

Seguridad a corto plazo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en vectores de adenovirus en profesionales sanitarios de un hospital de comunidad

SCOLARI MJ¹, LLANOS J², WAISMAN C³, RICCO J², PRIMERANO FA²

1 Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Especialista en Farmacia Hospitalaria

2 Servicio de Farmacia. Farmacéutica Clínica

3 Servicio de Farmacia. Farmacéutica Auxiliar

Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 29/04/2021 - Fecha de aceptación: 01/06/2021

RESUMEN

Objetivos: Cuantificar, caracterizar y comparar los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) asociados a la administración de la vacuna Sputnik V, en nuestro personal de salud. Determinar si el antecedente de COVID-19 tiene implicancia sobre la incidencia de ESAVI detectados en cada dosis.

Método: Estudio de seguridad prospectivo, observacional, monocéntrico. Se recolectaron los ESAVI referidos por el personal vacunado, junto con su antecedente de COVID-19, entre otros datos. Se realizó un análisis global y comparativo de la seguridad con cada una de las dosis y se estimó el riesgo relativo de padecer un ESAVI en función del antecedente de COVID-19.

Resultados: Se registraron 338 ESAVI en los días 2-7 tras la primera dosis (sobre 131 pacientes) y 203 tras la segunda (sobre

125 pacientes), con una incidencia del 88,5% y 74%, respectivamente. El efecto local más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección y el sistémico, la cefalea. La duración promedio de los ESAVI fue inferior a 48 horas. En todos los casos los eventos fueron leves, excepto uno que cursó con anafilaxia. Los participantes con antecedente de COVID-19 presentaron un riesgo de padecer ESAVI significativamente superior en comparación con los participantes sin dicho antecedente tras la segunda dosis (riesgo relativo (RR)=1,25 intervalo de confianza del 95% (IC95%) (1,05-1,54)), no habiéndose encontrado diferencias tras la primera dosis (RR=1,06 IC95% (0,93-1,21)).

Conclusión: A pesar de la alta incidencia de ESAVI, la vacuna Sputnik V sería, en principio, segura en el corto plazo, con mejor tolerancia para la segunda dosis. El antecedente de COVID-19, previo a la vacunación, sólo sería relevante a la hora de administrar dicha segunda dosis.

Palabras clave: **Vacuna, coronavirus, COVID-19, seguridad, farmacovigilancia.**

Short-term safety of an adenovirus vector-based SARS-CoV-2 vaccine in healthcare professionals at a community hospital

SUMMARY

Objectives: To quantify, characterize and compare the adverse events supposedly attributable to vaccination and immunization (ESAVI) associated with the administration of the Sputnik V vaccine, in our health personnel. To determine if the history of COVID-19 has an impact on the incidence of ESAVI detected at each dose.

Method: Prospective, observational, monocentric, longitudinal safety study. The ESAVI referred by the vaccinated personnel were collected, along with their his-

tory of COVID-19, among other data. A global and comparative analysis of safety was carried out with each of the doses and the relative risk of suffering from one ESAVI was estimated based on the history of COVID-19.

Results: 338 ESAVI were registered (among 131 patients) in days 2-7 after the first dose and 203 after the second (among 125 patients), with an incidence of 88.5% and 74%, respectively. The most frequent local effect was pain at the injection site and the systemic one, headache. The average duration of

the ESAVI was less than 48 hours. In all cases, the events were mild, except for one that occurred with anaphylaxis. Participants with COVID-19 antecedent had a significantly higher risk of developing ESAVI than patients without this antecedent after the second dose (RR=1.25 (1.05-1.54)), with no differences after the first dose (RR=1.06 IC95% (0.93-1.21)).

Conclusion: Despite the high incidence of ESAVI, the Sputnik V vaccine would be, at first glance, safe with better tolerance for the second dose. The history of COVID-19, prior to vaccination, would only be relevant when administering that second dose.

Key words: **Vaccine, coronavirus, COVID-19, safety, pharmacovigilance.**

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde un resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV)¹.

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus, conocida como COVID-19, es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, que produce frecuentemente fiebre, tos y cansancio. Si bien muchas personas pueden cursar la enfermedad de manera asintomática, en los casos más graves puede provocar neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, pudiendo llevar a la muerte².

El agente causal es el SARS-CoV-2, que se transmite principalmente a través de gotículas generadas cuando una persona infectada tose, estornuda o espira, ya sea por inhalación directa de las mismas, o tras tocar una superficie contaminada y entrar el virus en contacto con los ojos, boca o nariz.

En diciembre del 2019 se reportó el primer caso de COVID-19 en Wuhan, China. La enfermedad se expandió rápidamente y en enero del 2020 la OMS la declaró emergencia sanitaria de preocupación internacional, hasta que en marzo fue reconocida como pandemia. Actualmente hay, a nivel mundial, cerca de 150 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 3 millones de muertes³.

Dada la gravedad y avance de la problemática, se investigaron distintos tratamientos, entre ellos, hidroxiquina⁴, la combinación de lopinavir-ritonavir⁵, plasma de pacientes convalecientes⁶, ivermectina⁷, dexametasona⁸, entre otras. Sin embargo, al día de hoy solo la dexametasona ha demostrado tener eficacia terapéutica comprobada tras ser administrada por diez días consecutivos⁸.

Debido a la rápida propagación de la enfermedad, las vacunas pueden cumplir un rol muy importante en la inmunización de la población y en detener el curso de esta crisis mundial que ha traído consecuencias médicas, económicas y sociales.

Luego de un año de esfuerzos globales ha habido progreso en el desarrollo de vacunas, las cuales están basadas en diferentes compuestos: vectores víricos (por ejemplo Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology)⁹, ARN mensajero (por ejemplo BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer)¹⁰, vacunas inactivadas (por ejemplo Sinopharm)¹¹ y otras.

La primera vacuna en llegar a Argentina fue la Sputnik V, aprobada por el Ministerio de Salud de la Nación en diciembre del 2020 en el marco de la ley de emergencia sanitaria (Resolución 2784/2020)¹². Actualmente se encuentra registrada en más de 55 países. Fue la primera vacuna registrada en el mundo basada en vectores adenovirales humanos.

La vacuna Sputnik V está compuesta por dos vectores recombinantes heterólogos de adenovirus (Ad 26 y Ad5), que portan el gen de la glicoproteína S del SARS-CoV-2, que es la que interacciona con receptores que le permiten al virus ingresar a las células. La administración de los dos serotipos se realiza por vía intramuscular, separados por 21 días, resultando en la producción de inmunidad celular y humoral⁹.

Si bien los estudios demostraron una eficacia a corto plazo superior al 90%¹³, la eficacia y seguridad de la vacuna a largo plazo, todavía requiere de mayor investigación.

Los eventos adversos característicos identificados en estudios clínicos, así como en estudios de otras vacunas con una composición similar, son principalmente leves o moderados y pueden desarrollarse en el transcurso del primer o segundo día después de la vacunación, resolviendo dentro de los 3 días posteriores¹³.

Los eventos adversos reportados más frecuentes a nivel local fueron dolor en el lugar de la inyección, hiperemia, hinchazón, y dentro de los generales, o sistémicos, fueron reacciones a corto plazo como síndrome pseudogripal de corta duración (caracterizado por escalofríos, fiebre, artralgia, mialgia, astenia, malestar general, dolor de cabeza), recomendándose el uso de antiinflamatorios no esteroideos/paracetamol ante la aparición de fiebre después de la vacunación¹⁴.

En contexto de emergencia sanitaria, tal como la que atraviesa nuestro país y otras naciones del mundo, las actividades de farmacovigilancia cobran una gran relevancia.

La farmacovigilancia es una actividad científica que constituye una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad¹⁵.

Mientras la comunidad científica trabaja incansablemente para encontrar tratamientos adecuados para la pandemia de COVID-19, los esfuerzos de los profesionales de la salud y otros actores involucrados en la farmacovigilancia son vitales para el éxito de las iniciativas de salud pública en todo el mundo.

Para recolectar información adecuada acerca de la seguridad de la vacunación contra la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, resulta de suma importancia el registro y reporte de todos los efectos adversos asociados. Debido a esto decidimos desarrollar una estrategia de farmacovigilancia intensiva sobre la primera cohorte de profesionales sanitarios vacunados en nuestro hospital, detectando y registrando los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI), entendiendo por este concepto cualquier incidente clínico que tiene lugar después de la administración de una vacuna, y que no necesariamente tiene una relación causal con la misma.

El presente estudio tiene un objetivo primario y otro secundario. El primario buscó cuantificar, caracterizar y comparar los ESAVI asociados a la administración de cada una de las dos dosis de la vacuna Sputnik V en el personal de salud de nuestra institución, considerando además las posibilidades de enmascaramiento. El objetivo secundario se basó en determinar si el antecedente de COVID-19 tiene implicancia sobre la incidencia de ESAVI detectados en cada dosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos se realizó un estudio prospectivo, observacional, monocéntrico desde el 5 de enero al 28 de marzo de 2021.

Se incluyeron todos los trabajadores vacunados en nuestro hospital, que hubiesen aceptado participar del proceso de encuesta. No se aplicó ningún criterio de exclusión a excepción de que el candidato decidiese no involucrarse y de los trabajadores mayores de 60 años, que estaban cumpliendo aislamiento preventivo al inicio de este estudio. El listado del personal vacunado fue provisto por el Servicio de Infectología, correspondiendo en todos los casos a participantes adultos de ambos sexos.

Para la recolección de datos sobre ESAVI en las personas vacunadas se diseñaron 4 formularios estructurados para realizar entrevistas a los participantes (figuras 1 y 2). Estos fueron desarrollados específicamente para detectar las características de los vacunados y los efectos adversos, conforme la evidencia disponible en ese momento^{9,13}.

Las entrevistas estuvieron a cargo de los farmacéuticos clínicos del hospital y fueron realizadas entre el día 2 y el 7 y entre los días 8 y 20, luego de cada dosis. De esta manera se completaron 2 formularios para cada dosis de la vacuna. Si bien la primera entrevista se inició a partir del día 2 (para expresión completa de los síntomas inmediatos), se tomaron en cuenta todos los ESAVI desde el momento de aplicación, incluso los que se hubiesen instaurado en minutos.

Las entrevistas realizadas entre los días 2 a 7 buscaron detectar efectos adversos de rápida instauración, en tanto que las realizadas entre los días 8 a 20 buscaron efectos diferidos. Las mismas fueron realizadas de manera presencial o telefónica y todos los datos fueron volcados en un aplicativo diseñado para su procesamiento y análisis.

Basados en experiencias de campañas de vacunación previas y lo reportado en estudios de fase 2⁹, por decisión institucional, antes de la vacunación con cada una de las dosis, se ofreció, de manera optativa, a los participantes un comprimido de paracetamol 500 mg para minimizar efectos adversos locales inmediatos. Los datos se recogieron de manera independiente de la ingesta de este medicamento, pero se tuvo en cuenta para un análisis comparativo. Para este fin, se evaluaron de forma separada los efectos locales inmediatos observados en los participantes que recibieron el analgésico y los que no. Se obtuvo el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza del 95% (IC95%) para evaluar si esta medida presentó algún beneficio sobre los efectos adversos locales. Esta estimación se realizó para todos los pacientes que recibieron la dosis 1 y para los que recibieron la dosis 2. Así, se obtuvo el RR de padecer al menos un efecto local luego de la administración de cada dosis.

Como los vacunados fueron en su totalidad trabajadores de la salud, además de la edad, sexo y medicación habitual del participante (para evaluar la posibilidad de enmascaramiento), se recabó su ocupación en el hospital.

Para evaluar la seguridad global de la vacuna se consideraron los efectos adversos referidos por todos los participantes que se hubiesen vacunado al menos una vez, en los días post vacunación ya señalados. También se registró la duración total de la sintomatología. Ésta se detalló como tiempo medio de duración con su correspondiente desviación estándar (SD).

Luego se realizó un análisis de subgrupos para comparar los efectos de la primera dosis con los de la segunda.

Para estudiar la posible asociación entre el antecedente de COVID-19 y la ocurrencia de ESAVI se consideró a todos los pacientes que tuvieron la enfermedad previo al proceso

Figura 1. Formulario estructurado para realizar la entrevista luego de la primera dosis

A: Efectos adversos ocurridos desde el momento de vacunación hasta el día 7

Seguimiento de pacientes vacunados con la PRIMERA dosis de Sputnik V			
Nombre		Edad	
Ocupación		Sexo	
Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 7 días desde 1ª dosis)			
Dolor local		Escalofríos	
Hipertermia		Fiebre	
Hinchazón		Artralgia	
Malestar general		Mialgia	
Astenia		Cefalea	
Otro			
Duración (días)			
Medicación habitual			
Psicotrópicos		Hipoglucemiantes	
Antihipertensivos		Hipolipemiantes	
Antiagregantes		Anticoagulantes	
Anticonvulsivantes		T4 y suplementos	
Inmunosupresores		Analgésicos	
Antiarrítmicos		Otros	

B: Efectos adversos ocurridos entre el día 8 y el 20, luego de la vacunación

Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 15 días desde 1ª dosis)			
		Sí	No
¿Ha tomado alguna medicación sintomática o venta libre en mayor cantidad que lo habitual?			
¿Cuál?			
Analgésicos	Antidiarréicos		
Protectores gástricos	Laxantes		
Antiespasmódicos	Antieméticos		
Otros			
		Sí	No
¿Realizó alguna consulta al servicio de emergencias desde la aplicación de la vacuna?			
		Sí	No
¿La consulta estuvo vinculada o motivada por algún síntoma que cree fue debido a la vacunación?			
¿Cuál?			
Gastrointestinal	Dermatológico		
Fiebre	Cardiovascular		
Dolor	Neurológico		
Falta de aire	Tos / Secresiones		
Traumatismo	Otro		
		Sí	No
¿Ha tenido ese síntoma, este año, previo a vacunarse?			

de vacunación y se comparó la ocurrencia de ESAVI entre ellos y los pacientes que no tenían este antecedente. Se calculó el RR con IC95%, para cada dosis de la vacuna, como el riesgo de padecer al menos 1 ESAVI de cualquier tipo entre los días 2-20 tras la vacunación con alguna de las dosis, habiendo padecido previamente COVID-19.

El RR se calculó como el cociente de incidencias de efectos adversos en el grupo que recibió paracetamol y el grupo que no lo recibió, y como el cociente entre el grupo que posea o no el antecedente de COVID-19, según corresponda.

Las diferencias de las variables cualitativas se estimó por test de Fischer, considerando $p < 0,05$ como significativo.

Para evitar redundancia en el texto, los términos ESAVI, efecto o evento adverso, se emplearon de manera intercambiable.

Figura 2. Formulario estructurado para realizar la entrevista luego de la segunda dosis

A: Efectos adversos ocurridos desde el momento de vacunación hasta el día 7

Seguimiento de pacientes vacunados con la SEGUNDA dosis de Sputnik V			
Nombre		Edad	
Ocupación		Sexo	
Fecha entrevista		Fecha Vacuna	
Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 7 días desde 2ª dosis)			
Dolor local		Escalofríos	
Hipertermia		Fiebre	
Hinchazón		Artralgia	
Malestar general		Mialgia	
Astenia		Cefalea	
Otro			
Duración (días)			
		Sí	No
¿Tuvo alguno de los efectos adversos referidos con la primera dosis?			
		1ra	2da
Según su experiencia, ¿En cual de las dosis los síntomas fueron más intensos?			
		Sí	No
¿Premedicación con paracetamol 500mg?			

B: Efectos adversos ocurridos entre el día 8 y el 20, luego de la vacunación

Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 15 días desde SEGUNDA dosis)			
		Sí	No
¿Ha tomado alguna medicación sintomática o venta libre en mayor cantidad que lo habitual?			
¿Cuál?			
Analgésicos		Antidiarréicos	
Protectores gástricos		Laxantes	
Antiespasmódicos		Antieméticos	
Otros		Sí	No
¿Realizó alguna consulta al servicio de emergencias o médico de cabecera desde la aplicación de la SEGUNDA dosis?			
¿Cuál fue el motivo?			
Gastrointestinal		Dermatológico	
Fiebre		Cardiovascular	
Dolor		Neurológico	
Falta de aire		Tos / Secresiones	
Traumatismo		Otro	
		Sí	No
¿Tuvo COVID antes o después de alguna de las dosis?			
Antes de la primera dosis			
Después de la primera dosis y antes de la segunda			
Después de la segunda dosis			

RESULTADOS

Durante la vacunación con la primera dosis se recabaron datos de 131 participantes, de los cuales 56,5% fueron de sexo femenino, con una mediana de edad de 32,6 años (rango: 21-57). En la tabla 1 se detallan las características de la muestra de estudio que recibió la primera dosis. Del total de entrevistados, 116 presentaron al menos 1 ESAVI dentro de la primera semana de vacunación con una incidencia de 88,5%. En conjunto, presentaron un total de 338 eventos adversos, de los cuales 26,9% fueron de carácter local. El efecto local con mayor incidencia fue el dolor en el sitio de aplicación (22,5% sobre el total de eventos). El efecto sistémico con mayor incidencia fue la cefalea (15,1% del total de eventos). En la figura 3 se muestra el detalle del tipo y la incidencia, en porcentaje, de cada efecto. En la tabla 2 se detallan los efectos adversos que no se clasificaron de manera estructurada en la entrevista (calificados como: "otros" efectos adversos). Entre ellos, la diarrea, las náuseas y vómitos y los registros subfebriles, fueron los más frecuentes. La duración promedio global de los ESAVI fue de 1,5 días (SD=1,3 días).

Del total de pacientes, 21 (16%) tomaban al menos un medicamento habitual. El grupo de fármacos más frecuentemente consumido fue el de levotiroxina (T4) y suplementos, seguido de los antihipertensivos y, luego, los anticonceptivos orales. Un solo paciente refirió consumir ibuprofeno de manera ocasional por crisis de migraña. En la figura 4 se muestra el detalle de los grupos de medicamentos.

Al comparar la premedicación con paracetamol 500 mg con la no premedicación, se obtuvo un RR=0,91 IC95% (0,69-1,19), de padecer al menos un efecto adverso local entre los días 2 y 7 luego de la primera dosis de la vacuna.

Al comparar los pacientes con antecedente de COVID-19 frente a los pacientes sin dicho antecedente se obtuvo un RR=1,06 IC95% (0,93-1,21) de padecer al menos 1 ESAVI entre los días 2 a 20 luego de la administración de la primera dosis de la vacuna.

Entre los días 8 y 20 de administrada la primera dosis se obtuvieron resultados de 122 pacientes (mediana de edad=35,7 años/sexo femenino=58,7%). De ellos, solamente 17 (13,9%) refirió consumir medicamentos en mayor cantidad que lo habitual, siendo en todos los casos analgésicos. Del total de pacientes estudiados en este período sólo 8 (6,5%) refirió haber presentado algún posible ESAVI. Los síntomas asociados fueron fundamentalmente dolor local distante del sitio de aplicación, cefalea o mialgia. Solo 3 pacientes de los 17 realizaron consulta médica y en ningún caso se pudo establecer asociación causal clara con la administración de la vacuna.

Con respecto a la segunda dosis, se obtuvieron datos de 125 participantes. Se documentó un total de 203 efectos adversos siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$) respecto de los detectados en la primera dosis (incidencia de ESAVI del 74%). De ellos

el 29,1% fue de carácter local. El efecto local de mayor incidencia fue el dolor en el sitio de inyección con 27,1% de ocurrencia respecto del total de eventos. El efecto sistémico con mayor incidencia fue la cefalea (15,8% del total de eventos). En la figura 5 se muestra el detalle porcentual del tipo y la incidencia de cada efecto. La duración promedio global de los ESAVI fue de 1,3 días (SD=1,1 días).

Considerando la premedicación con paracetamol 500 mg se obtuvo un RR=0,85 IC95% (0,57-1,27), de padecer al menos un efecto adverso local entre los días 2 y 7 luego de la administración de la vacuna.

Al comparar los pacientes con antecedente de COVID-19 frente a los pacientes sin dicho antecedente se obtuvo un RR=1,25 IC95% (1,05-1,54) de padecer al menos 1 ESAVI entre los días 2 a 20 luego de la administración de la segunda dosis de la vacuna.

Entre los días 8 y 20 de administrada la segunda dosis se obtuvieron resultados de 123 pacientes (mediana de edad=36,3 años/sexo femenino=59,3%). De ellos solamente 7 (5,7%) refirieron consumir medicamentos en mayor can-

tividad que lo habitual, siendo en todos los casos analgésicos. Del total de pacientes estudiados en este período sólo 5 (4,1%) refirió haber presentado algún posible ESAVI. El síntoma asociado fue la cefalea para todos ellos. Uno de los pacientes agregó registros subfebriles y fue el único que se vio en la necesidad de consultar a un médico por el cuadro. En ningún caso se pudo establecer asociación causal clara con la administración de la vacuna.

En la tabla 3 se resume la incidencia de ESAVI para cada dosis en los distintos períodos considerados luego de la administración de cada dosis de la vacuna.

Si bien el 81,2% (106) de los participantes entrevistados padeció al menos un ESAVI con ambas dosis, solo 31 (23,7%) refirieron haber sufrido un mismo ESAVI con ambas dosis. Según la vivencia de la mayoría de ellos (75%), la primera dosis fue percibida como más severa.

Con excepción de una anafilaxia detectada inmediatamente después de la administración de la segunda dosis, todos los ESAVI fueron interpretados como eventos leves.

Conjuntamente con el Servicio de Infectología del hospital, todos los ESAVI detectados se notificaron al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SIISA).

La figura 6, resume las intermitencias de seguimiento ocurridas entre las entrevistas correspondientes a cada dosis.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se han documentado y analizado los ESAVI detectados tras la vacunación con dos dosis de la vacuna Sputnik V, en trabajadores de la salud de nuestro hospital. Esto fue posible gracias a la implementación de un programa de farmacovigilancia intensiva, que incluyó un número de individuos sin precedentes en la institución. Esta vacuna, desarrollada en Rusia, fue la primera en ser autorizada por nuestro Ministerio de Salud. En concordancia con lo publicado en los estudios fase 3¹³, se calculó una alta incidencia de ESAVI en el personal vacunado. Esto fue observado con ambas dosis de la vacuna aunque, en nuestro trabajo, la incidencia fue significativamente menor con la segunda dosis. Esto podría ser explicado, al menos en parte, por la particularidad de que el vector administrado con la dosis 1, es distinto al de la dosis 2, si bien ambos llevan la información para generar inmunidad contra el mismo objetivo: la proteína S del virus⁹. Este hecho, podría generar respuestas diferentes en cada individuo. Una hipótesis que también podría dar explicación a este fenómeno es que la administración de la dosis 1 sirva de desensibilizante para los efectos adversos provocados por la dosis 2. Sin embargo, esta alternativa debe ser confirmada en estudios futuros.

Con ambas dosis, la mayoría de eventos registrados entre el día 2 y el 7 luego de cada administración, fue de carácter sistémico, destacando la cefalea por sobre los demás. Los efectos locales, de instauración inmediata, fueron liderados por el dolor local en ambas dosis. De hecho, este evento, fue uno de los ESAVI más frecuentes a nivel global. En la gran mayoría de los casos, los ESAVI evaluados fueron de jerarquía leve y, en general, de corta duración (duración promedio no superior a 2 días). Sin embargo, hubo pacientes que refirieron efectos adversos por hasta 7 días (0,8% para ambas dosis).

Notablemente, los pacientes que padecieron los mismos ESAVI con una u otra dosis, percibieron los ESAVI tras la primera dosis como más severos. Si bien, en comparación con el total, los pacientes que replicaron los mismos ESAVI con

Tabla 1. Características de la muestra de estudio que recibió la primera dosis (n=131)

Variable	Resultado, n (%)
Sexo	
Femenino	74 (56,5)
Masculino	57 (43,5)
Edad (años)	
18-40	100 (76,3)
41-55	27 (20,6)
Más de 55	4 (3,1)
Mediana (mínimo-máximo)	32,6 (21-57)
Ocupación	
Enfermero	55 (42)
Médico	49 (37,4)
Kinesiólogo	8 (6,1)
Farmacéutico	5 (3,8)
Otra	14 (10,7)
Antecedente de COVID-19 previo a vacunación	27 (20,6)

ambas dosis fueron pocos (23,7%), este resultado, sustentaría la idea de que la dosis 2 sería mejor tolerada. Contrariamente, el único ESAVI grave (anafilaxia) fue detectado a los pocos minutos en una paciente que había recibido la dosis 2 (ver tabla 2). Una paciente presentó sabor metálico con ambas dosis. Según la información del ensayo de fase 3 de la vacuna aquí estudiada, este efecto adverso fue clasificado como raro o infrecuente¹³. Llama la atención que el sabor metálico haya sido replicado en la misma paciente y a la vez considerado un efecto adverso raro en los estudios de fase 3¹³. Es posible que la incidencia de este efecto, así como el de la anafilaxia detectada, se diluya en estudios de mayor envergadura, aunque se deben aguardar resultados futuros que confirmen esta hipótesis.

En este ensayo, se determinó que la premedicación con paracetamol 500 mg por vía oral no tendría ningún beneficio como profilaxis de efectos adversos locales de rápida instauración. Por esta razón es poco probable que esta estrategia haya enmascarado ESAVI. Si bien este hallazgo no permite recomendar esta medida como profilaxis, éste provino de una muestra pequeña de personal vacunado, en comparación con el plan de vacunación global. Sería importante contar con más estudios que aporten información de este tipo, para conocer el impacto real de la medida. Además, cabe señalar que esta estrategia no se consideró como una intervención del estudio, sino como una parte de la observación, empleando la comparación de 2 grupos que quizá no sean equivalentes. Aun con todo, dejamos a criterio de cada entidad vacunadora, el empleo o no de esta premedicación.

Respecto de los datos recabados entre los días 8 y 20 post administración de cada dosis, se puede inferir que la vacuna tendría seguridad elevada en esa franja. El hecho de que el principal

Figura 3. Distribución porcentual (%) de los eventos adversos registrados con la primera dosis. El dolor local representó el evento más frecuente a nivel general. La cefalea fue el principal efecto adverso sistémico y el segundo a nivel global

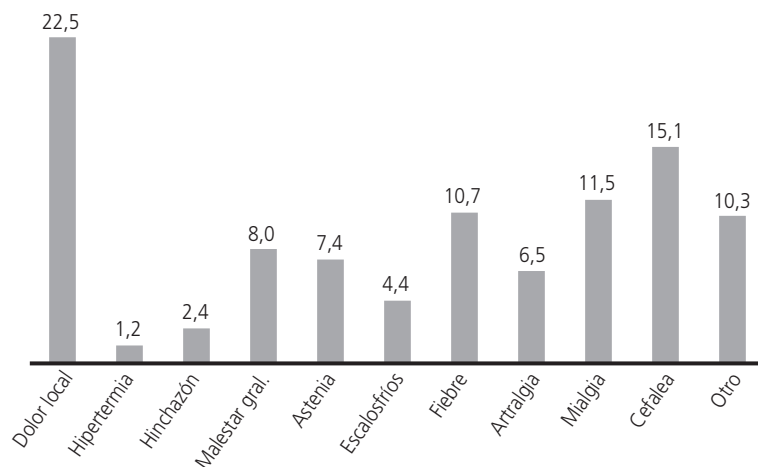


Figura 4. Distribución porcentual (%) de la medicación habitual de los participantes vacunados. T4: levotiroxina

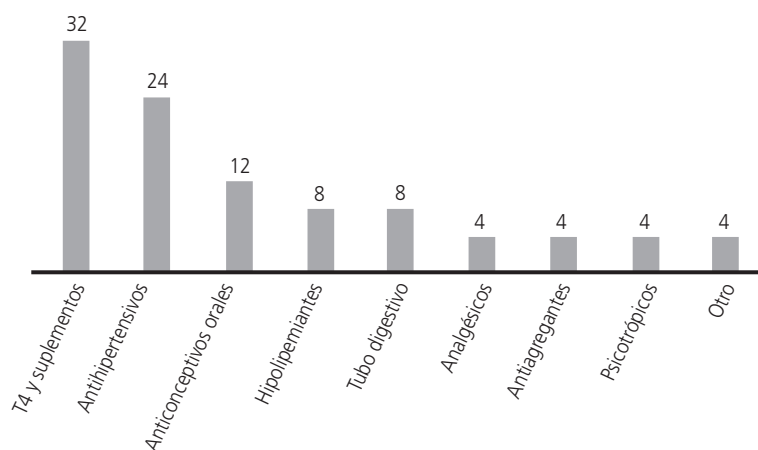
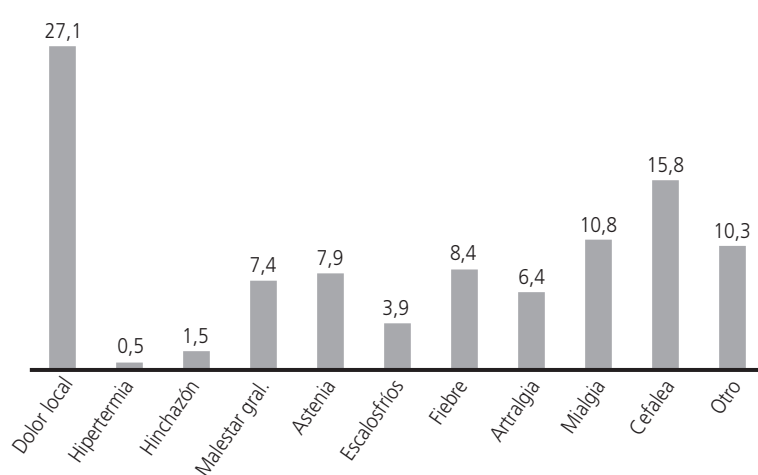


Figura 5. Distribución porcentual (%) de los eventos adversos registrados con la segunda dosis. El dolor local representó el evento más frecuente a nivel general. La cefalea fue el principal efecto adverso sistémico y el segundo a nivel global



grupo de medicamentos consumido entre esos días fuese el de los analgésicos, hace difícil el análisis de asociación entre la administración y algún tipo de dolor. No se puede descartar que la mialgia y cefalea reportada por la mayoría de pacientes sea una extensión de los ESAVI. Sin embargo, en muchos casos los entrevistados han atribuido estos eventos al cansancio o exceso de trabajo, más que a la vacuna. De hecho, tras el análisis, no hemos podido establecer causalidad con ninguno de ellos.

En resumen, pareciera ser que, en líneas generales, la estrategia de vacunación sería segura a corto plazo, a pesar de su alta incidencia de ESAVI, debido a que casi la totalidad de los eventos detectados fueron leves y de corta duración.

La muestra de estudio posee un promedio de edad bajo, hecho que en parte permite explicar que un bajo número de individuos vacunados consumiera algún medicamento habitual al momento de ser vacunado. Más allá de ello, parece improbable que la medicación habitual de los pacientes enmascare alguno de los efectos adversos, ya sea inmediato o diferido. Esto se debe a que en la mayoría de los casos el medicamento consumido fue levotiroxina y suplementos vitamínicos y/o minerales, seguidos de antihipertensivos. A primera vista, no existe explicación clínica ni farmacológica que permita inferir que alguno de estos medicamentos pudiera enmascarar algún ESAVI. Una paciente femenina destacó consumir ibuprofeno esporádicamente por dolores de cabeza frecuentes, pero en la entrevista refirió no haber presentado dicho dolor en torno a la vacunación, por lo que no había ingerido este medicamento. De hecho, la misma padeció dolor local, vómitos, fiebre y artralgia tras la vacunación.

Notablemente, hemos visto que el antecedente de haber padecido la infección por coronavirus antes de la vacunación, posee un riesgo relativo de sufrir al menos un ESAVI, diferente para cada dosis. Según nuestros resultados, haber tenido COVID-19 no produce aumento ni disminución del riesgo para la primera dosis, en tanto que para la segunda sería un factor predisponente ($RR=1,25$, $IC95\%= 1,05-1,54$). No existe suficiente información que nos permita dar explicación a este resultado. Una vez más, la diferencia en el vector empleado en cada dosis podría ser la clave para ofrecer una hipótesis al respecto. No podemos descartar que sea resultado de una muestra reducida de individuos pudiendo, este hallazgo, atenuarse o desaparecer en muestras más sustanciosas. En principio, esta observación pareciera contraponerse no solo a lo antes discutido sobre la tolerancia de la segunda dosis, la cual sería subjetivamente superior a la de la primera, sino también al hecho de que ésta produjo significativamente menos ESAVI.

Si bien nuestro trabajo tiene características pioneras en su tipo, presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, todos los resultados provienen de un número de vacunados que es pequeño comparado con los que se incluirán en todo el plan de vacunación. Lamentablemente, nuestra capacidad operativa no es suficiente para abarcar a todos los vacunados con esta estrategia, pero ha alcanzado para proveer los primeros datos a los directivos de la institución acerca de su impacto en materia de seguridad.

Por otro lado, los resultados no serían extrapolables a la población de trabajadores mayores de 60 años. Estos no fueron incluidos en el estudio debido a que, durante la realización del mismo, este grupo etario se encontraba cumpliendo aislamiento preventivo.

En cuanto a las estrategias para minimizar ESAVI, solo podemos dar cuenta de la premedicación con paracetamol 500 mg por vía oral, que se realizó de manera optativa en la institución. Las conductas tomadas por los vacunados ya sea, en su domicilio o en el propio lugar de trabajo no han sido consideradas en el análisis, dada su elevada heterogeneidad y la imposibilidad de sistematización. Por lo tanto, los RR estimados podrían diferir en un entorno mejor controlado.

Una limitación importante es que todos los ESAVI registrados provienen de la información que el participante recuerda, considera relevante mencionar, o no le es incómodo notificar. Si bien durante el proceso de entrevista se han maximizado los esfuerzos para recabar la mayor cantidad de información posible, consideramos que estos sesgos pueden no haber sido eliminados completamente. Además, no hubo validación objetiva de lo referido más allá de lo que el paciente refirió. Si bien la vasta mayoría de entrevistados poseía algún tipo de formación en ciencias de la salud, esto no puede considerarse una validación de la información. Es posible que esta limitación también haya estado presente en los estudios de fase 2 y 3 de la vacuna^{9,13}.

Hemos tenido algunas intermitencias en el registro entre los participantes de la primera dosis, fundamentalmente. Algunos presentaron pérdidas reales de seguimiento y otros han sido vueltos a reclutar para la segunda dosis. Esto se debió al período vacacional que excedió la duración del estudio, cese de actividades o bien negativa a la entrevista por desgaste. Aun así consideramos mínimo el impacto en los resultados por estas pérdidas (figura 6).

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio presenta información de relevancia acerca de la seguridad de la vacuna Sputnik V en profesionales sanitarios de nuestro hospital. Consideramos que la estrategia de farmacovigilancia implementada, posiciona fuertemente al Servicio de Farmacia como órgano clave para el resguardo de la seguridad del personal asistencial y de los pacientes. Además, reafirma la importancia de la farmacovigilancia en la construcción del perfil de seguridad de las estrategias terapéuticas de uso global.

Tabla 2. Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) no clasificados de manera estructurada en la entrevista o calificados como "otros"

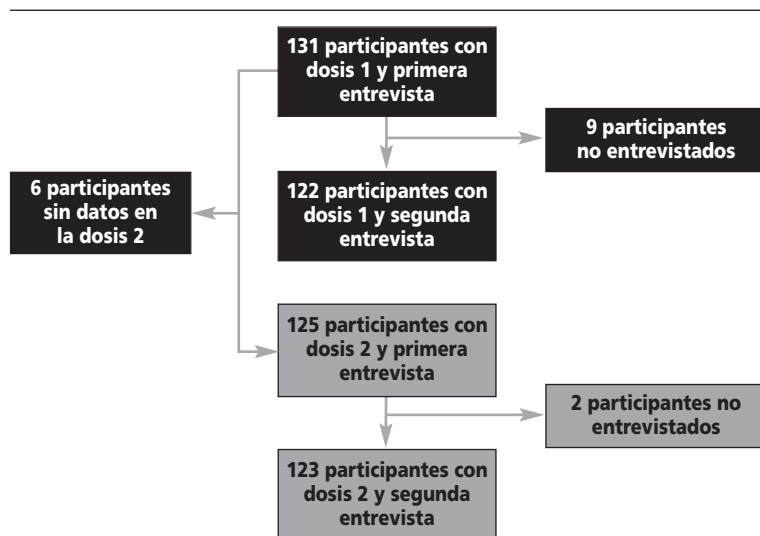
	Dosis 1	Dosis 2
ESAVI	n (%)	n (%)
Amigdalitis	0 (0)	1 (4,5)
Anafilaxia	0 (0)	1 (4,5)
Anorexia	2 (5,7)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (2,9)	0 (0)
Diarrea	4 (11,4)	5 (23,1)
Disnea	0 (0)	1 (4,5)
Dolor distante del sitio de aplicación	3 (8,6)	1 (4,5)
Erupción cutánea	1 (2,9)	1 (4,5)
Mareos	1 (2,9)	0 (0)
Náuseas y vómitos	8 (22,7)	2 (9,1)
Palpitaciones	0 (0)	1 (4,5)
Parestesias	2 (5,7)	0 (0)
Registro subfebril	6 (17,1)	4 (18,2)
Sabor metálico	1 (2,9)	1 (4,5)
Secreción nasal	1 (2,9)	0 (0)
Somnolencia	4 (11,4)	1 (4,5)
Sudoración	1 (2,9)	3 (13,6)

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) detectados con ambas dosis, en los diferentes períodos de estudio luego de la administración de las mismas

Dosis (período)	Pacientes con al menos 1 ESAVI, n (%)
Dosis 1 (día 2 a 7)	116 (88,5)
Dosis 1 (día 8 a 20)	8 (6,5)
Dosis 1 (día 2 a 20)	124 (94,7)
Dosis 2 (día 2 a 7)	93 (74)
Dosis 2 (día 8 a 20)	5 (4,1)
Dosis 2 (día 2 a 20)	98 (78,4)

CONCLUSIONES

En el presente estudio se ha podido cuantificar, caracterizar y comparar los ESAVI referidos por los trabajadores entrevistados luego de recibir una o ambas dosis de la vacuna, en distintos períodos luego de su aplicación. Notablemente, la segunda dosis ha producido menor cantidad de efectos adversos que la primera, por lo que sería mejor tolerada. Si bien la incidencia de ESAVI fue elevada para ambas dosis de la vacuna, la mayoría de los mismos fueron leves y de corta duración, siendo, además, improbable la posibilidad de enmascaramiento.

Figura 6. Intermitencias de seguimiento

Entre la primera y segunda entrevista relacionadas a la dosis 1, hubieron 9 pacientes que no pudieron ser entrevistados entre los días 8 y 20, luego de la misma. Tres de ellos fueron incluidos nuevamente para las entrevistas relacionadas a la dosis 2. Hubo 6 pacientes para los cuales no se pudo recabar información para la dosis 2. Entre la primera y segunda entrevista referidas a la dosis 2 solo 2 participantes no pudieron ser entrevistados entre los días 8 y 20, luego de la misma.

La administración de paracetamol 500 mg por vía oral, previa a la vacunación, no mostró beneficios en términos de reducción de efectos adversos locales inmediatos, en la muestra de estudio.

El haber padecido COVID-19 previo a la vacunación sólo conllevaría un riesgo significativamente superior de padecer un ESAVI de cualquier tipo tras la administración de la segunda dosis, no habiéndose hallado diferencias significativas en el riesgo de padecer un ESAVI entre los pacientes con y sin antecedente de COVID-19 tras la administración de la primera dosis. Es posible que los pacientes que reciban la segunda dosis requieran una mayor supervisión por el equipo de salud. Sin embargo, consideramos necesario mayor investigación para poder validar este resultado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Temas/Coronavirus. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>.
2. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades/Nuevo coronavirus 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Organización Mundial de la Salud. Mapa de casos confirmados de COVID-19. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
4. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
6. Wang Y, Huo P, Dai R, et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2021.
7. Kory P, Meduri U, Iglesias J, et al. Review of the merging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *Frontiers* 2020.
8. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT16b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
11. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CoV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet*. 2020.
12. Boletín Oficial de la República Argentina. Resolución 2784/2020. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239160/20201224>.
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021.
14. Ministerio de Salud Argentina. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la Covid-19. Diciembre 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/covid19-lineamientos-tecnicos-para-campania-nacional-de-vacunacion-contra-covid19.pdf>.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Recomendaciones para las actividades de Farmacovigilancia en el contexto de la emergencia sanitaria en Argentina. Mayo 2020. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia_y_covid-19.pdf.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.