

DIFERENCIA DE LA INCIDENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS, ENTRE LA PRIMERA Y LA SEGUNDA DOSIS DE LA VACUNA PFIZER/BIONTECH EN EL PERSONAL DE SALUD.

DIFFERENCE IN THE INCIDENCE OF ADVERSE EFFECTS BETWEEN THE FIRST AND SECOND DOSES OF THE PFIZER/BIONTECH VACCINE IN HEALTH WORKERS.

RICARDO HERNÁNDEZ MEDINA, ENRIQUE VILLARREAL RÍOS,
LILIANA GALICIA RODRÍGUEZ, EMMA R VARGAS DAZA, KARLA E MARGAIN PÉREZ

Instituto Mexicano del Seguro Social, Santiago de Querétaro, Querétaro. México.

RESUMEN

Objetivo: comparar la incidencia de los efectos adversos entre la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech en personal de salud. **Materiales y Métodos:** estudio transversal analítico en trabajadores de salud que recibieron la primera y segunda dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech. La muestra fue de 540 pacientes. La comparación del promedio de síntomas en la primera y segunda dosis se realizó con la prueba de Wilcoxon para dos poblaciones. **Resultados:** los síntomas locales fueron estadísticamente diferentes entre la primera y la segunda dosis (Wilcoxon = 2,78, $p = 0,005$). El promedio de síntomas sistémicos en la primera dosis fue estadísticamente superior en los pacientes con antecedente de COVID-19 que en aquellos que no lo presentaron (Mann-Whitney = 4,36, $p = 0,006$). **Conclusiones:** hubo diferencia en la sintomatología local, siendo mayor en la primera dosis. Los pacientes con antecedente de COVID-19 tienen una mayor

expresión de síntomas sistémicos tras la primera dosis.

Palabras clave: vacunación; COVID; efectos adversos.

ABSTRACT

Objective: compare the incidence of adverse effects between the first and second doses of the Pfizer/BioNTech vaccine in health workers. **Materials and Methods:** analytical cross-sectional study in health workers who received both doses of the COVID-19 vaccine from Pfizer/BioNTech. The sample consisted of 540 patients. The comparison of symptoms in the first and second doses was carried out with the Wilcoxon test for two populations. **Results:** the local symptoms were different between first and second doses (Wilcoxon = 2,78, $p = 0,005$). The average number of systemic symptoms in the first dose was higher in patients with a history of COVID-19 than in those who did not present it (Mann-Whitney = 4,36, $p = 0,006$). **Conclusion:** there was a difference in local symptoms, being greater in the first dose. Patients with a history of COVID-19 have a higher expression of systemic symptoms after the first dose.

Keywords: vaccination; COVID; adverse effects.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Hernández Medina.
Dirección: Av. Constituyentes 102, El Marques, 76047. Santiago de Querétaro, Querétaro Tel: 7821729661.
E-mail: ricardo020592@hotmail.com

Recibido: 11 de junio de 2022

Aceptado: 6 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

En México el primer caso confirmado de síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-COV-2) fue el día 28 de febrero de 2020. Posteriormente en marzo del mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró un estado de pandemia por enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), iniciando con esto las investigaciones para la creación de la vacuna que pudiera controlar y erradicar el virus. En el mes de marzo 2020 comenzó la elaboración de la vacuna Pfizer/BioNTech de Estados Unidos de América y Alemania con base en una molécula genética de ARN mensajero (RNAm) siendo autorizada en un estado de emergencia para su aplicación inmediata el 2 de diciembre del mismo año (1,2).

Esta vacuna se administra por vía intramuscular, el esquema de vacunación consta de dos dosis con intervalo de 21 días mínimo entre cada una. Cada dosis consta de 0.3 ml del contenido diluido del vial, no se dispone de información sobre la intercambiabilidad de la vacuna Pfizer/BioNTech con otras vacunas para completar el esquema de vacunación, así que las personas que reciban una dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech necesariamente deben recibir la segunda dosis del mismo proveedor para completar el esquema (3).

La vacuna provoca una respuesta inmune al antígeno S, que protege en contra de COVID-19 con mecanismos de producción de anticuerpos, con marcadores directos sobre el mismo virus y eliminando células ya infectadas (1,2). Se observa que en una segunda dosis de la vacuna los linfocitos de memoria específicos para el antígeno son mucho más numerosos que los que se generan tras la primera inmunización. En consecuencia, los niveles de anticuerpos generados por los linfocitos B son sustancialmente mayores que los alcanzados tras la inmunización primaria, estos secretan anticuerpos con una relación marcadamente mayor debido al proceso de maduración de afinidad, generando una respuesta efectora rápida en la periferia (efectos adversos locales), así como la presentación de efectos adversos de origen inmunológico de mayor intensidad y precipitación (efectos adversos sistémicos) en comparación con la primer aplicación (4).

Las reacciones adversas que se han reportado en ambas dosis de la vacuna para COVID-19 de Pfizer/BioNTech son: dolor en el lugar de la aplicación, fatiga, cefalea, dolor muscular, escalofríos, dolor articular, fiebre, edema en el lugar de la aplicación, eritema en el lugar de la aplicación, náuseas, malestar general y linfadenopatía.

También se tienen reportadas reacciones alérgicas graves posteriores a la administración de la vacuna en los cuales se incluyen los siguientes: dificultad para respirar, edema de la cara, espasmo en garganta, taquicardia, grave eritema en el

cuerpo, mareos y debilidad (5, 6).

Al mes de marzo del 2021 se tiene un registro de 753,038 personas del área de la salud que recibieron la primera dosis de la vacuna y 565,423 la segunda dosis y un total de 9,411 eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización (ESAVI) por esta vacuna (4). Es así que el presente artículo tiene como objetivo comparar la incidencia entre los efectos adversos entre la primera y la segunda dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech en el personal de la salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un diseño transversal analítico en trabajadores de la salud que recibieron la primera y la segunda dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer/BioNTech, el lugar de estudio fue una institución de Seguridad Social de la ciudad de Querétaro, México, en un período de dos meses.

Se identificaron dos grupos, el primero integrado por todas aquellas personas que recibieron la primera dosis de la vacuna COVID-19 y el segundo grupo, esta misma población después de recibir la segunda dosis de la vacuna.

Se incluyó a todo el personal de salud de 18 a 55 años que recibió las dos dosis de la vacuna, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado siguiendo lo estipulado en las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1975, los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos, y la 52^o Asamblea General de Edimburgo del año 2000.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para dos poblaciones, con nivel de confianza del 95% para una zona de rechazo ($Z\alpha=1,64$), poder de la prueba de 80% ($Z\beta=0,84$), asumiendo que en la primera dosis el 83% presentaron síntomas locales ($p_0=0,83$) y en la segunda dosis 77% presentaron síntomas locales ($p_1=0,77$). El total de muestra calculado fue 540 sujetos.

La técnica muestral fue no aleatoria por casos consecutivos empleando como marco muestral el listado de trabajadores de la salud que recibieron la aplicación de la vacuna.

Las variables estudiadas incluyeron características sociodemográficas entre ellas edad, sexo, escolaridad, estado civil y ocupación.

Los efectos adversos a la aplicación de la vacuna se dividieron en locales y sistémicos, fueron identificados por el entrevistado y se evaluó su aparición en el lapso comprendido desde la aplicación de la vacuna hasta los primeros siete días.

Los síntomas locales incluyeron dolor, enrojecimiento e inflamación en el sitio de la aplicación. Los síntomas sistémicos contemplaron cefalea, fiebre, fatiga, escalofríos, dolor

muscular y dolor articular.

Se identificó el promedio de síntomas locales y sistémicos y también se midió el antecedente de COVID-19 diagnosticado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, intervalo de confianza para promedios, porcentajes e intervalo de confianza para porcentajes. La incidencia de la sintomatología en la primera y segunda dosis se comparó con intervalos de confianza para dos porcentajes y la prueba de z para dos porcentajes; la comparación del promedio de síntomas en la primera y segunda dosis se realizó con la prueba de Wilcoxon para dos poblaciones ya que previo a la aplicación se comprobó la no normalidad de la distribución de la variable en la primera dosis, síntomas locales $KW=6,27$, $p=0,000$; síntomas sistémicos $KW=3,50$, $p=0,000$ y en la segunda dosis síntomas locales $KW=5,45$, $p=0,000$; síntomas sistémicos $KW=3,78$, $p=0,000$.

La comparación del promedio de síntomas en pacientes con y sin antecedente de COVID-19, se realizó con la prueba de Mann Whitney debido a que en los pacientes con antecedente de COVID-19 el número de síntomas locales no presentó distribución normal ($KW=3,10$, $p=0,000$), tampoco se presentó normalidad en los pacientes sin antecedente de COVID-19 ($KW=5,46$, $p=0,000$). Este mismo comportamiento se observó para el número de síntomas sistémicos en pacientes con antecedente de COVID-19 ($KW=1,67$, $p=0,007$) y en pacientes sin antecedente de COVID-19 ($KW=3,37$, $p=0,000$).

Para recolectar la información se identificó al personal con antecedente de vacunación y se acudió intencionadamente al servicio en el que estaban laborando, se solicitó la autorización para aplicar la encuesta con firma del consentimiento informado y con la información recabada se construyó la base de datos.

El protocolo fue autorizado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la institución de Seguridad Social.

RESULTADOS

El promedio de edad de la población estudiada es 34,65 años (IC 95%; 33,68-35,68), predomina el sexo femenino con 74,4% (IC 95%; 69,9-79,0), la escolaridad licenciatura o más con 65,1% (IC 95%; 60,1-70,1), la población sin pareja con 58,6% (IC 95%; 53,4-63,8).

El promedio de síntomas locales en la primera dosis es 1,22 (IC 95%; 1,14-1,30) y en la segunda dosis 1,10 (IC 95%; 1,01-1,18), diferencia estadísticamente significativa, con valores más altos en la primera dosis (Wilcoxon=2,78, $p=0,005$). En la primera y segunda dosis predominó la presencia de un

síntoma con 59,1% (IC 95%; 53,9-64,3) en la primera dosis y 51,7% (IC 95%; 46,5-56,9) en la segunda dosis. En la tabla 1 se presenta la incidencia por número de síntomas.

En la primera dosis el promedio de síntomas sistémicos fue 1,66 (IC 95%; 1,49-1,83) y en la segunda dosis 1,77 (IC 95%; 1,57-1,96), valores estadísticamente no significativos (Wilcoxon=1,01, $p=0,312$). En la primera y en la segunda dosis la ausencia de síntomas fue la predominante 32,3% (IC 95%; 27,4-37,2) y 34,5% (IC 95%; 29,5-39,5) respectivamente en cada dosis. En la tabla 2 se presenta la incidencia por el número de síntomas.

El comportamiento de la sintomatología local fue estadísticamente diferente para el dolor en el lugar de la aplicación entre la primera y la segunda dosis, en la primera la incidencia es 85,9% (IC 95%; 81,9-89,9) y en la segunda 75,8% (IC 95%; 70,9-80,7); el edema y el eritema no presentaron diferencias estadísticas. En la tabla 3 se presenta la información.

En cuanto a la sintomatología sistémica no se demostró diferencia estadísticamente significativa, sin embargo la incidencia de la fatiga fue 47,1% (IC 95%; 41,9-52,3) en la primera aplicación y 47,4% (IC 95%; 42,2-52,6) en la segunda aplicación; la cefalea también presentó incidencia superior al 40%, en la primera aplicación 41,1% (IC 95%; 35,9-46,3) y 36,5% (IC 95%; 31,5-41,5) en la segunda aplicación. En la tabla 4 se presenta la incidencia del resto de los síntomas sistémicos.

El promedio de síntomas locales en la primera dosis en pacientes con y sin antecedentes de COVID-19 no fue estadísticamente significativo (Mann-Whitney=1,39, $p=0,163$) y el promedio de síntomas sistémicos en la primera dosis fue estadísticamente superior en los pacientes con antecedente de COVID-19 que en aquellos que no lo presentaron (Mann-Whitney= 4,36, $p=0,006$). En la tabla 5 se presenta la información y el resto de los resultados.

DISCUSIÓN

Las vacunas son una forma eficaz de proteger y disminuir la expresión de enfermedades antes y después del contacto con ellas. Éstas activan el sistema inmunológico y crean inmunogenicidad en el organismo. A la fecha aún no existen estudios concluyentes acerca de los efectos adversos que la vacuna contra COVID-19 puede generar o si la previa exposición a la enfermedad cambia de alguna manera los efectos de la vacuna, es por eso que los efectos adversos posteriores a la vacunación son objeto de estudio en esta investigación (7).

Número de síntomas	Primera dosis			Segunda dosis		
	Porcentaje	IC 95%		Porcentaje	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Ninguno	12,9	9,4	16,4	22,7	18,3	27,1
Uno	59,1	53,9	64,3	51,7	46,5	56,9
Dos	20,9	16,6	25,2	18,4	14,3	22,5
Tres	7,1	4,4	9,8	7,2	4,5	9,9

IC: intervalo de confianza

Tabla 1. Incidencia en el número de síntomas locales en la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer/Biontech.

Número de síntomas	Primera dosis			Segunda dosis		
	Porcentaje	IC 95%		Porcentaje	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Ninguno	32,3	27,4	37,2	34,5	29,5	39,5
Uno	20,6	16,4	24,8	19,5	15,3	23,7
Dos	20,0	15,8	24,2	15,8	12,0	19,6
Tres	12,3	8,9	15,7	11,8	8,4	15,2
Cuatro	8,0	5,2	10,8	8,3	5,4	11,2
Cinco	3,1	1,3	4,9	3,2	1,4	5,0
Seis	3,7	1,7	5,7	6,9	4,2	9,6

IC: intervalo de confianza

Tabla 2. Incidencia en el número de síntomas sistémicos en la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer/Biontech.

Síntoma	Incidencia (porcentaje)				Z	p
	Primera dosis	IC 95%	Segunda dosis	IC 95%		
Dolor en el sitio de aplicación	85,0	(81,2-88,8)	75,0	(70,4-79,5)	3,33	0,000
Edema	26,9	(22,3-31,5)	25,0	(20,5-29,5)	0,30	0,382
Eritema	10,3	(7,1-13,5)	10,1	(6,9-13,3)	0,09	0,466

IC: intervalo de confianza

Tabla 3. Incidencia de los síntomas locales por tipo de síntoma entre la primera y la segunda dosis de la vacuna Pfizer/Biontech.

Síntoma	Incidencia (porcentaje)				Z	p
	Primera dosis	IC 95%	Segunda dosis	IC 95%		
Fatiga	47,1	(41,9-52,3)	47,4	(42,2-52,6)	0,08	0,468
Cefalea	41,1	(35,9-46,3)	36,5	(31,5-41,5)	1,25	0,105
Dolor muscular	30,9	(26,1-35,7)	35,6	(30,6-40,6)	1,32	0,093
Dolor articular	19,4	(15,3-23,5)	23,0	(18,6-27,4)	1,17	0,121
Escalofrío	15,4	(11,6-19,2)	18,1	(14,1-22,1)	0,96	0,168
Fiebre	13,4	(9,8-17,0)	16,4	(12,5-20,3)	1,12	0,111

IC: intervalo de confianza

Tabla 4. Incidencia de los síntomas sistémicos por tipo de síntoma entre la primera y la segunda dosis de la vacuna Pfizer/Biontech.

Síntomas	COVID-19	NO COVID-19	Mann-whitney	p
Síntomas locales 1				
Promedio	1,31	1,19	1,39	0,163
Desviación estándar	0,73	0,76		
Síntomas sistémicos 1				
Promedio	2,45	1,43	4,36	0,006
Desviación estándar	1,92	1,47		
Síntomas locales 2				
Promedio	1,13	1,09	0,37	0,705
Desviación estándar	0,81	0,83		
Síntomas sistémicos 2				
Promedio	1,93	1,71	0,27	0,780
Desviación estándar	2,11	1,74		

Tabla 5. Promedio de síntomas locales y sistémicos con y sin antecedente de COVID-19.

Para evaluar la presencia de los efectos adversos se utilizó el cuestionamiento directo a los individuos vacunados, teniendo en cuenta que pudo presentarse sesgo de memoria y de percepción selectiva. Sin embargo, por la magnitud del evento, se trabajó con el supuesto de que sería improbable que éstos sesgos se manifestaran, como se demostró en la metodología utilizada en estudios clínicos reportados en la literatura (3,8) .

Se debe reconocer que el uso del cuestionario en personal de salud otorga un panorama amplio del comportamiento de los efectos adversos de la vacuna en ésta población.

En la población estudiada se encontró mayor incidencia en los síntomas locales en la primera dosis de la vacuna, siendo el de mayor aparición el dolor en el sitio de aplicación, al igual que lo reportado en otros estudios clínicos (3). Este síntoma es el que prevaleció ante toda la sintomatología local, lo que contradice lo escrito en la literatura que en una segunda dosis los niveles de anticuerpos generados por los linfocitos B de memoria son sustancialmente mayores que los alcanzados tras la inmunización primaria y en consecuencia genera una respuesta efectora en la periferia, así como la presentación de efectos adversos de origen inmunológico de mayor intensidad y precipitación (4), de igual forma va en contra de otros estudios clínicos donde se afirma que las reacciones parecen ser más frecuentes en la segunda dosis y en personas menores de 55 años (7) .

Sin embargo, esto puede ser explicado por el hecho de que posterior a la primera dosis la percepción sensorial del dolor se normaliza y esto causa que al recibir la segunda dosis la sensación sea menor; otra argumentación es debido a errores programáticos por dificultades en el almacenamiento, transporte o administración de la vacuna (9).

Por otra parte, respecto a la sintomatología sistémica se encontró un comportamiento similar posterior a la aplicación de ambas dosis de las vacunas predominando con mayor aparición los síntomas de fatiga y cefalea, siendo exactamente los síntomas de mayor incidencia reportados en otro estudio solo mostrando un leve aumento en la incidencia en comparación de ambos (3). La presentación de estos síntomas se explica por la reacción inmunológica producida hacia el antígeno con la consiguiente liberación de histamina y su intervención con las funciones motoras y sensoriales que aparecen en las primeras 24-48 hrs y que se resuelven en 3 días (7), la mayoría de estos síntomas fueron resueltos en los centros vacunales y se tiene reportado que solo el 0,40% requirió hospitalización (10).

Adicionalmente, se observó en el estudio la presencia de síntomas sistémicos en los pacientes que previamente padecieron COVID-19, ya que fueron estadísticamente superiores en comparación con los que no habían padecido COVID-19,

datos que no se habían reportado antes en ningún estudio.

Sólo se tiene el registro de análisis clínicos donde se comenta que los trabajadores sanitarios con antecedente de infección previa presentaron títulos de anticuerpos posvacunación mas altos que los que no cuentan con este. Esto obedece a la mayor expresión de la respuesta efectora tras la previa exposición al antígeno (4). A su vez, da la pauta para establecer más criterios para la aplicación de la vacuna y no solo excluir a las personas que tengan antecedente de alergias graves específicamente a la medicación parenteral ya que las contraindicaciones de esta solo pueden minimizar la aparición de los efectos adversos mas no erradicarlos (3, 11), pero esto será objeto de investigaciones posteriores.

En conclusión, la diferencia en la sintomatología local en específico el dolor en el sitio de la aplicación, se presenta en mayor medida tras una primera dosis, que en la segunda dosis de la vacunación. La incidencia de los síntomas sistémicos es igual en ambas dosis, además se encontró que en los pacientes que cuentan con antecedente de haber padecido COVID-19 se tiene una mayor expresión de síntomas sistémicos tras la primera dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Martínez A. Una nueva esperanza: las vacunas contra el COVID19# Revista de la Facultad de Medicina UNAM [en línea] febrero 2021, No.14 [Citado: 2021 Abril 5];(2) Disponible en: <http://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2013/12/COVID-19-No.14-04-Una-nueva-esperanza-las-vacunas-contrael-COVID19.pdf>
2. Padilla Santamaría F, Maya Franco L, Ferman Cano F. COVID-19 en México: Panorama Epidemiológico. Rev Cadena Cereb. 2020; 4(1): 31-42. [Citado: 2021 Abril 20] DOI: 10.5281/zenodo.3926806
3. Pfizer. Hoja informativa para proveedores de la salud que administren la vacuna (proveedores de vacunación). 2020. [Citado: 2021 Abril 28]. Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=15155>
4. Eserverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. Science Direct. 2003; (31): 125-38. [Citado: 2021 Mayo 5] DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(03\)79278-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(03)79278-7)
5. Pfizer. Hoja informativa para destinatarios y cuidadores. 2020. [Citado: 2021 Mayo 6] Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144719/download>.
6. Colegio Oficial de Farmaceuticos de Madrid. Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. 2021. [Citado: 2021 Mayo 10]. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2021/04/informe-tecnico-de-seguridad-de-las-vacunas-frente-a-la-covid-19.pdf>
7. Casas I, Mena G. La vacunación de la COVID-19. Elsevier [en línea] 2021, No.10 [Citado: 2021 mayo 15];(156) Dis-

- ponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775321001469> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.001>.
8. Berdasquera Corcho Denis, Suárez Larreinaga Carmen Luisa, Jiménez Sans Lenoska. Vigilancia de eventos adversos a vacunas: Un problema de salud en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2000 [citado 2021 Mayo 16]; 16(4): 379-83. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000400013&lng=es.
 9. Arias Castilla C. Enfoques teóricos sobre la, percepción que tienen las personas. *Horizontes pedagogicos* [en línea] 2006, No.1 [Citado: 2021 Mayo 10];(8) Disponible en: <https://horizontespedagogicos.iber.edu.co/article/view/08101/549>
 10. Batalla J, Urbiztondo L, Martínez M, Boldú M, Taberner JL. Incidencia de los efectos adversos asociados con la vacunación sistemática y los programas de vacunación en Cataluña. *Elsevier* [en línea] 2003, No.4 [Citado: 2021 Mayo 10];(4): 127-31 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988703703410> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988703703410> DOI: [https://doi.org/10.1016/S1576-9887\(03\)70341-0](https://doi.org/10.1016/S1576-9887(03)70341-0).
 11. Abarca V Katia. Vigilancia de eventos adversos a vacunas: Adverse events surveillance. *Rev. Chil. infectol.* [Internet]. 2007 [citado 2021 Mayo 20]; 24(1): 53-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000100008&lng=es. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000100008>