaccines9030218
- 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
- Moderna. A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older. Protocol Number mRNA-1273-P301 [internet]. ModernaTX; 2020 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>
- 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
- Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malía 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. DOI: 10.7399/fh.13047
- 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.* 2021;385(19):1761-73. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Almohaya AM, Qari F, Zubaidi GA, Alnajim N, Moustafa K, Alshabi MM, et al. Early solicited adverse events following the BNT162b2 mRNA vaccination, a population survey from Saudi Arabia. *Prev Med Rep.* 2021;24:101595. DOI: 10.1016/j.pmedr.2021.101595
- Ossato A, Tessari R, Trabucchi C, Zuppini T, Realdon N, Marchesini F. Comparison of medium-term adverse reactions induced by the first and second dose of mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) vaccine: a post-marketing Italian study conducted between 1 January and 28 February 2021. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jul 27; ejhpharm-2021-002933. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002933
- Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):939-49. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3
- Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC, et al. Prior COVID-19 infection and antibody response to single versus double dose mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv.* 2021 Feb 26. DOI: 10.1101/2021.02.23.21252230
- 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
- Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrier S, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13(3):422. DOI: 10.3390/v13030422
- Lozano-Ojalvo D, Cámara C, López-Granados E, Nozal P, Del Pino-Molina L, Bravo-Gallego IY, et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. *Cell Rep.* 2021;36(8):109570.
- Coghil RC. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010;50(9):1531-5. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x
- 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
- 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
- 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.
- Boraschi D, Del Giudice G, Dutel C, Ivanoff B, Rappuoli R, Grubeck-Loebenstein B. Ageing and immunity: addressing immune senescence to ensure healthy ageing. *Vaccine.* 2010;28(21):3627-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.035
- 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 [internet]. 2021 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://ohei.med.umich.edu/sites/default/files/downloads/FINAL%20COVID19VaccineHandbook%204%20production.pdf>

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los resultados facilitan identificar a las personas con mayor reactividad a la vacuna Spikevax®.

Esta información permitirá anticipar la aparición de reacciones adversas, así como su tratamiento.