



doi: 10.4321/s0465-546x2024000300006

Artículo original

Efectos adversos de la vacunación Covid-19 en trabajadores de 4 hospitales en España

Adverse effects of the Covid-19 vaccination in workers of 4 hospitals in Spain

Irene Martínez-Gárate¹ 0000-0002-8334-564X

Laura Valdés-del Olmo² 0000-0001-7718-7393

José Antonio Martínez-Castellanos³ 0000-0003-0771-3727

Claudia Cátedra-Caramé⁴ 0009-0007-1230-7033

¹Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa, País Vasco. España.

²Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bizkaia, País Vasco. España

³Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, País Vasco. España

⁴Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid. España.

Correspondencia

Irene Martínez Gárate
Irenemartinezbera@gmail.com

Recibido: 03.05.2024

Aceptado: 06.08.2024

Publicado: 01.09.2024

Contribuciones de autoría

Los cuatro autores de este proyecto de investigación han colaborado de manera igual y equitativa en su realización.

Financiación

Los autores declaran no existir ninguna fuente de financiación para la realización de este proyecto de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no existir ningún tipo de conflicto de interés.

Agradecimientos

A la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo por ofrecernos la oportunidad de aprender y desarrollar conocimientos en este campo. A María Fernanda González Gómez por su tutorización. A María Teresa Iglesias Gaspar, de la Unidad de Epidemiología Clínica e Investigación del H.U. Donostia por su colaboración en el análisis estadístico. A Carmelo Aguirre Gómez por su inestimable ayuda en la redacción del proyecto.

Cómo citar este trabajo

Martínez-Gárate I, Valdés-del Olmo L, Martínez-Castellanos JA, Cátedra-Caramé C. Efectos adversos de la vacunación Covid-19 en trabajadores de 4 hospitales en España. *Med Segur Trab (Internet)*. 2024;70(276):198-212. doi: 10.4321/s0465-546x2024000300006

Resumen

Introducción: Tras decretarse la pandemia mundial por el virus SARS-CoV-2 en el año 2020, los diferentes laboratorios farmacéuticos comenzaron a desarrollar las vacunas frente a este virus utilizando RNA modificado para ello. El objetivo de este estudio es comparar los efectos adversos manifestados tras la administración de las vacunas de Pfizer y Moderna contra la infección por SARS-CoV-2 por la población trabajadora de los Hospitales Universitarios de Donostia, Galdakao, Cruces y Severo Ochoa.

Método: Estudio de cohortes retrospectivo. Se procedió a la recogida de datos a través de una encuesta *online*, realizando posteriormente el análisis de los mismos utilizando el programa informático STATA.

Resultados: Los trabajadores vacunados con Moderna han reportado más efectos adversos que aquellos vacunados con Pfizer. Se observó un mayor número de notificaciones tras la administración de la segunda dosis de la vacuna de Moderna para la mayoría de los efectos adversos recogidos en la encuesta.

Conclusiones: Los trabajadores vacunados con Moderna han presentado significativamente más efectos adversos que los vacunados con Pfizer, aunque esta diferencia requiere estudios adicionales para confirmar resultados y determinar causas.

Palabras clave: efectos adversos; trabajadores; vacuna; Covid-19.

Abstract

Introduction: After the global pandemic due to the SARS-CoV-2 virus was declared in 2020, different pharmaceutical laboratories began to develop vaccines against this virus, using modified RNA for this purpose. The objective of this study is to compare the adverse effects manifested by the working population of the University Hospitals of Donostia, Galdakao, Cruces and Severo Ochoa after the administration of the Pfizer and Moderna vaccines against SARS-CoV-2 infection.

Method: Retrospective cohort study. The data was collected by using an online questionnaire and, subsequently, it was analyzed using database software STATA.

Results: The workers vaccinated with the Moderna vaccine have reported more adverse effects than the ones vaccinated with the Pfizer vaccine. Moreover, there were more notifications of adverse effects after the second dose of Moderna vaccine.

Conclusions: The workers vaccinated with the Moderna vaccine have presented significantly more adverse effects than those vaccinated with Pfizer, although it requires additional studies to confirm these results and determine the causes of this difference.

Keywords: adverse effects; workers; vaccine; Covid-19.

Introducción

El 30 de enero de 2020, la OMS anunció que la epidemia provocada por el SARS-CoV-2 era una emergencia pública internacional, declarándose pandemia mundial el 11 de marzo de ese mismo año^(1,2).

Cuando en España se inició la vacunación masiva se contaba con cuatro vacunas en el mercado, las primeras en comercializarse fueron las de los laboratorios Pfizer-Biontech⁽³⁾ y Moderna⁽⁴⁾, cuyos nombres comerciales son Comirnaty® y SpikeVax®, respectivamente. Estas vacunas contienen RNA modificado que codifica la glicoproteína S del SARS-CoV-2. Las siguientes en ser comercializadas fueron Astrazeneca⁽⁵⁾ y Janssen⁽⁶⁾, ambas de ADN recombinado.

La vacunación del colectivo de profesionales sanitarios en España se realizó con las vacunas de Pfizer y Moderna. Este colectivo se compone de profesionales con un amplio rango de edad y con una gran representación femenina, así como con una gran responsabilidad en cuanto a la necesidad de vacunación. La tasa de vacunación en ellos alcanzó récords y, dado que fue uno de los primeros grupos en beneficiarse de la vacuna, también fue uno de los primeros en experimentar los efectos adversos (EA) de la misma⁽³⁾.

Al igual que otras medicaciones, las vacunas pueden producir EA. La OMS los define como cualquier suceso adverso desfavorable que acontece tras la vacunación y el cual no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna. En aquellas personas inmunizadas con Pfizer y Moderna se han evidenciado un conjunto de reacciones adversas predominantes similares independientemente del estudio publicado. Estos efectos coinciden con los descritos en las fichas técnicas de las vacunas mencionadas previamente, no se ven alterados por la administración de vacunas de distintas casas comerciales y, de mayor a menor frecuencia son: dolor en el lugar de la inyección, fatiga, cefalea, mialgias, escalofríos, artralgias, fiebre, inflamación del lugar de la punción, etc.

Estos EA fueron estudiados en diversos ensayos clínicos pre-autorización, como el de Walsh *et al*⁽⁷⁾, en el que comprobaron como la principal reacción adversa tras la vacunación con Pfizer-Biontech fue dolor en el lugar de la inyección, siendo mayor a mayor número de dosis recibidas. En relación con la fiebre y los escalofríos, el 75% de participantes entre los 18 y los 55 años notificaron fiebre (>38°C) tras la segunda dosis. Sin embargo, entre los 65 y 85 años presentaron EA de forma más leve, sólo un 33% notificaron fiebre (>38°C) tras la segunda dosis. Por lo general, estos síntomas alcanzaron su pico máximo el segundo día tras la vacunación y se resolvieron al séptimo día.

Por su parte, Sabater Vidal *et al*⁽⁸⁾, recogieron datos de personal sanitario tras la vacunación con dos dosis de Pfizer, observando que un 76,7% de los participantes presentaron EA con la primera dosis mientras que con la segunda fue un 95% quienes presentaron reacciones adversas. Los más frecuentes tras la primera dosis fueron: dolor en el brazo (92,9%), hinchazón (16,6%), cefaleas (16,6%), mialgias (12,3%), fatiga (11,9%), enrojecimiento (10,4%) y fiebre (4,3%). Tras la segunda dosis, los predominantes fueron dolor en el brazo (79,9%), cefaleas (35,5%), mialgias (31,8%), fatiga (25,8%), fiebre (21,2%), artralgias (18,4%) y mareos (11,5%).

En el estudio de Stausmire *et al*⁽⁹⁾ recogieron datos postvacunales de Pfizer y Moderna. Los EA más comunes tras la segunda dosis fueron: dolor en el lugar de la inyección, fatiga, mialgias, cefalea, escalofríos, dolores óseos o articulares, fiebre > o igual de 37,5°C, edema en el punto de la inyección, enrojecimiento o rash en el lugar de la inyección y somnolencia, (de mayor a menor porcentaje). Destaca que tras la segunda dosis los EA fueron mayores que después de la primera. De hecho, el número de personas que notificaron escalofríos aumentó en un 43%, malestar general en un 42,1%, fatiga en un 40,5% y cefalea en un 31,8%. En este estudio la mayoría de los encuestados recibieron Moderna (81,9%) frente a Pfizer (18,1%).

Entre los EA no tan prevalentes se han descrito parálisis facial⁽¹⁰⁾, cefaleas en relación con trombosis cerebrales⁽¹¹⁻¹³⁾, miocarditis⁽¹⁴⁾, lesiones cutáneas⁽¹⁵⁾, etc. De acuerdo a lo expuesto, se podría suponer que la mayoría de los EA han sido a nivel local, ya que aquellos que se han producido a nivel sistémico no han presentado secuelas destacables en su gran mayoría. Sin embargo, es muy poco probable que se identifiquen reacciones adversas de baja prevalencia en fases tempranas de comercialización, de ahí la necesidad de desarrollar programas de vigilancia a largo plazo.

Objetivos

Objetivo principal

Estudiar y comparar los EA manifestados tras la administración de las vacunas de Pfizer y Moderna contra la infección por SARS-CoV-2 en la población trabajadora de los Hospitales Universitarios (H.U.) de Galdakao, Donostia, Cruces y Severo Ochoa,

Objetivos específicos (OE)

- **OE1:** Describir la frecuencia y variedad de los EA de las vacunas de Pfizer-Biontech y Moderna, en la población de trabajadores vacunada de los H.U. de Galdakao, H.U. de Donostia, H. U. de Cruces y H.U Severo Ochoa.
- **OE2:** Analizar las reacciones adversas en función de las diferentes variables personales de la población estudiada y de la vacuna administrada.

Métodos

Diseño, recogida, procesamiento y análisis de datos.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la investigación de Euskadi (que engloba al Hospital Universitario Donostia, Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo y Hospital Universitario Cruces) y por el Comité de Ética del Hospital Severo Ochoa. La información fue recogida mediante un cuestionario enviado a través del correo electrónico que incluyó preguntas cerradas (a excepción del ítem “alergias”) en relación con los antecedentes personales y la posible sintomatología derivada de la vacunación contra la COVID-19.

Se realizó el reclutamiento de los sujetos a participar en el estudio mediante el envío del cuestionario por vía informática, (a través de los correos corporativos de los trabajadores), previa autorización de la Dirección Médica de los centros que participaron en el estudio. Se aportó un texto informativo en el que se explicaba el proyecto que se iba a llevar a cabo, su finalidad, así como el enlace a la encuesta. De esta manera, aquellos sujetos que decidían responder a la encuesta, daban su aprobación de forma implícita para el tratamiento de sus datos.

Se configuró la encuesta para obtener una única respuesta por cada dirección de email para evitar duplicidades. Desde el envío del cuestionario, se esperó un plazo de 3 meses para su adecuada cumplimentación. No se tuvo en cuenta las respuestas que excedieron este periodo de tiempo en el análisis de los datos.

Pasado los 3 meses, se extrajeron los datos para su análisis mediante el programa STATA, siendo previamente codificados para su anonimización.

Se realizó el análisis de datos mediante el test de Chi cuadrado, el test de Fisher y el test de regresión logística. Tras un análisis univariante, se seleccionaron las variables candidatas para entrar en un análisis multivariante.

Sujetos de estudio, criterios de inclusión y exclusión

La población a estudio fueron los trabajadores (médicos, personal de enfermería, auxiliares de enfermería, celadores, residentes en formación, técnicos sanitarios, trabajadores administrativos) de los H.U. de Galdakao, H. U. Donostia, H.U. de Cruces y H.U. Severo Ochoa. Para la realización de nuestro estudio se ha estimado un tamaño muestral de 384 sujetos, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Donde Z_{α}^2 equivale a 1,962 para una seguridad del 95%, “p” es la proporción esperada, “q” es su complementaria (1-p) y “d” es la precisión o porcentaje de error a tolerar, el cual se acordó en un 5%. En cuanto a la proporción esperada “p”, se consideró el utilizar el valor de 0.5 (50%), ya que tan solo se encontró un único estudio (8) en el que se encontró que la población que presenta algún efecto adverso tras la vacunación es del 75%, y utilizar dicho valor como proporción esperada no nos parecía adecuado teniendo de base sólo este estudio.

Criterios de inclusión: Personal trabajador en los hospitales a estudio que recibió las vacunas de Pfizer y/o Moderna para las 3 dosis de vacuna administradas, bien las 3 dosis de la misma casa o combinadas entre sí.

Criterios de exclusión: Personal vacunado con otras vacunas diferentes a Pfizer y Moderna. Personal no vacunado.

Variables

Variables independientes

Sexo, edad, hospital del que es trabajador, categoría profesional Vacunado (sí o no). Altura (cm) y Peso (Kg); marca vacuna inoculadas: Pfizer / Moderna, pasó el Covid-19 antes de vacunarse, después de alguna dosis, antecedentes personales (respuesta sí/no) a: Alergias, anafilaxia, enfermedades autoinmunes, coagulopatía, trombocitopenia por heparina, hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). No se tuvo en cuenta la gestación, ya que ninguna de las personas participantes estaba gestando en el momento de recibir la vacunación.

Variables dependientes (variables cualitativas dicotómicas (respuesta sí/no))

Fiebre $>37.5^{\circ}\text{C}$, dolor en lugar de punción, adenopatías axilares/otras localizaciones, escalofríos, mialgias, cefalea, náuseas, vómitos, malestar general, diarrea, fatiga, artralgias, reacción anafiláctica, reacción alérgicas tras la vacuna, reacción cutánea no especificada, necesidad de hospitalización, hematoma en lugar de punción, vasculitis, síncope, otros, generación de incapacidad temporal: Sí/ No y duración en días. Necesidad de tomar medicación para los EA: Sí/No Si la respuesta es sí ¿Cuál? Paracetamol, Ibuprofeno, Nolotil®, Otras.

Resultados

Características generales de la muestra.

Tras la realización y recogida de datos de la encuesta, se han obtenido un total de 981 respuestas. Uno de los sujetos refirió no estar vacunado (0,1% del total). Por ello, el análisis se ha llevado a cabo con las 980 respuestas restantes obtenidas.

En la Tabla 1 se muestran las características generales que fueron consideradas más relevantes de los sujetos analizados. La mayoría de las personas vacunadas en todos los hospitales eran mujeres (el 80,31%) y las categorías profesionales más representadas son los/as médicos/as y los/as enfermeros/as. Tanto en la primera como en la segunda dosis, la vacuna Pfizer fue la más empleada, pero en la tercera dosis se inoculó mayoritariamente Moderna.

Sobre la infección por SARS-CoV-2 con la vacunación.

En relación a la infección por la COVID-19, la padecieron 65 (29,02%) de los 224 sujetos vacunados exclusivamente con Pfizer frente a 34 (27,86%) de los 122 vacunados exclusivamente con Moderna. Sin embargo, se infectaron tras la vacunación combinada de Pfizer y Moderna 263 (41,48%) de los 634 que recibieron esta pauta vacunal.

Los sujetos que recibieron las 3 dosis de vacunación con Pfizer presentaron significativamente menos infección por Covid-19 tras la vacunación completa que aquellos que recibieron la vacunación combinada con dosis de Pfizer y Moderna ($p=0,001$). Lo mismo ocurre para los sujetos que recibieron las 3 dosis de Moderna frente a la pauta combinada ($p=0,005$).

Tabla 1. Características generales de la muestra.

Características	Hombres	Mujeres	Total
Sexo [n (%)]	193 (19,69)	787 (80,31)	980 (100%)
Edad, años,(sd)	45,26 (13,62)	42,57 (11,67)	43,11 (13,63)
IMC, kg/m ² ,(sd)	25,64 (4,19)	23,92 (4,53)	24,26 (4,51)
Respuestas por hospital [n (%)]			
Hospital Galdakao-Usansolo	55 (21,15)	205 (78,85)	260 (26,53)
H. U. Cruces	40 (20,83)	152 (79,17)	192 (19,59)
H. U. Donostia	76 (18,01)	346 (81,99)	422 (43,06)
H. U. Severo Ochoa	22 (20,75)	84 (79,25)	106 (10,82)
Categoría profesional [n (%)]			
Médicos	123 (32,62)	254 (67,38)	377 (38,47)
Enfermeros	16 (5,31)	285 (94,69)	301 (30,71)
Auxiliares de enfermería	4 (5,88)	64 (94,12)	68 (6,94)
Administrativos	14 (13,33)	91 (86,67)	105 (10,71)
Celadores	8 (53,33)	7 (46,67)	15 (1,53)
Técnicos de área sanitaria	4 (13,79)	25 (86,21)	29 (2,96)
Otras profesiones	24 (28,23)	61 (71,77)	85 (8,67)
Vacuna recibida en la primera dosis [n (%)]			
Pfizer	165 (19,52)	680 (80,48)	845 (86,23)
Moderna	28 (20,74)	107 (79,26)	135 (13,77)
Vacuna recibida en la segunda dosis [n (%)]			
Pfizer	161 (19,26)	675 (80,74)	836 (85,30)
Moderna	32 (22,22)	112 (77,78)	144 (14,70)
Vacuna recibida en la tercera dosis [n (%)]			
Pfizer	47 (20,00)	188 (80,00)	235 (23,98)
Moderna	146 (19,60)	599 (80,40)	745 (76,02)

Sobre los antecedentes personales de los sujetos.

Se estudian los antecedentes personales recogidos en la encuesta, realizando una descripción de los mismos y analizando más en profundidad aquellos que están presentes en más de 70 sujetos.

En relación a las alergias, 213 (21,73%) de los encuestados tenían alguna alergia confirmada. De estas, 54 (25,35%) se correspondían a alergias por fármacos, 25 (11,74%) a alergias por alimentos o anisakis y 134 (62,91%) a alergias por otras sustancias.

Respecto a enfermedades autoinmunes, 80 sujetos (8,16%) respondieron de forma afirmativa, correspondiendo 6 sujetos (7,50%) a enfermedad celíaca, 29 (36,25%) a enfermedades de tiroides y 45 (56,25%) a otras.

En relación con enfermedades respiratorias, en concreto el asma, 99 sujetos (10,10%) respondieron de forma afirmativa mientras que 881 (89,90%) no eran asmáticos.

Sobre los EA tras la vacunación.

En la encuesta se recogió la información relacionada con los EA ya descritos en las fichas técnicas de las vacunas, obteniendo respuestas por cada uno de ellos (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de EA entre Pfizer y Moderna para cada una de las dosis. (*)(**)

Efecto adverso	1º Dosis [n (%)]		p-va-lue	2º Dosis [n (%)]		p-va-lue	3º Dosis [n (%)]		p-va-lue
	Pfizer (n=845)	Moderna (n=135)		Pfizer (n=836)	Moderna (n=144)		Pfizer (n=235)	Moderna (n=745)	
Fiebre	151 (17,87)	40 (29,63)	0,001	171 (20,45)	45 (31,25)	0,004	28 (11,91)	181 (24,30)	0,000
Dolor en el lugar de la punción	433 (51,24)	36 (71,11)	0,000	407 (48,68)	91 (63,19)	0,001	73 (31,06)	340 (45,64)	0,000
Adenopatías	54 (6,39)	20 (14,81)	0,001	73 (8,73)	12 (8,33)	n.s	18 (7,66)	84 (11,28)	n.s.
Escalofríos	141 (16,69)	41 (30,37)	0,000	174 (20,81)	46 (31,94)	0,003	26 (11,06)	187 (25,10)	0,000
Mialgias	202 (23,91)	37 (27,41)	n.s	215 (25,72)	46 (31,94)	n.s	33 (14,04)	221 (29,66)	0,000
Cefalea	168 (19,88)	41 (30,37)	0,006	175 (20,93)	45 (31,25)	0,006	21 (8,94)	178 (23,89)	0,000
Náuseas	28 (3,31)	11 (8,15)	0,015	41 (4,90)	14 (9,72)	0,029	5 (2,13)	42 (5,64)	0,034
Vómitos	9 (1,07)	4 (2,96)	n.s	7 (0,84)	5 (3,47)	0,021	2 (0,85)	9 (1,21)	n.s.
Fatiga	137 (16,21)	34 (25,19)	0,011	149 (17,82)	33 (22,92)	n.s	25 (10,64)	149 (20,00)	0,001
Síncope	5 (0,59)	4 (2,96)	0,025	5 (0,60)	7 (4,86)	0,001	0 (0,00)	9 (1,21)	n.s.
Artralgias	78 (9,23)	19 (14,07)	n.s	88 (10,53)	24 (16,67)	0,046	16 (6,81)	97 (13,02)	0,010
Anafilaxia	1 (0,12)	0 (0,00)	n.s	2 (0,24)	0 (0,00)	n.s	0 (0,00)	0 (0,00)	n.s.
Alergias	3 (0,36)	0 (0,00)	n.s	1 (0,12)	0 (0,00)	n.s	0 (0,00)	1 (0,13)	n.s.
Reacción cutánea	19 (2,25)	8 (5,93)	0,023	16 (1,91)	7 (4,86)	n.s	2 (0,85)	14 (1,88)	n.s.
Hospitalización	2 (0,24)	0 (0,00)	n.s	0 (0,00)	1 (0,69)	n.s	0 (0,00)	1 (0,13)	n.s.
Hematoma	8 (0,95)	3 (2,22)	n.s	7 (0,84)	2 (1,39)	n.s	1 (0,43)	10 (1,34)	n.s.
Malestar general	243 (28,76)	66 (48,89)	0,000	274 (32,78)	66 (45,83)	0,002	50 (21,28)	293 (39,33)	0,000

(*) n.s = no significativo. (**) Se ha empleado el test de la F de Fisher para celdas con n<30 sujetos

El estudio registró un total de 2940 inoculaciones (65,17%, con la vacuna de Pfizer y 34,83%, con la de Moderna). Las tasas de aparición de EA fueron de 197,55 por cada 100 inoculaciones de vacuna Pfizer, y de 256,05 para la vacuna Moderna.

Los EA reportados con mayor frecuencia fueron fiebre, dolor en el lugar de la punción y mialgias. Sin embargo, aquellos significativamente más frecuentes fueron fiebre, dolor en el lugar de la punción, náuseas y cefalea en aquellos vacunados con Moderna frente a vacunados con Pfizer (p=0,00). Se realizó la comparación de los EA sufridos según la dosis vacunal y la vacuna administrada.

La primera dosis de Pfizer se administró a 845 sujetos (86,23%) frente a 135 (13,77%) vacunados con Moderna. De entre los vacunados afirmaron haber padecido EA 497 (58,82%) de los vacunados con Pfizer, frente a 103 (76,30%) de los vacunados con Moderna (p=0,000).

La segunda dosis de Pfizer fue administrada a 836 sujetos (85,30%) frente a 144 (14,70%) vacunados con Moderna. De entre quienes afirmaron haber presentado EA, 504 (60,29%) fueron vacunados con Pfizer y 104 (72,22%) con Moderna (p=0,000).

La tercera dosis de la vacuna de Pfizer se administró a 235 sujetos (23,98%) frente a 745 (76,02%) la de Moderna. De entre los vacunados con Pfizer, 91 (38,72%) afirmaron haber padecido algún efecto adverso, mientras que, de los vacunados con Moderna la cifra fue de 459 (61,61%) sujetos (p=0,000).

Además, fueron recogidos los EA sufridos según la dosis vacunal y la vacuna administrada para cada uno de los antecedentes personales descritos anteriormente (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. EA según antecedentes personales más relevantes.

Características	PRIMERA DOSIS			SEGUNDA DOSIS			TERCERA DOSIS		
	Total n (%)	EA n (%)	p-value	Total n (%)	EA n (%)	p-value	Total n (%)	EA n (%)	p-value
Alérgicos									
Sí	213 (21,73)	143 (67,14)	0,045(*)	213 (21,73)	143 (67,14)	n.s	213 (21,73)	139 (65,26)	0,002(*)
No	767 (78,27)	457 (59,58)		767 (78,27)	465 (60,63)		767 (78,27)	411 (53,59)	
Autoinmunes									
Sí	80 (8,16)	49 (61,25)	n.s (**)	80 (8,16)	53 (66,25)	n.s	80 (8,16)	44 (55,00)	n.s
No	900 (91,84)	551 (61,22)		900 (91,84)	555 (61,67)		900 (91,84)	506 (56,22)	
Asmáticos									
Sí	99 (10,10)	59 (59,06)	n.s	99 (10,10)	59 (59,06)	n.s	99 (10,10)	59 (59,60)	n.s
No	881 (89,90)	549 (62,32)		881 (89,90)	549 (62,32)		881 (89,90)	491 (55,73)	

(*) se ha empleado el test de la F de Fisher para celdas con n<5 sujetos. (**) n.s =no significativo

Tabla 4. EA por vacuna recibida según antecedentes personales más relevantes

	Total de vacunados [n (%)]		EA tras la vacunación [n (%)]		p-value
	Pfizer	Moderna	Pfizer	Moderna	
Alérgicos					
Primera dosis	183 (85,91)	30 (14,09)	120 (65,57)	23 (76,57)	n.s.
Segunda dosis	181 (84,98)	32 (15,02)	119 (65,75)	24 (75,00)	n.s.
Tercera dosis	49 (23,00)	164 (77,00)	20 (40,82)	119 (72,56)	0,000
Autoinmunes					
Primera dosis	63 (78,75)	17 (21,25)	36 (57,14)	13 (76,47)	n.s
Segunda dosis	62 (77,50)	18 (22,50)	38 (61,29)	15 (83,33)	n.s
Tercera dosis	20 (25,00)	60 (75,00)	6 (30,00)	38 (63,33)	0,009
Asmáticos					
Primera dosis	86 (86,87)	13 (13,13)	53 (61,63)	11 (84,62)	n.s.
Segunda dosis	85 (85,86)	14 (14,14)	47 (55,29)	12 (85,71)	0,040
Tercera dosis	19 (19,19)	80 (80,81)	9 (47,37)	59 (59,60)	n.s

EA no descritos en las fichas técnicas de las vacunas.

En la encuesta que se proporcionó a los sujetos del estudio, además de los EA arriba descritos, se dejó un espacio abierto para otro tipo de EA no presentes en las fichas técnicas. Se decidió realizar el análisis de las alteraciones menstruales ya que fue donde se obtuvo un mayor número de respuestas (306 EA de este tipo). No se realizó el análisis del resto de los datos recogidos ya que el número de sujetos que los padecieron fue menor o igual a 10.

La aparición de alteraciones menstruales fue analizada en función del número de semanas que transcurrieron después de la administración de las diferentes dosis de las vacunas (tras la 1ª semana, la 2ª semana y las 3ª y 4ª semanas de manera consecutiva), sin haberse observado diferencias estadísticamente significativas en lo hallado tras aplicar una u otra vacuna para ninguno de los periodos. (Ver Tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones menstruales provocadas por vacuna administrada y dosis.

	1ª DOSIS [n (%)]			2ª DOSIS [n (%)]			3ª DOSIS [n (%)]		
	Pfizer (n=680)	Moderna (n=107)	p-value	Pfizer (n=675)	Moderna (n=112)	p-value	Pfizer (n=188)	Moderna (n=599)	p-value
1º semana	26 (3,82)	6 (5,60)	n.s	29 (4,30)	5 (4,46)	n.s	9 (4,78)	24 (4,01)	n.s
2º semana	26 (3,82)	6 (5,60)	n.s	30 (4,44)	5 (4,46)	n.s	9 (4,78)	25 (4,17)	n.s
3ª y 4ª semana	29 (4,26)	7 (6,54)	n.s	31 (4,59)	5 (4,46)	n.s	9 (4,78)	25 (4,17)	n.s

Así mismo, se recogieron los datos de los trabajadores que necesitan solicitar la incapacidad temporal (IT) tras la vacunación (Tabla 6). Para cada una de las tres dosis, se observó asociación entre haber sido vacunado con Moderna y tener una IT ($p < 0,05$).

En relación a la necesidad de la IT, después de la primera dosis, de las 72 personas que la solicitaron, 56 (77,78%) habían sido vacunadas con Pfizer y 16 (22,22%) con Moderna.

Respecto a la segunda dosis, 94 personas precisaron incapacidad temporal de entre las cuales 69 (73,40%) fueron vacunadas con Pfizer y 25 (26,60%) con Moderna.

Después de la tercera dosis, 81 sujetos estuvieron con una incapacidad temporal, 9 (11,11%) de entre los vacunados con Pfizer y 72 (88,89%) vacunados con Moderna.

Se recogieron los datos de la necesidad de toma de medicación para paliar la sintomatología producida por los EA s tras las vacunas. Se observó que haber recibido Moderna se asoció más con el uso de medicación para tratamiento de los EA, tras cualquiera de las dosis ($p<0,05$) (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de consecuencias tras la vacunación entre Pfizer y Moderna para cada una de las dosis.

	1ª dosis [n (%)]			2ª dosis [n (%)]			3ª dosis [n (%)]		
	Pfizer (n=845)	Moderna (n=135)	p-value	Pfizer (n=836)	Moderna (n=144)	p-value	Pfizer (n=235)	Moderna (n=745)	p-value
Incapacidad temporal	56 (6,63)	16 (11,85)	0,048	69 (8,25)	25 (17,36)	0,001	9 (3,83)	72 (9,66)	0,004
Medicación	211 (24,97)	46 (34,07)	0,026	237 (28,35)	59 (40,97)	0,002	39 (16,60)	254 (34,09)	0,000

Sobre el estudio de EA por sexos.

Tras un análisis univariante, se seleccionaron las variables candidatas para entrar en un análisis multivariante. Dicho análisis se lleva a cabo para cada una de las dosis y se consideran como variables resultados (dependiente) los eventos adversos en cada una de las dosis (Tabla 7), ajustándose el efecto de la vacuna Moderna por el antecedente de ser alérgico y por el hecho de ser mujer. Para la primera dosis, que la vacuna administrada fuera Moderna y ser mujer se asoció estadísticamente con una mayor probabilidad de sufrir EA (OR:2,29 y OR: 1,77 respectivamente; $p=0,00$). Se obtienen los mismos resultados para los EA tras la segunda dosis con un valor OR: 1,75; $p=0,005$ para vacuna Moderna y OR: 1,72 para ser mujer; $p=0,001$. Tras la tercera dosis, se incorpora también el efecto de ser alérgico, objetivándose una asociación entre la vacuna moderna (OR:2,60; $p=0,000$), tener una alergia (OR:1,64; $p=0,003$) y ser mujer (2,27; $p=0,000$) con una mayor probabilidad de comunicar EA.

Tabla 7. Regresión logística de las variables vacuna administrada, alergias y sexo.

DOSIS	VARIABLE	OR	IC 95%	p-value
1º dosis	Vacuna: Moderna	2,29	1,50 – 3,50	0,000
	Alergias	1,38	0,99 – 1,91	n.s
	Sexo: Mujer	1,77	1,29 – 2,45	0,000
2º dosis	Vacuna: Moderna	1,75	1,18 – 2,59	0,005
	Alergias	1,32	0,96 – 1,82	n.s
	Sexo: Mujer	1,72	1,25 – 2,37	0,001
3º dosis	Vacuna: Moderna	2,60	1,91 – 3,53	0,000
	Alergias	1,64	1,18 – 2,27	0,003
	Sexo: Mujer	2,27	1,64 – 3,16	0,000

Tras la obtención de estos resultados se decide realizar otro análisis para objetivar si existen diferencias entre los antecedentes principales, la vacuna administrada y los EA tras cada una de las dosis, pero desagregado por sexo (Tabla 8). En las mujeres, la vacuna Moderna se asoció, en todas las dosis, con una mayor notificación de EA ($p<0,01$) mientras que, en el caso de los hombres, solo tras la tercera dosis. En ninguno de los dos grupos se observó asociación de patología autoinmune y asma con mayor notificación de EA, tras ninguna de las dosis.

Tabla 8. EA más relevantes tras las sucesivas dosis de Moderna, según sexo.

Patología	EA tras la 1ª dosis				EA tras la 2ª dosis				EA tras la 3ª dosis			
	Hombres (n, %)	p-value	Mujeres (n, %)	p-value	Hombres (n, %)	p-value	Mujeres (n, %)	p-value	Hombres (n, %)	p-value	Mujeres (n, %)	p-value
Vacunados con Moderna	18 (64,28)	n.s	85 (79,44)	0,000	19 (59,37)	n.s	85 (75,89)	0,007	65 (44,52)	0,040	394 (65,77)	0,000
Alérgicos	23 (57,50)	n.s	120 (69,36)	n.s	27 (67,5)	0,026	116 (67,05)	n.s	18 (45)	n.s	121 (69,94)	0,002
Autoinmunes	2 (25)	n.s	47 (65,27)	n.s	5 (62,5)	n.s	48 (66,66)	n.s	5 (62,50)	n.s	39 (54,16)	n.s
Asmáticos	5 (35,71)	n.s	59 (69,41)	n.s	7 (50)	n.s	52 (61,17)	n.s	4 (28,57)	n.s	55 (64,70)	n.s

Discusión

En este estudio, a la hora de valorar e interpretar los resultados, hay que tener en cuenta que, en general, se trata de población activa sana. Las características y la gravedad de las reacciones adversas pueden diferir considerablemente entre las distintas dosis, incluso en un mismo individuo. En esta investigación, se compararon datos del personal vacunado para estimar la frecuencia de las reacciones adversas entre las distintas dosis, utilizando como referencia aquellas recogidas en las fichas técnicas de ambas vacunas.

Al analizar la frecuencia de infección tras haber recibido alguna de las tres dosis, se estudió si el haber padecido la COVID-19 tras la vacunación con un sólo tipo de vacuna en comparación con la combinación de ambas conllevó diferencias estadísticamente significativas. Según los resultados obtenidos en este estudio, el haber recibido una pauta vacunal combinada ha ofrecido una menor protección frente a la infección contra la COVID-19 que el haber recibido el mismo tipo de vacuna. Este dato supone una contradicción con la mayoría de la bibliografía consultada. Los primeros estudios acerca de la combinación de vacunas comenzaron a obtener datos conforme aumentaba la accesibilidad de estas, centrándose en el refuerzo con dosis de vacunas ARNm. Además, conforme ha avanzado la lucha contra el SARS-CoV-2, se han ido combinando distintas vacunas según disponibilidad, para buscar una mejora en la inmunidad y hacer frente a las distintas mutaciones del virus. Los últimos estudios señalan que la vacunación heteróloga (la que mezcla vacunas ARNm con vacunas adenovirus atenuados o ADN recombinante) es la que genera una mayor respuesta inmune contra la infección⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Analizando los EA, este estudio ha objetivado que quienes fueron vacunados con Moderna han presentado más EA que aquellos a los que se le administró Pfizer, independientemente de la dosis. Desglosando los EA, se aprecia que los vacunados con Moderna notificaron con mayor frecuencia la aparición de fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, náuseas y dolor en el lugar de punción que aquellos vacunados con Pfizer.

Respecto a la vacunación con Moderna, al analizar la relación entre EA y dosis, se observa que la mayor notificación de estos ocurrió tras la segunda dosis para la mayoría de efectos. Estos resultados se asemejan a la información contenida en la ficha técnica de la vacuna, donde también se especifica una mayor frecuencia de EA tras la segunda dosis⁽²⁵⁾, así como en los resultados del estudio de Baden LR *et al*⁽²⁶⁾. Sin embargo, este estudio presenta frecuencias más altas que las registradas por el último informe de farmacovigilancia sobre vacunas contra la COVID-19⁽²⁷⁾. Esta última diferencia podría tener la base en que este estudio se ha centrado en trabajadores del ámbito sanitario, de modo que las quejas de los trabajadores no sanitarios pueden diferir de las de los profesionales de la salud.

Respecto a la notificación de casos de anafilaxia, después de consultar en los cuatro hospitales, consideramos que puede deberse a una mala interpretación del término por parte de los encuestados, ya que no hay constancia de ninguna notificación de anafilaxia como efecto adverso en los registros

asistenciales. Al revisar la literatura, hay evidencia de casos anafilaxia tras la administración de estas vacunas, pero siempre en pacientes con antecedentes de alergia o de anafilaxia, no en sujetos sanos, como queda reflejado en los estudios de Sokolowska M. *et al*⁽²⁸⁾ y Mi-Ae Kim *et al*⁽²⁹⁾.

Valorando otros EA, entre las respuestas de las encuestadas destaca la notificación de alteraciones menstruales. Tras el análisis de estos datos, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los efectos derivados de una u otra vacuna. Entre los diferentes estudios consultados, como el de Dellino M. *et al*⁽³⁰⁾ y Rodríguez Quejada L. *et al*⁽³¹⁾, se objetiva que después de la vacunación contra la COVID-19, las mujeres en edad reproductiva pueden tener cambios en su ciclo menstrual siendo, en general, cambios transitorios.

Respecto a la necesidad de tomar medicación, el haber sido vacunado con Moderna presentó una mayor frecuencia en comparación con aquellos encuestados que recibieron Pfizer. En este estudio se valoró el uso de medicación y no qué medicación concreta habían tomado, puesto que no existen indicaciones en cuanto a cuál usar en estos casos.

Por otro lado, valoramos la necesidad de solicitar una IT como consecuencia de los EA. Se observó un mayor número de solicitudes de IT en los que fueron vacunados con Moderna, aunque no se consideraron los motivos individuales por los que se originaron estas IT.

En este estudio también se ha valorado cómo los distintos antecedentes de los encuestados pueden influir a la hora de valorar la incidencia de los EA teniendo en cuenta el tipo de vacuna administrada. Se decide incluir aquellos que, de acuerdo al curso de la enfermedad observado desde el inicio de la pandemia, suponen factores de riesgo y predisponen a un desarrollo grave de la enfermedad^(20,21). Por ello, se han tenido en cuenta a la hora de valorar su posible asociación con una mayor frecuencia de efectos no deseados, y si se presentan en mayor proporción en función del tipo de vacuna inoculada.

Una de las alteraciones inmunes valoradas fue el presentar algún tipo de alergia confirmada. Se ha observado que, tras la primera y tercera dosis, e independientemente del tipo de vacuna administrada, los sujetos con algún antecedente de alergia notificaron con más frecuencia EA que los que no alérgicos. En el grupo de los trabajadores alérgicos no hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de EA tras haber recibido Pfizer o Moderna en primera y segunda dosis, pero sí hubo más reportes de EA tras la administración de Moderna como tercera dosis. Dentro del grupo de enfermos con patología autoinmune, sólo se encontró una mayor notificación de EA s en aquellos sujetos que recibieron la tercera dosis de Moderna, no existiendo diferencias significativas entre primera ni segunda dosis. La literatura consultada respalda estos resultados, ya que no se han encontrado diferencias significativas al valorar la influencia de este antecedente en los posibles EA, además estos resultados no se ven influenciados por el tipo ni la dosis de vacuna recibida^(22,23).

Por otro lado, se valoró la posibilidad de que estos antecedentes pudieran verse influenciados por el sexo, por lo que se buscó la existencia de asociación entre antecedentes y EA en hombres y mujeres por separado, no encontrándose diferencias significativas, independientemente de la dosis, para aquellos sujetos con enfermedades autoinmunes frente al resto. En el grupo de alérgicos, se ha observado que con la primera dosis no existen diferencias significativas, mientras que, con la segunda dosis, los varones alérgicos sí reportaron más EA que los no alérgicos, mientras que en el grupo de mujeres no se observaron diferencias. Respecto a la tercera dosis, las mujeres alérgicas notificaron más EA que las no alérgicas, no viéndose esta diferencia para los hombres.

Por último, dentro de las patologías respiratorias se preguntó sobre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Respecto a los asmáticos, según este estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de EA notificados al comparar con los no asmáticos tras la administración de las distintas dosis, independientemente de la vacuna administrada. Sólo se encontraron diferencias significativas en aquellos sujetos que recibieron la segunda dosis de Moderna en comparación con aquellos que recibieron Pfizer como segunda dosis. Analizando la literatura, al comparar los EA tras la administración de la vacuna contra el SARS-CoV-2 en pacientes asmáticos con alergias frente a la población general, no existe evidencia de que presenten reacciones más graves⁽²⁴⁾. Además, al estudiar si existía asociación entre padecer asma y los EA en hombres y mujeres por separado, no se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas independientemente de

la dosis. Respecto a los encuestados con EPOC, sólo 4 sujetos lo padecían. Al analizar la literatura, no se encontraron estudios sobre su influencia de padecer EPOC en la posible variación en la incidencia de EA, pero sí se insiste en la necesidad de vacunar a estos pacientes de forma prioritaria, puesto que padecer esta enfermedad se asocia a con un peor curso clínico y con una mayor mortalidad por COVID-19, así como con mayor riesgo de ingreso en UCI⁽²⁴⁾.

Pese a que en este trabajo se han obtenido resultados que se ajustan a los de otros estudios, se debe tener en cuenta que puede presentar limitaciones a la hora de interpretar la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con el perfil del encuestado y el tiempo. También se debe tener en cuenta el hecho de que los encuestados pertenecen al ámbito sanitario, de forma que las respuestas de los trabajadores no sanitarios pueden diferir de las de los profesionales. Por último, este personal ha respondido de manera autoinformada, por lo que se debe valorar un posible sesgo de información.

Respecto al tiempo, el personal que contestó a la encuesta no lo hizo de manera inmediata a la vacunación, lo cual puede dar lugar a un sesgo de memoria. Hay que valorar que la encuesta abarca un periodo de tiempo específico y el diseño de este estudio no permite una inferencia de causalidad. Por otro lado, se han podido pasar por alto algunos EA, si los participantes no los relacionaban con la vacuna.

De acuerdo a lo expuesto, la comparación de las tasas de incidencia debe realizarse con cuidado y se debe tener en cuenta que los participantes en este estudio no son representativos de la población general. Al igual que otros estudios que examinan los EA de la vacuna COVID-19 en la comunidad general, los datos de este estudio están limitados por el enfoque de la implementación de la vacuna en los trabajadores de la salud durante un periodo de tiempo limitado.

Conclusiones

En este estudio se registraron múltiples EA tras la administración de las vacunas Pfizer y Moderna, observándose que esta última se asocia a una mayor notificación de EA. La mayor notificación de EA fue con la segunda dosis de Moderna.

En cuanto a los encuestados alérgicos, presentan mayor riesgo de experimentar EA tras recibir la vacuna que los sanos. Por otro lado, los hallazgos en los participantes con antecedentes de asma, sugieren que la vacunación contra la COVID-19 es segura y efectiva, no existiendo mayor riesgo de EA en comparación con la población general.

Se han notificado alteraciones menstruales tras la vacunación no encontrándose diferencias entre los efectos de una y otra vacuna.

En cuanto a la necesidad de una IT a causa de los EA, quienes fueron vacunados con Moderna solicitaron más IT, aunque en este estudio no se consideraron las causas individuales que originaron estas IT.

Ser mujer y recibir la vacuna de Moderna está asociado a un mayor riesgo de experimentar eventos adversos tras las diferentes dosis de vacunación. Los hombres alérgicos tienen un mayor riesgo de experimentar EA tras recibir la segunda dosis, y las mujeres alérgicas tras la tercera dosis. Existen pocos estudios con perspectiva de género en la investigación de efectos secundarios tras la vacunación COVID19 por lo que, sería necesaria una mayor investigación en este campo.

Los beneficios de la vacunación COVID-19 superan los riesgos de los EA. Ambas vacunas han demostrado ser seguras y eficaces para prevenir posibles complicaciones derivadas de la enfermedad y es importante que continúe la vacunación de la población. La diferencia observada en cuanto a la frecuencia de EA notificados requiere estudios adicionales para confirmar resultados y determinar causas. Los datos obtenidos pueden ayudar a comprender mejor los EA de las vacunas COVID-19, pero hay que seguir evaluando su seguridad y su eficacia a medida que se implementan en todo el mundo. Por otro lado, se ha de tener en cuenta que los resultados de este estudio son específicos para los cuatro hospitales de España incluidos y no pueden ser generalizados a otras poblaciones o contextos.

Bibliografía

1. Informacion_inicial_alerta.pdf [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informacion_inicial_alerta.pdf
2. Khan MM, Noor A, Madni* A, Shafiq M. Emergence of novel coronavirus and progress toward treatment and vaccine. *Rev Med Virol*. julio de 2020;30(4):e2116.
3. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Healthcare Workers: A Living Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. 1 de septiembre de 2020;kwaa191.
4. Guia_Tecnica_COMIRNATY.pdf [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Guias_Tecnicas/docs/Guia_Tecnica_COMIRNATY.pdf
5. Guia_Tecnica_AstraZeneca.pdf [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Guias_Tecnicas/docs/Guia_Tecnica_AstraZeneca.pdf
6. Guia_Tecnica_Janssen.pdf [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Guias_Tecnicas/docs/Guia_Tecnica_Janssen.pdf
7. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 17 de diciembre de 2020;383(25):2439-50.
8. Sabater Vidal S, Bellido-Cambrón MC, Arnedo-Pena A, Palomares-Gallego MI, Larrea-González RM, Carballido-Fernández M, et al. [Vaccine response to SARS-CoV-2 in hospital workers]. *Arch Prev Riesgos Labor*. 15 de octubre de 2021;24(4):383-403.
9. Stausmire JM, Rohaley DJ, Tita JA, Buderer NM, Nuesmeyer T, Faulkner DL, et al. Initial distribution of COVID-19 vaccines to front-line hospital workers and community first responders-A prospective descriptive study. *J Healthc Risk Manag*. octubre de 2021;41(2):46-55.
10. Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertzov B, Hecht I. Association of COVID-19 Vaccination and Facial Nerve Palsy: A Case-Control Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 de agosto de 2021;147(8):739-43.
11. Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, Spatola GF, Uzzo ML, Argo A, et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:729251.
12. García-Azorín D, Do TP, Gantenbein AR, Hansen JM, Souza MNP, Obermann M, et al. Delayed headache after COVID-19 vaccination: a red flag for vaccine induced cerebral venous thrombosis. *J Headache Pain*. 17 de septiembre de 2021;22(1):108.
13. Alhashim A, Hadhiah K, Al Khalifah Z, Alhaddad FM, Al ARhain SA, Bin Saif FH, et al. Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) After the First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine without Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (TTS) in a Healthy Woman. *Am J Case Rep*. 9 de febrero de 2022;23:e934744.
14. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 25 de enero de 2022;327(4):331-40.
15. Liu V, Messenger NB. New-onset cutaneous lupus erythematosus after the COVID-19 vaccine. *Dermatol Online J*. 15 de noviembre de 2021;27(11).
16. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med*. 26 de enero de 2022;NEJMoa2116414.

17. Rashedi R, Samieefar N, Masoumi N, Mohseni S, Rezaei N. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol.* abril de 2022;94(4):1294-9.
18. Benning L, Töllner M, Hidmark A, Schaier M, Nusschag C, Kälble F, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 Prime-Boost Vaccination Induces Strong Humoral Responses among Health Care Workers. *Vaccines (Basel).* 4 de agosto de 2021;9(8):857.
19. Sánchez AL. Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022). *Rev Esp Salud Pública.* 2022;
20. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev.* enero de 2022;38(1):e3465.
21. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Semenova Y, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol.* marzo de 2021;224:108651.
22. Cairoli E, Espinosa G. Enfermedades autoinmunes y vacunas contra la COVID-19. Toma de decisiones en escenarios de incertidumbre. *Med Clin (Barc).* 10 de septiembre de 2021;157(5):247-52.
23. Montaña-Armendáriz N, Zamudio-Cuevas Y, Fernández-Torres J, Martínez-Flores K, Luján-Juárez IA, Montaña-Armendáriz N, et al. Importancia de la autoinmunidad inducida por SARS-CoV-2 y desarrollo de enfermedades autoinmunes post-vacunación. *Revista alergía México.* junio de 2022;69(2):78-88.
24. Villar-Álvarez F, Martínez-García MÁ, Jiménez D, Fariñas-Guerrero F, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R, López-Campos JL, et al. Recomendaciones SEPAR sobre la vacuna COVID-19 en las enfermedades respiratorias. *Open Respiratory Archives.* 1 de abril de 2021;3(2):100097.
25. *Guia_Tecnica_vacuna_Moderna.pdf* [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Guias_Tecnicas/docs/Guia_Tecnica_vacuna_Moderna.pdf
26. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine.* 4 de febrero de 2021;384(5):403-16.
27. 19º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/19o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
28. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* junio de 2021;76(6):1629-39.
29. Kim MA, Lee YW, Kim SR, Kim JH, Min T ki, Park HS, et al. COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. *Allergy Asthma Immunol Res.* 21 de junio de 2021;13(4):526-44.
30. Dellino M, Lamanna B, Vinciguerra M, Tafuri S, Stefanizzi P, Malvasi A, et al. SARS-CoV-2 Vaccines and Adverse Effects in Gynecology and Obstetrics: The First Italian Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 13 de octubre de 2022;19(20):13167.
31. Rodríguez Quejada L, Toro Wills MF, Martínez-Ávila MC, Patiño-Aldana AF. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Womens Health (Lond).* 7 de julio de 2022;18:17455057221109376.