

Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas tras la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech en trabajadores de la salud

Incidence and factors associated with early and late adverse reactions after the first dose of Pfizer-BioNTech vaccine among healthcare workers

José E. López-Contreras¹, Patricia Paredes-Casillas¹, Jaime Morales-Romero²,
Francisco E. Castillo-Vélez¹, Juan C. Lona-Reyes³ y Martín Bedolla-Barajas^{4*}

¹Servicio de Epidemiología, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco; ²Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz; ³Servicio de Infectología Pediátrica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco; ⁴Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco. México

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia de reacciones adversas (RA) tras la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech e identificar algunos factores asociados con ellas. **Método:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Los datos fueron obtenidos mediante una encuesta epidemiológica contestada en línea. Se realizaron análisis multivariados para identificar factores asociados con las RA tempranas (< 2 h) y tardías (\geq 2 h). **Resultados:** Se incluyeron 2295 trabajadores de la salud; en ellos, la incidencia acumulada de RA fue del 18.2% (intervalo de confianza del 95%: 16.6-19.8%) y la mayoría fueron tardías (78.2%). Las RA tempranas más frecuentes fueron dolor local, cefalea y mareo; en las tardías fueron dolor local, cefalea y fatiga. No se documentaron casos de anafilaxia; sin embargo, en el grupo de RA tempranas y tardías hubo un caso y tres casos, respectivamente, con síntomas sistémicos que afectaron a dos órganos diferentes. Los factores asociados que incrementaron el riesgo de RA tempranas fueron ser mujer (odds ratio [OR]: 2.23; $p = 0.002$) y pertenecer al personal médico (OR: 1.56; $p = 0.041$). En las RA tardías fue ser mujer (OR: 1.94; $p < 0.0001$); por su parte, la diabetes (OR: 0.46; $p = 0.021$), el asma (OR: 0.53; $p = 0.040$) y el tabaquismo (OR: 0.44; $p = 0.002$) fueron factores asociados inversamente. Es interesante que la historia de COVID-19 no se asoció con RA tempranas ni tardías. **Conclusiones:** El riesgo de presentar algún tipo de RA debido a la vacuna Pfizer-BioNTech en trabajadores de la salud es < 20%.

Palabras clave: Reacciones adversas. Vacuna BNT162. COVID-19. Personal de salud.

Abstract

Objective: To determine the incidence of adverse reactions (AR) after the first dose of Pfizer-BioNTech vaccine, and to identify some factors associated with AR. **Method:** A retrospective cohort study was conducted. Data were obtained through an epidemiological survey answered online. Multivariate analyses were performed to identify factors associated with early (< 2 h) and late (\geq 2 h) AR. **Results:** A total of 2295 health care workers were included; in them, the cumulative incidence of AR was 18.2% (95% confidence interval: 16.6-19.8), where the majority were late (78.2%). The associated factors that increased the risk of early AR were being female (odds ratio [OR]: 2.23, $p = 0.002$) and belonging to the medical staff (OR: 1.56; $p = 0.041$). In late AR were being female (OR: 1.94; $p < 0.0001$); on the other hand, diabetes (OR: 0.46; $p = 0.021$), asthma (OR: 0.53; $p = 0.040$) and smoking

*Correspondencia:

Martín Bedolla-Barajas

E-mail: drmbedbar@gmail.com

Fecha de recepción: 05-10-2021

Fecha de aceptación: 23-03-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000749

Cir Cir. 2023;91(1):34-41

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(OR: 0.44, $p = 0.002$) were inversely associated factors. Interestingly, history of COVID-19 was not associated with either early or late AR. **Conclusions:** The risk of presenting some type of AR due to the Pfizer-BioNTech vaccine in health care workers is < 20%.

Keywords: Adverse reactions. BNT162b2 vaccine. COVID-19. Health care workers.

Introducción

La pandemia producida por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad que produce (COVID-19) han causado grandes alteraciones en el ritmo de vida habitual, así como una gran cantidad de casos y muertes alrededor del mundo. Para el 5 de septiembre de 2021, más de 220 millones de casos habían sido detectados en todo el mundo y el número de muertes por este motivo ya superaba los 4.5 millones, con una letalidad del 2.1%¹. Para esa misma fecha, en nuestro país, el número de casos de COVID-19 alcanzó casi los 3.5 millones, con más de 260,000 defunciones y una letalidad estimada del 7.7%². Con el objetivo de contribuir a limitar la pandemia, el surgimiento y el uso de vacunas contra la COVID-19 se ha ido generalizando cada vez más. Entre ellas, las vacunas de ARN mensajero han ido posicionándose como unas de las más importantes, pues además de mostrar una alta eficacia en la reducción de los casos de infección sintomática producida por SARS-CoV-2 tienen una baja incidencia de reacciones adversas (RA) graves^{3,4}.

En México, al igual que en otras partes del mundo, la estrategia de vacunación contra la COVID-19 estuvo centrada principalmente en llevar las vacunas a los trabajadores de salud (TS) encargados de la atención médica de los pacientes con COVID-19. Como política institucional, a la población de TS del hospital que fungió como sede del presente estudio le fue aplicada la vacuna Pfizer BioNTech, desarrollada a base de nanopartículas lipídicas que contienen ARN mensajero que induce la formación de proteínas de espiga del SARS-CoV-2, y cuyo esquema de dos dosis confiere una protección del 95%³. En México, este biológico fue autorizado para uso de emergencia el 11 de diciembre de 2020. El esquema de inmunización consiste en una primera dosis de 30 µg en 0.3 ml⁵, aplicada por vía intramuscular en el músculo deltoides del brazo de menor uso; la segunda dosis se aplica de 21 a 42 días después de la fecha de aplicación de la primera⁵. Desde su inicio, la vacunación con Pfizer-BioNTech generó incertidumbre entre el personal médico y no médico por las RA que se podrían producir. Hasta el día de hoy, los estudios encaminados

a evaluar su seguridad han sido escasos desde el inicio de su aplicación masiva en la población, situación que suscitó preocupación por la posibilidad de presentar RA sistémicas graves por su uso. Por otra parte, los ensayos clínicos podrían no identificar la verdadera magnitud de las RA en la población debido a que suelen llevarse a cabo en subgrupos con criterios de inclusión específicos, cuyos resultados podrían no ser totalmente extrapolables al resto de la población. Con esto en mente, los objetivos de nuestro estudio fueron determinar la incidencia de RA tempranas y tardías tras la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech, mediante una encuesta en línea, en los TS de un hospital localizado en el occidente de México, explorar la frecuencia de eventos compatibles con reacciones anafilácticas y, finalmente, identificar algunos factores asociados con las RA.

Método

Diseño

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de grupo único a partir del censo de los TS de un Hospital Escuela de segundo nivel de atención, ubicado en el occidente de México, que voluntariamente recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech. El periodo de reclutamiento comprendió de enero a abril de 2021. Se incluyeron los TS con edad ≥ 18 años y fueron excluidos aquellos con alguna de las siguientes condiciones: edad ≥ 65 años, diabetes no controlada, hipertensión arterial no controlada, obesidad mórbida, enfermedades neoplásicas, uso de medicamentos inmunosupresores, mujeres embarazadas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada o enfermedades cardiovasculares no controladas. También se excluyeron aquellos TS de quienes se carecía de información o que al momento de la vacunación se encontraban en confinamiento en casa y por tanto no pudieron ser vacunados.

Periodo de seguimiento

Se realizó el seguimiento retrospectivo de todos los sujetos de estudio a partir de la fecha de aplicación

de la vacuna Pfizer-BioNTech hasta 30 días después. Durante este tiempo se consignaron todas las RA ocurridas.

Instrumento de medición

Los datos fueron obtenidos mediante una encuesta epidemiológica que fue contestada en línea, lo que permitió limitar el contacto físico entre las personas. Se indagaron la edad, el sexo, el historial de COVID-19 y la comorbilidad (diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, EPOC, asma, tabaquismo actual e historia de alergia). Para este estudio, los TS fueron categorizados en aquellos que pertenecían al personal médico (médicos y enfermeras) y los que pertenecían al personal no médico.

Variables

Operacionalmente, las variables del estudio se recabaron a través de una encuesta en línea a partir del autorreporte de los participantes. Aquellas que se evaluaron como posibles factores asociados a las reacciones adversas fueron ser mujer, ser personal médico, diabetes, hipertensión arterial sistémica, asma, tabaquismo y COVID-19. Todas fueron categorizadas como presencia (sí) o ausencia (no) según la respuesta del sujeto.

REACCIONES ADVERSAS

Las variables de desenlace se clasificaron según el momento en que se presentaron durante el seguimiento posterior a la vacunación: 1) sin RA, 2) con RA tempranas (< 2 h) y 3) con RA tardías (\geq 2 h). Las molestias originadas fueron clasificadas como locales (dolor, edema, eritema, celulitis, entre otros) o sistémicas (además de la presencia de una reacción local, afectación a otro órgano o sistema), y de acuerdo con los órganos o sistemas que se vieron afectados. Con el objeto de identificar reacciones anafilácticas asociadas la vacuna Pfizer-BioNTech, se adaptaron las definiciones de anafilaxia propuestas por diferentes organismos internacionales⁶⁻⁸.

El antecedente de COVID-19 se definió como la presencia de síntomas de la enfermedad más la confirmación de infección por SARS-CoV-2 con resultado positivo en una RT-PCR (*real time-polymerase chain reaction*) para SARS-CoV-2.

Análisis

El análisis de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics Version 23.0. La frecuencia de las RA por la vacunación fue expresada como incidencia acumulada (número de eventos nuevos entre sujetos en riesgo o vacunados), y su intervalo de confianza se obtuvo mediante el método de Wald o Wilson (Score) según fuera necesario. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y proporción, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Para comparar proporciones entre grupos se realizó una prueba de χ^2 o una prueba exacta de Fisher, según fuera necesario. Se realizaron análisis de varianza, ANOVA, con corrección de Sheffé, para comparar medias en dos o más grupos. Finalmente, para identificar variables asociadas con RA tempranas o tardías (variables dependientes) se realizaron diferentes modelos de análisis multivariados de regresión logística, uno para cada categoría, en los que las variables independientes introducidas en los modelos fueron sexo (mujer o hombre), personal médico (sí o no), diabetes (sí o no), hipertensión arterial sistémica (sí o no), asma (sí o no), tabaquismo (sí o no) y COVID-19 (sí o no). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Ética

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara; el llenado de la encuesta epidemiológica por parte de cada uno de los participantes se consideró como la aceptación para participar en el estudio.

Resultados

De un universo conformado por 2678 TS se excluyeron 322 por estar en confinamiento al momento de la vacunación, más 61 por información incompleta. La muestra final estuvo conformada por 2295 TS (86% del universo) que habían recibido la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech (Fig. 1).

La tabla 1 muestra las características de la población analizada; del total, fueron mujeres el 63.1% y la edad media fue de 38.1 ± 11.3 años. En general, 418 de los 2295 TS tuvieron algún tipo de RA (incidencia acumulada: 18.2%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 16.6-19.8), la gran mayoría de presentación

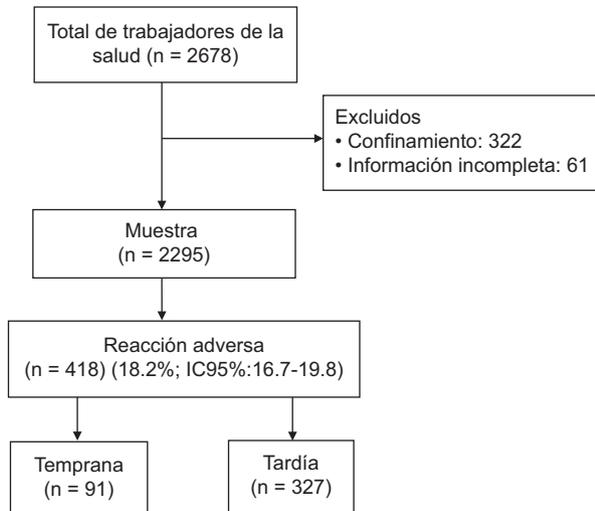


Figura 1. Diagrama de flujo de trabajadores de la salud con reacciones adversas a la vacuna Pfizer-BioNTech.

tardía (78.2%) y el resto temprana (21.8%). En el grupo de RA tempranas sobresalieron dolor local, cefalea y mareo; en el grupo de RA tardías fueron dolor local, cefalea y fatiga. El grupo de RA tempranas tuvo significativamente más mareos y xerostomía que el grupo con reacciones tardías ($p < 0.05$); por su parte, el grupo de RA tardías tuvo significativamente más fiebre, cefalea, fatiga, dolor local, diarrea, dolor faríngeo y mialgias que el grupo de RA tempranas ($p < 0.05$) (Tabla 2). De los 17 sujetos con ronchas, 5 fueron de presentación temprana (29.4%) y 12 tardía. La incidencia de reacciones con manifestaciones sistémicas fue de 4 casos en 2295 sujetos (0.17%; IC95%: 0.07-0.45), de los cuales uno ocurrió en el grupo de RA tempranas, caracterizado por ronchas, prurito corporal y rinorrea (0.04%), y tres en el grupo de RA tardías (0.13%) con estos mismos síntomas; en este último grupo hubo un caso de sibilancias y disnea en una mujer de 43 años con historia de tabaquismo.

Los factores asociados a RA tempranas fueron ser mujer y pertenecer al personal médico. Por lo que respecta a las RA tardías, el factor que incrementó un 94% la probabilidad de una reacción tardía fue ser mujer; finalmente, padecer diabetes, asma o el tabaquismo actual fueron factores asociados inversamente. Es interesante que la historia de COVID-19 no se asoció con la presencia de RA tempranas ni tardías (Tabla 3).

Discusión

Este estudio tiene múltiples hallazgos importantes. Primero, muestra que poco menos de una quinta parte

de los TS tuvieron algún tipo de RA tras la primera dosis de vacuna Pfizer-BioNTech; el dolor local y la cefalea fueron las molestias más frecuentes tanto en el grupo de RA tempranas como en el grupo de RA tardías. Segundo, en nuestro conocimiento esta es la primera vez que se informa de los factores asociados a las RA a la vacuna Pfizer-BioNTech, de acuerdo con el momento en que estas se manifestaron; entre otras cosas, observamos que las mujeres tuvieron mayor probabilidad de expresar RA tempranas y tardías que los hombres, y notoriamente la historia personal de asma no incrementó el riesgo de RA tardías. Tercero, el antecedente de haber padecido COVID-19 tampoco se asoció con efectos secundarios de la vacuna. Finalmente, mostramos que las RA de carácter alérgico fueron escasas, sin poderse identificar plenamente reacciones del tipo de la anafilaxia.

El primer gran estudio encaminado a evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna Pfizer-BioNTech incluyó algo más de 43,000 sujetos. Al margen de la eficacia de la vacuna, la cual fue del 95%, la frecuencia de cualquier RA por su uso fue del 27%; esta cantidad contrastó notoriamente con la observada en el grupo que recibió placebo, en el que la frecuencia fue del 12%³. De igual manera, otro estudio encontró hallazgos similares, con un 25.4% de RA⁹. En cambio, también hay estudios que han mostrado resultados diferentes; por ejemplo, en Polonia, la frecuencia de RA fue del 94%¹⁰; en Malta, del 73% en los hombres y del 82% en las mujeres¹¹; en tanto que en Irak fue del 67%¹². Probablemente, la percepción de los síntomas entre los participantes es un factor relevante en la variación de la frecuencia de las RA entre los estudios; otra explicación sería la forma y el momento en que se hizo la recolección de los datos. En nuestro caso, al tratarse de TS la población que fue analizada, probablemente algunas molestias no recibieron la importancia adecuada, y en consecuencia, al momento de rellenar la encuesta en línea, no fueron anotadas. Por otra parte, como consecuencia de la aplicación de la vacuna en la región deltoides del brazo, las RA más frecuentes fueron las locales, y de ellas sobresalió el dolor; en nuestra población de estudio, esta molestia se presentó con más frecuencia de forma tardía. Otras molestias locales, aunque no tan frecuentes, fueron el eritema y el edema. Hallazgos similares han sido observados en estudios previos^{3,9-12}. Por lo que respecta a las RA sistémicas, en nuestro estudio las más frecuentes fueron la fatiga y el dolor muscular, y esto es concordante con estudios previos^{9,11-13}.

Tabla 1. Características de los trabajadores de la salud según el tipo de reacción adversa a la vacuna Pfizer-BioNTech

| | Total (n = 2295) | Reacción adversa | | | p |
|---------------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|----------|
| | | No (n = 1877) | Temprana (n = 91) | Tardía (n = 327) | |
| Edad, años, media ± DE | 38.1 ± 11.3 | 39.2 ± 11.0 | 37.3 ± 12.0 | 38.9 ± 11.4 | 0.258 |
| Sexo, mujer, n (%) | 1449 (63.1) | 1133 (60.4) | 70 (76.9) | 246 (75.2) | < 0.0001 |
| Trabajador de la salud, n (%) | | | | | |
| Personal médico | 1550 (67.5) | 1269 (67.6) | 53 (58.2) | 228 (69.7) | 0.116 |
| Personal no médico | 745 (32.5) | 608 (32.4) | 38 (41.8) | 99 (30.3) | |
| Comorbilidad, n (%) | | | | | |
| Diabetes | 135 (5.9) | 123 (6.6) | 2 (2.2) | 10 (3.1) | 0.014 |
| Hipertensión arterial sistémica | 170 (7.4) | 149 (7.9) | 2 (2.2) | 19 (5.8) | 0.061 |
| Enfermedad cardiovascular | 46 (2.0) | 42 (2.2) | 1 (1.1) | 3 (0.9) | 0.239 |
| EPOC | 16 (0.7) | 13 (0.7) | 1 (1.1) | 2 (0.6) | 0.884 |
| Asma | 138 (6.0) | 120 (6.4) | 6 (6.6) | 12 (3.7) | 0.156 |
| Tabaquismo actual, n (%) | 247 (10.8) | 225 (12.0) | 5 (5.5) | 17 (5.2) | < 0.0001 |
| COVID-19, n (%) | 529 (23.1) | 435 (23.2) | 20 (22.0) | 74 (22.6) | 0.947 |

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Comparación de proporciones mediante prueba de χ^2 para 2 grados de libertad.

Comparación de medias mediante ANOVA.

Notoriamente, en los TS no se documentaron casos de anafilaxia; sin embargo, en el grupo de RA tempranas y tardías hubo un caso y tres casos, respectivamente, con síntomas sistémicos que afectaron a dos órganos diferentes. De acuerdo con el sistema de clasificación de reacciones alérgicas sistémicas propuestas por la *World Allergy Organization*, estos casos calificarían para reacciones de grado 2⁶. Por su parte, la definición de caso de anafilaxia de la *Brighton Collaboration* situaría a estos mismos sujetos en un nivel 2 de certeza diagnóstica de anafilaxia⁷. Finalmente, de acuerdo con la escala de gravedad de la anafilaxia propuesta por el *German Working Group of Anaphylaxis Training and Education*, estos sujetos tuvieron una reacción de grado II⁸. En resumen, las personas que están recibiendo la vacuna Pfizer-BioNTech y que manifiestan ronchas de manera temprana o tardía como una molestia principal deberían de ser monitorizadas estrechamente para verificar que sus síntomas no evolucionen a una reacción anafiláctica franca.

Los resultados de este estudio muestran una asociación entre las RA y algunos factores como el sexo y la historia personal de asma, entre otros. En relación al sexo y la frecuencia de RA, Menni et al.⁹ mostraron que la proporción de RA locales y sistémicas fue mayor en las mujeres que en los hombres, y además este suceso se observó tanto en quienes usaron la vacuna de Pfizer-BioNTech como la vacuna ChAdOx1 nCoV-19; resultados similares han sido documentados en diversas regiones del mundo^{11,12,14,15}. Probablemente, diferencias en las respuestas inmunitarias innata y

adquirida entre las mujeres y los hombres, una mayor respuesta inflamatoria en las mujeres o sesgos de información pudieran estar interviniendo en la mayor frecuencia de RA en las mujeres^{16,17}.

Entre los hallazgos relevantes de nuestro estudio está haber observado que el asma se asoció inversamente con la presencia de RA, pero esto solo sucedió en el caso de las RA tardías. Varios metaanálisis llevados a cabo durante la pandemia han mostrado que padecer asma se relaciona con menor gravedad de la COVID-19^{18,19}; en este caso, los mecanismos postulados para explicar la falta de asociación tienen que ver con el predominio en la respuesta inflamatoria de tipo Th2 sobre la de tipo Th1²⁰, que es la principalmente responsable de los síntomas de la COVID-19. Finalmente, estudios previos han mostrado que la historia de COVID-19 se asocia con mayor frecuencia de RA por el uso de las vacunas contra ella^{9,12,21}; los argumentos que han sido vertidos para explicar dicha asociación tienen que ver con una mejora en la respuesta inmunitaria tras el uso de la vacuna^{22,23}, pero en nuestro caso, ni las RA tempranas ni las tardías tuvieron asociación con haber padecido COVID-19 previamente.

Otro hallazgo para destacar es la relación inversa encontrada entre la diabetes y el tabaquismo con las RA. Por diversos motivos, algunas personas con diabetes podrían no haber acudido inicialmente a la vacunación, lo que explicaría que la frecuencia de diabetes que se encontró en nuestro estudio fuera relativamente menor que la frecuencia de diabetes nacional, lo que podría

Tabla 2. Comparación de signos y síntomas según el tipo de reacción adversa a la vacuna Pfizer-BioNTech

| | Incidencia de reacciones adversas en 2295 sujetos | Reacción adversa | | p |
|----------------------------|---|-------------------|------------------|----------|
| | | Temprana (n = 91) | Tardía (n = 327) | |
| Síntomas locales, n (%) | | | | |
| Dolor local | 374 (16.3) | 68 (74.7) | 306 (93.6) | < 0.0001 |
| Edema local | 81 (3.5) | 18 (19.8) | 63 (19.3) | 0.913 |
| Eritema local | 15 (0.7) | 2 (2.2) | 13 (4.0) | 0.540 |
| Síntomas sistémicos, n (%) | | | | |
| Musculoesqueléticos | 260 (11.3) | 35 (38.5) | 225 (68.8) | < 0.0001 |
| Fatiga | 218 (9.5) | 28 (30.8) | 190 (58.1) | < 0.0001 |
| Mialgias | 190 (8.3) | 23 (25.3) | 167 (51.1) | < 0.0001 |
| Adinamia | 47 (2.0) | 6 (6.6) | 41 (12.5) | 0.112 |
| Artralgias | 23 (1.0) | 3 (3.3) | 20 (6.1) | 0.436 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Mareo | 185 (8.1) | 52 (57.1) | 133 (40.7) | 0.005 |
| Mareo | 119 (5.2) | 37 (40.7) | 82 (25.1) | 0.004 |
| Náuseas | 80 (3.5) | 22 (24.2) | 58 (17.7) | 0.167 |
| Diarrea | 50 (2.2) | 4 (4.4) | 46 (14.1) | 0.010 |
| Dolor abdominal | 32 (1.4) | 4 (4.4) | 28 (8.6) | 0.264 |
| Vomito | 17 (0.7) | 3 (3.3) | 14 (4.3) | 0.999 |
| Xerostomía | 6 (0.3) | 5 (5.5) | 1 (0.3) | 0.002 |
| Respiratorios | | | | |
| Rinorrea | 156 (6.8) | 26 (28.6) | 130 (39.8) | 0.051 |
| Rinorrea | 91 (4.0) | 13 (14.3) | 78 (23.9) | 0.050 |
| Dolor faríngeo | 88 (3.8) | 12 (13.2) | 76 (23.2) | 0.037 |
| Tos | 61 (2.7) | 10 (11.0) | 51 (15.6) | 0.271 |
| Disnea | 22 (1.0) | 9 (9.9) | 13 (4.0) | 0.034 |
| Sibilancias | 1 (0) | 0 (0) | 1 (0.3) | 0.999 |
| Cutáneos | | | | |
| Calosfríos | 137 (6.0) | 26 (28.6) | 111 (33.9) | 0.334 |
| Calosfríos | 118 (5.1) | 21 (23.1) | 97 (29.7) | 0.217 |
| Prurito corporal | 18 (0.8) | 5 (5.5) | 13 (4.0) | 0.528 |
| Ronchas | 17 (0.7) | 5 (5.5) | 12 (3.7) | 0.436 |
| Celulitis | 2 (0.1) | 0 (0) | 2 (0.6) | 0.999 |
| Cardiovasculares | | | | |
| Taquicardia | 28 (1.2) | 13 (14.3) | 15 (4.6) | 0.001 |
| Taquicardia | 18 (0.8) | 8 (8.8) | 10 (3.1) | 0.017 |
| Hipertensión | 14 (0.6) | 8 (8.8) | 6 (1.8) | 0.001 |
| Otros | | | | |
| Cefalea | 310 (13.5) | 56 (61.5) | 254 (77.7) | 0.002 |
| Cefalea | 294 (3.9) | 56 (61.5) | 238 (72.8) | 0.038 |
| Fiebre | 90 (3.9) | 7 (7.7) | 83 (25.4) | < 0.0001 |

EL valor de *P* se obtuvo por la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según fuera necesario (reacción adversa temprana o reacción adversa tardía).

haber producido de manera artificial una mayor incidencia de RA en personas sin diabetes. Con respecto al tabaquismo, una posible explicación podría ser la manera en que los TS se perciben o no con el hábito tabáquico; la frecuencia de esta adicción podría ser más alta en esta población que la que fue reportada. En ambas situaciones, sugerimos considerar con cautela estas asociaciones y esperar a que se cuente con más estudios epidemiológicos al respecto.

Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio se encuentran que la encuesta epidemiológica no indagó por la

intensidad de las RA, el tiempo que duraron las molestias ni la necesidad de tratamiento para su control. Además, aunque la tasa de participación de los TS para responder la encuesta después de la primera dosis de la vacuna fue muy buena, no sucedió lo mismo tras la segunda dosis, por lo que nos vemos limitados a comentar si la frecuencia de RA fue mayor o menor en relación con la primera dosis. Tenemos la percepción de que, una vez superados los temores que existían en los TS derivados de la información que circulaba en relación a los efectos secundarios de una nueva vacuna, la participación para completar la encuesta disminuyó notoriamente. Con esto en mente, el seguimiento

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores asociados a las reacciones adversas a la vacuna Pfizer-BioNTech

| Variable dependiente: reacción adversa temprana | | | |
|---|------|-----------|----------|
| | ORa | IC95% | p |
| Mujer | 2.23 | 1.35-3.67 | 0.002 |
| Personal médico | 1.56 | 1.02-2.41 | 0.041 |
| Diabetes | - | - | 0.183 |
| Hipertensión arterial sistémica | 0.26 | 0.06-1.06 | 0.060 |
| Asma | - | - | 0.988 |
| Tabaquismo | - | - | 0.089 |
| COVID-19 | - | - | 0.714 |
| Variable dependiente: reacción adversa tardía | | | |
| | ORa | IC95% | p |
| Mujer | 1.94 | 1.48-2.54 | < 0.0001 |
| Personal médico | - | - | 0.70 |
| Diabetes | 0.46 | 0.24-0.89 | 0.021 |
| Hipertensión arterial sistémica | - | - | 0.629 |
| Asma | 0.53 | 0.29-0.97 | 0.040 |
| Tabaquismo | 0.44 | 0.26-0.74 | 0.002 |
| COVID-19 | - | - | 0.132 |

IC95%: intervalo de confianza del 95%; ORa: *odds ratio* ajustada. Las ORa se obtuvieron por regresión logística binaria. Las covariables fueron introducidas de manera dicotómica según el método *forward: conditional*. No se calcula la OR en aquellas variables que salen del modelo por no presentar asociación estadísticamente significativa.

de las RA tardías estuvo limitado hasta que el tiempo de la segunda dosis de la vacuna fue alcanzado. Finalmente, es probable que los sujetos con antecedente personal de anafilaxia no hayan acudido el día de la vacunación, suceso que pudo haber influido para que este tipo de molestias no se hayan observado. Además, como ya se mencionó en líneas previas, es importante recordar que el tipo de población estudiada (TS) puede percibir y, por lo tanto, reportar de manera diferente la ocurrencia de las RA asociadas a la vacuna, así como algunos de los factores indagados (asma, diabetes o tabaquismo). Se debe tomar en cuenta lo anterior al realizar la extrapolación de los resultados hacia la población general.

Conclusiones

El riesgo de presentar algún tipo de RA por la vacuna Pfizer-BioNTech en TS fue < 20%, similar a lo

observado en los ensayos clínicos previos. Por su parte, las RA tempranas y tardías son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. De manera notoria, el asma, la diabetes y el tabaquismo mostraron asociación inversa con las RA tardías, hallazgo que requiere más estudios epidemiológicos. Finalmente, el riesgo de RA con manifestaciones sistémicas fue muy bajo (< 1%) y no se documentaron reacciones anafilácticas.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio ni financiamiento para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. University of Medicine. (Consultado el 05-09-2021.) Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. COVID-19 Tablero México – CNACyT - CentroGeo – Geolnt – DataLab. (Consultado el 05-09-2021.) Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403-16.
5. Guía técnica para la aplicación de la vacuna BNT162b2 Pfizer/BionTech contra el virus SARS-CoV-2. (Consultado el 18-09-2021.) Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/01/GuiaAplicacion-Vx_BNT162b_08Ene2021.pdf.
6. Cardona V, Ansoategui JJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernández Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100472.
7. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, et al.; The Brighton Collaboration. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. En: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editores. *Advances in patient safety: from research to implementation. Volume 2: Concepts and methodology.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.

8. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGA), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allerg J Int.* 2021;30:1-25.
9. 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;21:939-49.
10. Andrzejczak-Grządko S, Czudy Z, Donderska M. Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:4418-21.
11. Cuschieri S, Borg M, Agius S, Souness J, Brincat A, Grech V. Adverse reactions to Pfizer-BioNTech vaccination of healthcare workers at Malta's state hospital. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14605.
12. Almufly HB, Mohammed SA, Abdullah AM, Merza MA. Potential adverse effects of COVID19 vaccines among Iraqi population; a comparison between the three available vaccines in Iraq; a retrospective cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15:102207.
13. Abu-Hammad O, Alduraidi H, Abu-Hammad S, Alnazzawi A, Babkair H, Abu-Hammad A, et al. Side effects reported by Jordanian healthcare workers who received COVID-19 vaccines. *Vaccines (Basel).* 2021;9:577.
14. Hatmal MM, Al-Hatamleh MAI, Olaimat AN, Hatmal M, Alhaj-Qasem DM, Olaimat TM, et al. Side effects and perceptions following COVID-19 vaccination in Jordan: a randomized, cross-sectional study implementing machine learning for predicting severity of side effects. *Vaccines (Basel).* 2021;9:556.
15. Hoffmann MA, Wieler HJ, Enders P, Buchholz HG, Plachter B. Age- and sex-graded data evaluation of vaccination reactions after initial injection of the BNT162b2 mRNA vaccine in a local vaccination center in Germany. *Vaccines (Basel).* 2021;9:911.
16. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:626-38.
17. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577-99.
18. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2022;59:866-79.
19. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins CR. Asthma and COVID-2019 risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2022;59:2101209.
20. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:693-701.
21. Mathioudakis AG, Ghrew M, Ustianowski A, Ahmad S, Borrow R, Papanasileiou LP, et al. Self-reported real-world safety and reactogenicity of COVID-19 vaccines: a vaccine recipient survey. *Life (Basel).* 2021;11:249.
22. Morales-Núñez JJ, Muñoz-Valle JF, Meza-López C, Wang LF, Machado Sulbarán AC, Torres-Hernández PC, et al. Neutralizing antibodies titers and side effects in response to BNT162b2 vaccine in healthcare workers with and without prior SARS-CoV-2 infection. *Vaccines (Basel).* 2021;9:742.
23. Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 antibody response following vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA.* 2021;326:1533-5.