



**FACULTAD DE MEDICINA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico**

**Título:**

**Prevalencia de efectos secundarios tras la primera dosis de la vacuna AstraZeneca en los docentes y personal administrativo de la Unidad Educativa “La Asunción”**

**Autores:**

**María Victoria Asanza Verdezoto**

**Daisy Estefanía Gómez Chacón**

**Directora:**

**Carla Marina Salgado Castillo**

**Cuenca, 14 de julio de 2023**

**RESUMEN:**

**Introducción:** Tras la aparición del COVID-19, se desencadenó una crisis global en salud, economía y sociedad. La vacuna Vaxzevria (ChAdOx1-S) de Oxford AstraZeneca se introdujo en Ecuador en enero de 2021 con el propósito de prevenir la enfermedad grave y reducir la mortalidad. Sin embargo, la información sobre su seguridad en Ecuador es limitada, lo que motiva este estudio para estimar la prevalencia y describir los efectos secundarios tras la primera dosis de la vacuna, considerando duración, tiempo de aparición y variables como edad, género, comorbilidades y más.

**Metodología:** Se realizó un estudio transversal con 101 participantes, incluyendo docentes y personal administrativo de la Unidad Educativa “La Asunción” en Cuenca, Ecuador. Se empleó un cuestionario electrónico y se evaluó la relación entre variables utilizando el Odd Ratio (OR) con un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ).

**Resultados:** La prevalencia de efectos secundarios fue del 58.4%, con el 49.5% experimentando efectos tanto locales como sistémicos. El dolor en el sitio de inyección fue el efecto local más común, mientras que la mialgia, cefalea y escalofríos predominaron a nivel sistémico. Los efectos locales surgieron el día posterior a la vacunación, durando un día, mientras que los sistémicos, en su mayoría, aparecieron al tercer día con duraciones variables. Se identificaron el grupo etario más joven y las alergias como factores de riesgo para efectos secundarios locales, con OR de 3.29 (IC 1.43-7.65) y 3.05 (IC 1.08-8.68), respectivamente.

**Palabras clave:** COVID-19, vacunas, ChAdOx1 nCoV-19, efectos secundarios.

**ABSTRACT:**

**Introduction:** Following the emergence of COVID-19, a global crisis in health, economy, and society ensued. The Vaxzevria vaccine (ChAdOx1-S) by Oxford AstraZeneca was introduced in Ecuador in January 2021 with the purpose of preventing severe illness and reducing mortality. However, information regarding its safety in Ecuador is limited. This prompted this study to estimate the prevalence and describe the side effects following the first dose of the vaccine, considering duration, onset time, and variables such as age, gender, comorbidities, and more.

**Methodology:** A cross-sectional study was conducted with 101 participants, including teachers and administrative staff from "La Asunción" Educational Unit in Cuenca, Ecuador. An electronic questionnaire was used, and the relationship between variables was assessed using the Odd Ratio (OR) with a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The prevalence of side effects was 58.4%, with 49.5% experiencing both local and systemic effects. Pain at the injection site was the most common local effect, while myalgia, headache, and chills predominated systemically. Local effects typically appeared on the day after vaccination and lasted for one day, while systemic effects mostly emerged on the third day with varying durations. The younger age group and allergies were identified as risk factors for local side effects, with ORs of 3.29 (IC 1.43-7.65) and 3.05 (CI 1.08-8.68), respectively.

**Keywords:** COVID-19 Vaccines, ChAdOx1 nCoV-19, adverse effects.

## INTRODUCCIÓN

A finales del 2019, China confirma la existencia de un nuevo virus de la familia coronavirus en pacientes que acudían al servicio de emergencia por presentar sintomatología de neumonía viral, denominado como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).<sup>(1)</sup> Debido a su rápida propagación, el 30 de enero de 2020 esta organización declara emergencia sanitaria a nivel mundial.<sup>(2)</sup> La propagación del virus a nivel nacional fue inminente llegando a un total de 691.898 casos de COVID-19 confirmados con pruebas hasta el 24 de enero de 2022.<sup>(3)</sup>

Frente a esto, la vacunación contra COVID-19 ha constituido una prioridad nacional para evitar nuevos contagios, enfermedad grave o muerte y; lograr la reactivación económica, educativa y social. Así, el 21 de enero del 2021 se inició el plan piloto de vacunación en el Ecuador, con un total de 20 millones de dosis iniciales correspondientes a distintas vacunas,

entre estas la vacuna Vaxzevria. Esta vacuna estuvo dirigida a los docentes, bomberos, militares y policías.<sup>(4-6)</sup>

La vacuna Vaxzevria (ChAdOx1-S), también denominada vacuna AstraZeneca que está compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé mediante técnicas de recombinación de ADN. Esta expresa la proteína S de SARS-Cov-2, que a su vez genera una respuesta celular, produciendo anticuerpos neutralizantes.<sup>(7)</sup> Su administración es vía intramuscular a través del deltoides con 2 dosis de 0.5ml. El intervalo de tiempo entre dosis es variable, de 4 a 12 semanas.<sup>(7-9)</sup>

A nivel mundial se desarrollaron varios estudios con el propósito de conocer el perfil de seguridad de la vacuna AstraZeneca. Dentro de los resultados reportaron efectos a nivel local como dolor y sensibilidad; y efectos a nivel sistémico como fatiga, cefalea, mialgia, malestar, fiebre, escalofríos, dolor articular, náusea, entre otros.<sup>(10,11)</sup> Otros estudios han asociado a la vacuna con efectos ginecológicos como alteraciones en el

periodo menstrual, que incluyen periodos más abundantes de lo habitual, retraso en el periodo y sangrado vaginal inesperado.<sup>(12,13)</sup> Finalmente, han existido reportes de casos de efectos sistémicos graves como la trombocitopenia trombótica inmunitaria, la mielitis transversa y anafilaxia.<sup>(14-18)</sup>

En Ecuador, la falta de información publicada sobre la seguridad de la vacuna; generó desconfianza en la población, y por consecuencia rechazo hacia la vacunación, representando una inasistencia cerca del 40% de personas convocadas a vacunarse contra el Covid-19.<sup>(19)</sup> Es por ello que el presente estudio busca la prevalencia de los efectos secundarios de la vacuna AstraZeneca posterior a la inoculación de la primera dosis en docentes y personal administrativo de la Unidad Educativa “La Asunción”, que nos dará una perspectiva sobre los principales efectos secundarios, la gravedad y duración de los mismos y su relación

con las distintas características de la población estudiada.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO

Se realizó un estudio transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de periodo de los efectos secundarios de la vacuna AstraZeneca.

### INSTRUMENTO

Como instrumento de recolección de datos se utilizó un cuestionario electrónico en la plataforma de Google Forms para indagar sobre la presencia, aparición y duración del evento de interés desde el momento inmediato posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna AstraZeneca. El periodo de tiempo se delimitó desde el 29 de abril de 2021 hasta antes de recibir la segunda dosis del esquema de vacunación, el 18 de junio del 2021.

Las encuestas electrónicas fueron enviadas al mail institucional de cada docente y personal administrativo de la Unidad Educativa “La Asunción” con el fin de que cada participante pueda

responder según su disponibilidad de tiempo. Por esta razón los casos de prevalencia y tipos de efectos secundarios, así como otras variables son autoreportados.

## ASPECTOS ÉTICOS

Dentro del cuestionario no se incluyó variables que involucren información personal como nombres o número de identificación, garantizando la confidencialidad de los participantes. Además, la herramienta de Google Forms no permitió visualizar el correo del participante manteniendo el anonimato. Asimismo, al ser una plataforma virtual, los participantes no fueron expuestos a manipulación, intervención, observación u otra interacción con los investigadores.

## VARIABLES

Para la selección de variables y su escala, nos basamos en estudios previos<sup>(20,21)</sup> que reportan la prevalencia de los efectos secundarios tras la administración de la vacuna AstraZeneca. También se utilizó como fuente el “Yellow Card reporting”,<sup>(12)</sup> un sistema de vigilancia

del Reino Unido respecto a efectos adversos de las vacunas para COVID-19, hasta la actualización semanal del 03 de marzo de 2022. Finalmente, incorporamos información de la Agencia Europea de Medicamentos<sup>(22)</sup> y su registro de presuntos efectos secundarios.<sup>(23)</sup>

Las variables analizadas incluidas para la caracterización de la población fueron: edad, sexo, y modalidad de trabajo que se categorizó en presencial, virtual o ambas modalidades.

Además, se analizó variables con el propósito de buscar una asociación con los efectos secundarios como el uso de medicación habitual donde se incluyó estatinas, antihipertensivos, AINEs, corticoides, anticoagulantes o inhibidores de la coagulación plaquetaria, antidiabéticos y anticonceptivos hormonales. Con este mismo propósito, se incluyeron enfermedades crónicas como alergias, asma, cáncer, hipertensión crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, trastorno tiroideo

(hipertiroidismo, hipotiroidismo) y trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión u otros). Asimismo, se indagó sobre el antecedente de tabaquismo y COVID-19, categorizadas de manera dicotómica.

Finalmente, en relación a la variable de interés principal, efectos secundarios, se caracterizó como:

- *Efectos secundarios locales*: dolor, hinchazón y enrojecimiento.
- *Efectos secundarios sistémicos*: desmayo, malestar general, fatiga, mialgia, edema de miembros inferiores, fiebre, escalofríos, cefalea, artralgias, náuseas/vómitos, diarrea, reacción alérgica (dificultad para respirar, taquicardia, presión arterial baja, hinchazón de cara, ronchas en la piel) y ninguno.
- Aparición de los efectos secundarios: primer y segundo día posterior, tercer y cuarto día posterior, quinto y sexto día posterior, primera semana posterior, segunda semana

posterior, tercera semana posterior, cuarta semana posterior.

- Duración de los efectos secundarios: primer a segundo día posterior, tercer a cuarto día posterior, quinto a sexto día posterior, una semana posterior, más de una semana posterior, más de un mes posterior.

## PARTICIPANTES

Para los criterios de inclusión se consideró a todo docente o personal administrativo que trabaje en la Unidad Educativa “La Asunción” y haya recibido la primera dosis de la vacuna AstraZeneca; mientras que dentro de los criterios de exclusión estuvieron personas que hayan sido vacunados antes del 29 de abril de 2021.

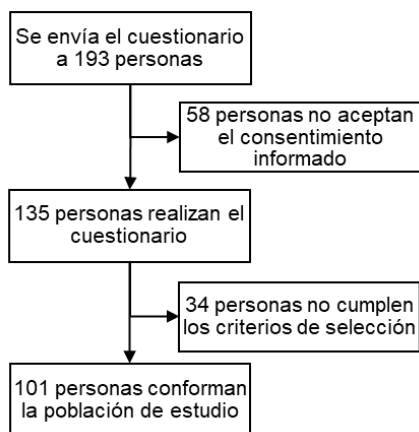
## ANALISIS

El estudio de las variables se realizó mediante medidas de frecuencia absoluta y porcentual. La determinación de asociación entre variables de interés, fue calculado

mediante OR (Odd ratio), en donde la significancia considerada fue del 5% ( $p < 0.05$ ). Para el procesamiento de los datos se utilizó como herramienta el programa estadístico SPSS V27.<sup>(24)</sup>

## RESULTADOS:

El cuestionario fue enviado al total de docentes y personal administrativo de la Unidad Educativa “La Asunción”, constituyendo 193 personas. Tras el filtro de selección, 101 participantes fueron incluidos en el análisis (*ver ilustración 1*).



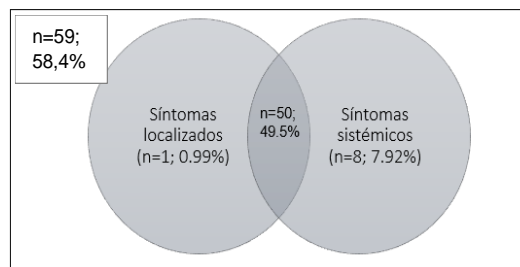
*Ilustración 1 Selección de participantes*

En nuestra población de estudio se evidenció que las mujeres predominaron, con una relación de 4 a 1. La media de edad de los participantes fue de 42 años. La modalidad de trabajo en la que se

desempeñaban cuando recibieron la vacuna fue presencial en 61,4%. El 28,47% padecía una enfermedad crónica mientras que el 13,68% padecía de dos o más. Más de un tercio de los participantes refería hábito tabáquico. Una minoría de los participantes (6,93%) estaba previamente infectada por el virus SARS-CoV-2 (*ver tabla 1*).

## EFFECTOS SECUNDARIOS:

La prevalencia de efectos secundarios después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna AstraZeneca fue del 58.4%, su distribución se observa en la *ilustración 2*.



*Ilustración 2 Frecuencia de efectos secundarios locales y sistémicos*



Tabla 1 Características de los participantes

		n	%
Sexo	Hombre	22	21,8
	Mujer	77	76,2
	Prefiero no decirlo	2	2
Edad	De 21 a 40 años	43	42,6
	De 41 a 62 años	57	56,4
	No registra	1	1,0
Trabajo*	Presencial	62	61,4
	Virtual	7	6,9
	Ambos	32	31,7
Enfermedad crónica	Alergias	21	19,1
	Asma	3	2,72
	Cáncer	1	0,9
	Hipertensión crónica	9	8,18
	Diabetes Mellitus (tipo 1)	2	1,81
	Diabetes Mellitus (tipo 2)	4	3,63
	Trastorno tiroideo**	6	5,45
	Trastorno psiquiátrico***	3	2,72
	Otro	6	5,45
	No	55	50
Hábito tabáquico	Sí	39	38,6
	No	62	61,4
Antecedente de COVID-19	Sí	7	6,93
	No	94	93,06

\*Trabajo: modalidad de trabajo en los últimos 5 meses.

\*\* Trastorno tiroideo incluye enfermedades como hipertiroidismo o hipotiroidismo.

\*\*\*Trastorno psiquiátrico incluye enfermedades como ansiedad, depresión, entre otros.

Dentro de los efectos secundarios sistémicos, los que se reportaron con mayor frecuencia fueron mialgia (52.5%), malestar general (49.5%), cefalea (45.5%), escalofríos (43.6%) y

fatiga (41.6%); mientras que a nivel local predominó el dolor en el sitio de inyección (50.5%). Respecto a efectos secundarios graves únicamente cuatro participantes reportaron presentar una reacción alérgica. Ningún participante refirió presentar otro efecto secundario grave. (ver ilustración 3).

En relación a los efectos de tipo ginecológico, la mayoría de las participantes que se encontraban en edad fértil, no reportaron ninguna alteración en su periodo menstrual (83.8%). Por otro lado, dentro de las participantes que sí reportaron modificaciones en su periodo menstrual, el retraso del mismo fue la alteración que se presentó con mayor frecuencia (11.8%) (ver tabla 2).

Tabla 2 Frecuencia de efectos secundarios en el ciclo menstrual

	n	%
Ninguno	57	83.8
Períodos más abundantes de lo habitual	4	5,9
Períodos retrasados	8	11.8
Otro	2	2,9

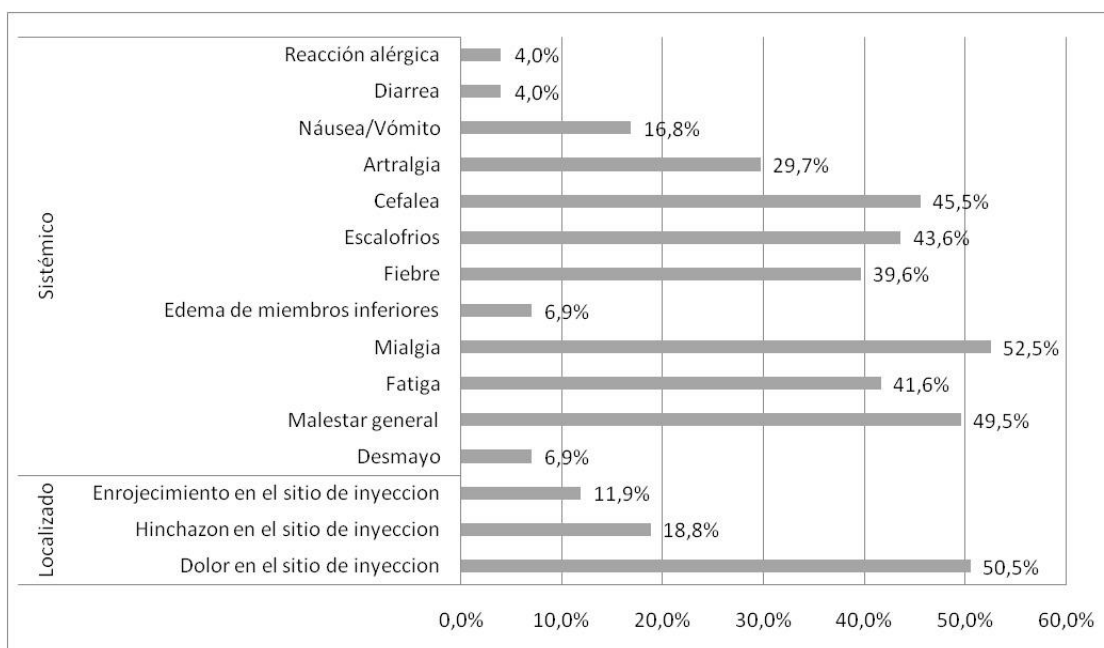


Ilustración 3 Frecuencia de efectos secundarios a nivel sistémico y local

#### EFFECTOS A NIVEL LOCAL:

De todos los participantes con efectos secundarios a nivel local, la mayoría presentó manifestaciones el primer día posterior a la aplicación de la

vacuna, siendo dolor el más frecuente, seguido de hinchazón y eritema. A partir del quinto día posterior a la vacuna, únicamente dos participantes presentaron efectos secundarios localizados (ver tabla 3).

Tabla 3 Aparición de los efectos secundarios a nivel local

Síntoma	Primer y segundo día		Tercer y cuarto día		Quinto y sexto día		Primera semana		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Dolor	45	88,2	4	7,8	1	2	1	2	51	4
Hinchazón	17	89,5	2	11	-	-	-	-	19	2
Enrojecimiento	11	91,7	1	8,3	-	-	-	-	12	3

Respecto a la duración de los efectos secundarios a nivel local, la mayoría de los participantes presentaron hinchazón y enrojecimiento durante las primeras 24 horas, y se extendieron hasta máximo una semana posterior a la aplicación de la

vacuna. Por otro lado, el dolor en el sitio de inyección tuvo una duración de tres días en la mayoría de los participantes y en el 3.9% de los participantes se prolongó por más de una semana (*ver tabla 4*).

*Tabla 4 Duración de efectos secundarios a nivel local*

Síntoma	Primer a segundo día		Tercer a cuarto día		Quinto a sexto día		Una semana		Más de una semana		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Dolor	17	33,3	23	45	5	9.8	4	7,8	2	3,9	51	4
Hinchazón	11	57,9	5	26	-	-	3	16	-	-	19	2
Enrojecimiento	8	66,7	3	25	1	8.3	-	-	-	-	12	3

## EFFECTOS A NIVEL SISTÉMICO

A nivel sistémico, los efectos secundarios se manifestaron del primer al tercer día posterior a la primera dosis (del 95 al 100%), a excepción de los casos de cefalea que se presentaron durante las primeras dos semanas (*ver tabla 5*).

En lo referente a la duración, la gran mayoría (89,6%) presentaron efectos durante los cuatros primeros días posterior a la aplicación de la vacuna. Únicamente en dos de los participantes la duración de los efectos sistémicos fue mayor de un mes (*ver tabla 6*).

Tabla 5 Aparición de los efectos secundarios a nivel sistémico

Síntoma	Primer a tercer día		Cuarto a séptimo día		Segunda semana		Tercera semana		Cuarta semana		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Desmayo	6	100	-	-	-	-	-	-	-	-	6	10,3
Malestar general	50	100	-	-	-	-	-	-	-	-	50	84.7
Fatiga	40	95	2	4,8	-	-	-	-	-	-	42	71.2
Mialgia	50	94	3	5,7	-	-	-	-	-	-	53	89.8
Edema de miembros inferiores	5	71	2	28,6	-	-	-	-	-	-	7	11.9
Fiebre	40	100	-	-	-	-	-	-	-	-	40	67.8
Escalofríos	44	100	-	-	-	-	-	-	-	-	44	74.6
Cefalea	44	96	1	2,2	1	2,2	-	-	-	-	46	78.0
Artralgia	30	100	-	-	-	-	-	-	-	-	30	50.8
Náusea/Vómito	17	100	-	-	-	-	-	-	-	-	17	28.8
Diarrea	4	100	-	-	-	-	-	-	-	-	4	6.8
Reacción alérgica	4	100	-	-	-	-	-	-	-	-	4	6.8

\* Reacción alérgica: dificultad respiratoria, presión arterial baja, hinchazón de cara, ronchas en la piel

Tabla 6 Duración de efectos secundarios a nivel sistémico

Síntoma	Primer a segundo día		Tercer a cuarto		Quinto a sexto día		Una semana		Mayor de una semana		Más de un mes		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Desmayo	6	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
Malestar general	25	50	19	38	2	4	3	6	-	-	1	2	50
Fatiga	22	52,4	16	38	2	4,8	2	4,8	-	-	-	-	42
Mialgia	27	50,9	19	36	3	5,7	3	5,7	1	1,9	-	-	53
Edema de miembros inferiores	4	57,1	2	29	-	-	-	-	1	14	-	-	7
Fiebre	28	70	10	25	1	2,5	1	2,5	-	-	-	-	40
Escalofríos	31	70,5	11	25	1	2,3	1	2,3	-	-	-	-	44
Cefalea	24	52,2	15	33	3	6,5	3	6,5	1	2,2	-	-	46
Artralgia	16	53,3	9	30	2	6,7	2	6,7	1	3,3	-	-	30
Náusea	10	58,8	6	35	1	5,9	-	-	-	-	-	-	17
Vómito	2	50	2	50	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Diarrea	2	50	1	25	-	-	-	-	-	-	1	25	4
Reacción alérgica	3	75	1	25	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Total	200	57,4	112	32	15	4,3	15	4,3	4	1,1	2	0,5	348

\* Reacción alérgica: dificultad respiratoria, presión arterial baja, hinchazón de cara, ronchas en la piel

## RELACIÓN CON VARIABLES

Al relacionar el sexo y el grupo etario de los participantes con la presencia de efectos secundarios, se identificó que las personas de 21 a 40 años presentaron una proporción

significativamente mayor (67.4%) de efectos secundarios a nivel local (OR 3,3;  $p = 0.004$ ). En relación al sexo u otros rangos etarios no se encontró otra asociación significativa (*ver tabla 7*).

*Tabla 7 Relación de los efectos secundarios con sexo y grupo etario*

Variable sexo / edad	Local				OR (IC 95%)	p	Sistémico				OR (IC 95%)	p
	Si		No				Si		No			
	n	%	N	%			n	%	n	%		
Mujer	42	55	35	45	2.1	46	60	31	40	1,48	0,13	0,41
Hombre	8	36	14	64	(0,79-5,58)	11	50	11	50	(0,57-3,84)		
21 - 40 años	29	67,4	14	32,6	3,29	29	67,4	14	32,6	2	0,004*	0,09
41- 62 años	22	38,6	35	61,4	(1,43-7,65)	29	50,9	28	49,1	(0,87-4,55)		

\*Dentro del cuestionario dos personas prefirieron no responder en la categoría sexo. \*\* $p < 0.05$ . Diferencia significativa.

De la misma manera, se analizó la presencia de efectos secundarios en relación a las comorbilidades de los participantes, donde se observó que el 71% de personas que presentaban alergias manifestaron efectos secundarios localizados. Los participantes con alergias triplicaban la probabilidad de presentar un efecto secundario localizado (OR: 3,05; IC 1,08-8,68). No se identificó otra relación significativa en otras patologías respecto a la aparición de

efectos locales y sistémicos (*ver tabla 8*).

Dentro de los participantes que reportaron uso de medicación habitual, ningún medicamento se relacionó con la presencia de efectos secundarios. Llama la atención que aquellos participantes que consumían agentes biológicos antirreumáticos presentaban efectos secundarios sistémicos en menor medida (25%), frente a los que no utilizaban esta medicación (68%); no obstante, esta

relación no fue significativa (OR 0,15; IC 0,01-1,63; P 0,12) (ver anexo 1).

Finalmente, se analizó la presencia de efectos secundarios locales y sistémicos en relación al consumo de

tabaco y antecedente de COVID-19 previo a la administración de la primera dosis de los participantes en donde no se encontró relación con estas variables (ver anexo 2).

Tabla 8 Relación entre enfermedad crónica y presentación de efectos secundarios

Enfermedad crónica		Localizados				OR (IC 95%)	P	Sistémicos				OR (IC 95%)	P
		Si		No				Si		No			
		n	%	n	%			n	%	n	%		
Alergias	Si	15	71	6	29	3,05 (1,08 - 8,68)	0,03*	16	76	5	24	2,895 (0,97 - 8,66)	0,05
	No	36	45	44	55			42	53	38	48		
Asma	Si	2	67	1	33	2 (0,18 - 22,8)	0,57	3	100	0	0	5,49 (109,07)	0,26
	No	49	50	49	50			55	56	43	44		
Cáncer	Si	1	100	0	0	3 (0,12 - 75,41)	0,5	1	100	0	0	2,27 (0,09 - 57,08)	0,62
	No	50	50	50	50			57	57	43	43		
Hipertensión crónica	Si	4	44	5	56	0,77 (0,19 - 3,04)	0,7	6	67	3	33	1,54 (0,36 - 6,53)	0,56
	No	47	51	45	49			52	57	40	43		
Diabetes Mellitus Tipo 1	Si	1	50	1	50	0,98 (0,06 - 16,1)	0,99	1	50	1	50	0,74 (0,04-12,12)	0,83
	No	50	51	49	49			57	58	42	42		
Diabetes Mellitus Tipo 2	Si	2	50	2	50	0,98 (0,13 - 7,24)	0,98	2	50	2	50	0,73 (0,10 - 5,42)	0,76
	No	49	51	48	49			56	58	41	42		
Hipertiroidismo/ hipotiroidismo	Si	5	83	1	17	5,33 (0,6 - 47,32)	0,13	5	83	1	17	3,96 (0,45-35,22)	0,22
	No	46	48	49	52			53	56	42	44		
Trastorno psiquiátrico**	Si	3	100	0	0	7,29 (0,37-144,84)	0,19	55	56	43	44	5,49 (0,28-109,07)	0,26
	No	48	49	50	51			3	100	0	0		

\*p < 0.05. Relación significativa. \*\* Incluye a ansiedad, depresión, otros

## DISCUSIÓN

La vacuna de AstraZeneca se desarrolló como una respuesta al aumento continuo de casos COVID-19, con el objetivo de reducir la gravedad de la enfermedad. Sin

embargo, la misma se asocia con efectos secundarios y complicaciones. En el presente estudio el 58,4% de los encuestados experimentó al menos un efecto secundario posterior a la aplicación de la primera dosis de la

vacuna. Esto difiere de otros estudios, en los cuales la prevalencia de efectos secundarios reportada fue entre 80,6 - 92,1%.<sup>(25-27)</sup> Dicha diferencia puede deberse a un conjunto de factores socio-demográficos como por ejemplo etnia, hábitos o profesión de los participantes encuestados.

En nuestro estudio observamos que el 58,4% de los participantes reportaron uno o más efectos secundarios sistémicos; es decir, la totalidad de personas que presentaron efectos secundarios, presentaron al menos un efecto sistémico. Sin embargo, en el estudio de Menni et al, se reportó una prevalencia del 33,7% de efectos secundarios sistémicos.<sup>(28)</sup> Por el contrario, la presencia de efectos secundarios locales en este estudio representa el 50.49%, concordando con estudios que expone valores entre el 54,2-58,7%.<sup>(26,28)</sup>

El síntoma local informado con mayor frecuencia tras la vacunación con AstraZeneca en nuestro estudio fue el dolor en el sitio de la inyección, con un 50,5%. El mismo patrón se observó en el ensayo clínico de esta vacuna.<sup>(10)</sup>

Asimismo, nuestro hallazgo es consistente con estudios previos que reportan al dolor como efecto secundario local más frecuente (51,9 - 83,8%).<sup>(25,27,29)</sup>

Los principales efectos sistémicos notificados en este estudio fueron mialgias (52,5%), malestar general (49,5%), cefalea (45,5%), escalofríos (43,6) y fatiga (41,6%), dichos resultados se encuentran resumidos en el gráfico 3. Este hallazgo es similar con el ensayo clínico de Follegati et al, que reportó los mismos efectos secundarios como los más frecuentes, pero en distinta proporción: mialgias (60%), malestar general (61%), cefalea (68%), escalofríos (56%) y fatiga (70%).<sup>(10)</sup> La mayoría de estudios reporta que fiebre y artralgias se suman a los efectos secundarios más frecuentes.<sup>(10,11,25-29)</sup> Es importante tener en cuenta que estos datos son autoinformados por los participantes, y, por lo tanto, son datos subjetivos.

Los eventos adversos posteriores a la inmunización, concepto abogado por el Comité Asesor Global sobre

Seguridad de las Vacunas, determinó que efectos como desmayo, se consideran una respuesta al estrés generado al recibir una vacuna.<sup>(30)</sup> Asociado a estos eventos están: edad más joven, mujeres y bajo índice de masa corporal. Mismo que concuerda con varios estudios.<sup>(31,32)</sup> Llama la atención que en nuestro estudio este efecto predominó en hombres y, en edad comprendidas entre 43-55 años. Se debe aclarar que en los estudios citados reportan el desmayo dentro de los 30 minutos posteriores a la aplicación, ya que, durante este tiempo se realizó observación en el centro médico donde recibieron la vacuna. Por ende, el seguimiento de efecto secundario no se realiza y puede ser esta, la explicación a la discrepancia, puesto que el rango de tiempo de aparición en nuestro estudio incluye las primeras 48 horas posterior a la aplicación de la vacuna.

Cuatro personas dentro de nuestro estudio informaron haber presentado una reacción alérgica, que representa el 4%, mientras que en el estudio de Almufty et al solamente una persona

reportó una reacción alérgica grave, siendo el 0.1% y en el estudio de Akaishi se reporta el 0.004%.<sup>(26,32)</sup> La discordancia entre estos datos resulta importante, a pesar de que se incluyeron criterios clínicos diagnósticos dentro de la encuesta que permitan catalogar la reacción alérgica, creemos que los resultados obtenidos sobrestiman los valores reales de casos al no poder objetivar este efecto secundario en los participantes.

En nuestro estudio, ningún participante reportó efectos secundarios categorizados como graves, negándose también el controvertido efecto de alteraciones en la coagulación. Al igual que en distintos estudios que no reportan casos de gravedad.<sup>(10,11,25)</sup> Por lo tanto, debido a los datos discordantes entre la vacuna AstraZeneca y trastornos de la coagulación tanto en la literatura citada como en nuestro estudio; concordamos con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); que defiende el uso de la vacuna, alegando que los beneficios superan



los riesgos.<sup>(33,34)</sup> No obstante, afirmamos la recomendación dada en estudios revisados, en la que se recalca la importancia de que la población receptora de esta vacuna sea consciente de esta posible asociación y busque atención inmediata ante la aparición de signos y síntomas que sugieran la presencia de esta complicación.<sup>(33,35,36)</sup> Es de mencionar que un individuo encuestado recibió atención médica por emergencia posterior a la aplicación de la vacuna, pero dentro de los efectos reportados de este individuo, ninguno se considera por la bibliografía como grave.

Como variable adicional, dentro de los efectos secundarios, se analizó las repercusiones dentro del periodo menstrual en las mujeres encuestadas, este estudio reportó 10,4% de mujeres con retraso en su periodo menstrual y 5,39% con periodos más abundantes de los habituales. Omeish et al, en su estudio también encontraron que 8 participantes (2.2%) presentaron menstruaciones irregulares tras la

administración de la primera dosis de la vacuna AstraZeneca.<sup>(27)</sup> Sin embargo, no especifica el tipo de irregularidad menstrual, por lo que, este hallazgo podría ser utilizado y comparado con estudios posteriores. No obstante, en el sistema Yellow Card del Reino Unido, hasta el 2022 indicaba de manera general que las vacunas contra COVID-19 se asociaban a repercusiones en el ciclo menstrual; actualmente ya no se describe como efecto secundario de la vacuna AstraZeneca, si no en vacunas como Pfizer y Moderna.<sup>(12)</sup>

La presentación de efectos secundarios locales tuvo una incidencia mayor en las primeras 48 horas (88.2-91,7%), por otro lado, los efectos secundarios sistémicos se manifestaron en mayor medida dentro de las 72 horas tras la aplicación de la vacuna AstraZeneca (71,4-100%). Esto concuerda con el estudio de Almufty et al, en donde el 93,4% de los efectos secundarios se presentaron en las primeras 72 horas, aunque es digno de aclarar que este porcentaje incluye el momento de aparición de

efectos secundarios de tres vacunas evaluadas, incluida la de AstraZeneca.<sup>(26)</sup> Por el contrario, en el estudio de Chekol y colaboradores, la media de presentación de efectos secundarios ocurrió entre las primeras 11 horas ( $\pm 7.2$  h) posterior a la vacunación.<sup>(25)</sup> Esta diferencia en los resultados se atribuye a intervalos más amplios incluidos dentro de nuestro estudio, lo cual imposibilita la identificación de casos que se presentaron en menos de 24 horas.

Dentro de los efectos secundarios locales, el dolor se presentó durante 3-4 días mientras que el enrojecimiento e hinchazón duraron 1-2 días. Asimismo, los efectos secundarios sistémicos, en la mayoría, se presentaron por 1-2 días, a excepción de la variable vómito que se extendió hasta tres-cuatro días posteriores a la aplicación de la vacuna. Mismos resultados se obtuvieron en el estudio de Chekol et al, en donde la duración media de los efectos secundarios en general fue de dos días con un rango intercuartílico de 7.<sup>(25)</sup> Sin embargo, es importante mencionar, aunque en una

proporción mínima, que efectos secundarios como mialgias, edema de miembros inferiores, cefalea y artralgias se extendieron por más de una semana. Además, cabe destacar la variable diarrea, que tuvo una duración mayor a la prevista extendiéndose incluso más de un mes.

Nuestro análisis mostró que las personas entre más jóvenes tienen mayor riesgo de presentar efectos secundarios locales (OR 3,29); de igual forma, la presencia de efectos secundarios sistémicos es mayor en este grupo, pero no representa un valor estadísticamente significativo. La literatura encuentra esta misma relación, por ejemplo: en el estudio de Chekol et al, los síntomas adversos fueron significativamente mayores entre los participantes más jóvenes; asimismo en el estudio de Almufty et al y Menni et al, los participantes menores de 50 años fueron el grupo etario más afectado.<sup>(25,26,28)</sup> Esto se podría justificar ya que personas más jóvenes inducen respuestas inmunitarias más fuertes en

comparación a las personas mayores, siendo más susceptibles a experimentar más efectos secundarios.<sup>(25)</sup>

En nuestro estudio, el sexo femenino representa un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios posterior a la aplicación de la vacuna, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, sí tienen una connotación clínica importante, lo que concuerda con la bibliografía.<sup>(25-28)</sup> Esto podría deberse a que las mujeres tienden a desarrollar respuestas inmunitarias más fuertes en comparación a los hombres.<sup>(17)</sup>

El análisis entre patología crónica y efecto secundario, encontró que la única comorbilidad relacionada con la presencia de efectos secundarios fue padecer alergias, ya que el riesgo de desarrollar un efecto secundario local se triplica si una persona padece de esta patología. En la literatura analizada se encontró relación con padecer asma, artritis, diabetes e hipertensión con la presencia de efectos secundarios ( $p = 0.019$ ) mientras que alergias no fue

analizada.<sup>(26)</sup> Por otro lado, en estudios como Chekol et al y Menni et al no se encontraron ninguna relación.<sup>(25,28)</sup> Se debe considerar que el valor reportado en nuestro estudio es significativo, pero debe ser interpretado con precaución ya que la definición de alergia es subjetiva, al no incluir en el cuestionario criterios diagnósticos de dicha patología.

A pesar de no encontrar una relación estadísticamente significativa entre el uso de medicación continua y efectos secundarios; los individuos que informaron sobre el uso de los corticoides y antirreumáticos, no presentaron efectos secundarios, siendo el 67 y 75%, respectivamente. Debido que el número de participantes que reportaron el uso de estos medicamentos es reducido, quedaría abierta la hipótesis para ser estudiada.

El análisis de hábito tabáquico no mostró asociación con la presencia de efectos secundarios locales y sistémicos ( $p = 0,7 - 0,87$ , respectivamente). Esto está en correspondencia con otros estudios.<sup>(25,26)</sup> Asimismo, el

antecedente de infección de COVID-19 previa a la vacuna no se relacionó con la presencia de efectos secundarios. Esto podría deberse al número reducido de participantes que sí presentaron este antecedente (6,93%). Sin embargo, existe bibliografía que, si ha encontrado una asociación, por ejemplo, en el estudio de Chekol et al, reportaron que tener un antecedente de infección previa se asocia con una menor presentación de efectos secundarios ( $p < 0.012$ ).<sup>(25)</sup> Por el contrario, en los estudios de Menni et al, Omeish et al y Almufty et al, encontraron una asociación opuesta.<sup>(26–28)</sup> Por la discordancia de los datos, se observa la necesidad de realizar estudios con mayor profundidad sobre el tema.

#### FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Consideramos que este estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, solo existen dos estudios en el Ecuador que analizan los efectos secundarios causados por la vacuna AstraZeneca, incluido el nuestro. Las características de la población de estudio que recibieron el esquema de la vacuna

AstraZeneca son similares, por ejemplo: factores como edad, profesión (servidores institucionales), etnia y forma de recolección de datos.<sup>(29)</sup> En segundo lugar, el cuestionario utilizado fue validado por la Organización Mundial de Salud.<sup>(20)</sup> En tercer lugar, obtuvimos una respuesta del 85,5% del grupo de participantes que cumplía los criterios de inclusión, el cual es un porcentaje representativo del universo de estudio.

Dentro de las limitaciones, en primer lugar, al tratarse de un estudio observacional, se pierde la posibilidad de controlar la influencia de factores confusores no conocidos. Para contrarrestar esta limitación, incluimos un gran número de variables que en otros estudios han reportado estar asociados a efectos secundarios, no solo atribuibles a la vacuna AstraZeneca sino a otras vacunas contra COVID-19.

En segundo lugar, como se ha mencionado en apartados anteriores, el carácter autoinformado y subjetivo de las respuestas puede llevar a sobreestimar o subestimar los datos

reales. Por lo que, para intentar controlar esta limitación, integramos en el cuestionario definiciones claras, en lenguajes sencillo y de fácil comprensión, pero finalmente; estas condiciones quedan fuera de nuestro control.

En tercer lugar, puede existir sesgo de recuerdo, ya que, el formulario fue enviado meses después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna. Además, es posible que algunos efectos secundarios fueran pasados por alto, ya que el cuestionario se desarrolló con preguntas cerradas de acuerdo a los efectos que a la fecha habían sido reportados en la literatura; por lo que podría ocurrir algún sesgo de respuesta. Como contramedida se agregó una pregunta abierta, en la que los participantes podrían reportar cualquier efecto no mencionado con anterioridad, incluyendo efectos secundarios graves.

En cuarto lugar, los resultados de la bibliografía revisada nos llevan a inferir que los adultos mayores teóricamente tienen menor frecuencia

de efectos secundarios debido a una reacción antigénica menor.<sup>(11)</sup> Si bien no nos fue posible establecer una relación entre la presentación de efectos secundarios y el grupo etario correspondiente a adultos mayores, por carecer de participantes con dichas edades; pudimos notar que en el resto de grupos etarios se hace evidente una relación entre dichas variables. Debemos enfatizar que el hecho de no contar con participantes mayores a 65 años se debe a la disposición del plan de vacunación del Ministerio de Salud Pública en el Ecuador pues, de acuerdo al régimen establecido se administraba otra vacuna para la población de adultos mayores.<sup>(5,6)</sup>

## APLICACIONES TEORICAS Y PRACTICAS

El presente estudio permitió describir los efectos secundarios en la población que recibió la primera dosis de la vacuna AstraZeneca. En consecuencia, las aplicaciones prácticas del mismo radican en la valiosa información recopilada, misma que puede ser utilizada para

prevención de los efectos secundarios, ya sea al recibir dosis posteriores o en nuevas poblaciones blanco.

Asimismo, debido a que el cuestionario se envió meses posterior a la administración de la primera dosis, se puede establecer un periodo de tiempo, en donde se espera que los efectos secundarios aparezcan.

Por otro lado, como aplicaciones teóricas, el estudio es de utilidad para futuros proyectos investigativos que tengan por objeto evaluar la seguridad de la vacuna, la comparación y tabulación de datos relacionados a las variables registradas, con el fin de diferenciar la prevalencia de efectos secundarios al recibir una vacuna, así como, frente a un esquema completo.

Además, servirá para los informes epidemiológicos que se realicen en el área y para generar mayor seguridad de la población que reciba esta vacuna.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos alegar que el estudio respondió con éxito el objetivo principal, reportando una prevalencia de efectos secundarios de 58,4% y subcategorizados en: efectos locales, siendo el más reportado el dolor en el sitio de la inyección y; en efectos sistémicos, siendo los más frecuentes: mialgias, malestar general, cefalea, escalofríos y fatiga. Entre los hallazgos: el grupo etario más joven y padecer alergias se relacionó con más frecuencia a la aparición de efectos secundarios con la aplicación de la vacuna. Asimismo, la aparición máxima de efectos secundarios fue entre las 48-72 horas posterior a la aplicación de la vacuna y la duración más frecuente de estos fue entre 1-2 días.

## REFERENCIAS

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus:

- classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, Nature Microbiology. Nature Research; 2020. p. 536–44.
2. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 2021 May 7]. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
  3. Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. 2022 [cited 2022 Feb 22]. Informe epidemiológico de COVID-19, Ecuador 2022. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/01/26-01-22-MSP-Sit-epidemiologica-COVID-ECU-UIO-GYE.pdf>
  4. Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. 2021 [cited 2022 Jan 2]. 2 millones de vacunas del laboratorio Sinovac llegarán a Ecuador entre marzo y abril de 2021. Available from: <https://www.salud.gob.ec/2-millones-de-vacunas-del-laboratorio-sinovac-llegaran-a-ecuador-entre-marzo-y-abril-de-2021/>
  5. Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. 2020 [cited 2022 Feb 22]. p. 1–20 Plan de trabajo de vacunación COVID 19 Ecuador 2020-2021. Available from: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/03/DOCUMENTO-PLAN-DE-VACUNACION%CC%81N-ECUADOR-VS-FINAL\\_r.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/03/DOCUMENTO-PLAN-DE-VACUNACION%CC%81N-ECUADOR-VS-FINAL_r.pdf)
  6. Heredia V. El Comercio. 2021 [cited 2022 Feb 22]. La vacuna de AstraZeneca se aplicará en docentes, bomberos y otros; para adultos mayores será Sinovac o Pfizer. Available from: <https://www.elcomercio.com/tendencias/sociedad/vacuna-astrazeneca-docentes-bomberos-ecuador.html>
  7. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Mar 7]. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Guias\\_Tecnicas/docs/Guia\\_Tecnica\\_AstraZeneca.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Guias_Tecnicas/docs/Guia_Tecnica_AstraZeneca.pdf)
  8. Federación de Drogas y Alimentos. Federación de Drogas y Alimentos. 2021 [cited 2022 Jan 14]. COVID-19

- Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Available from: <https://www.fda.gov/ph/wp-content/uploads/2021/02/PI-for-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca.pdf>
9. World Health Organization. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience): interim guidance. World Health Organization; 2021 Apr.
  10. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
  11. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2020 Dec 19;396(10267):1979–93.
  12. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Available from: <https://www.fda.gov/ph/wp-content/uploads/2021/02/PI-for-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca.pdf>
  13. GOV.UK. 2022 [cited 2022 Mar 7]. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
  13. Ocón O. Gobierno de España. 2021 [cited 2022 Jan 2]. Vacunas del COVID y cambios en la menstruación. Available from: <https://www.vacunacovid.gob.es/voces-expertas/vacunas-del-covid-y-cambios-en-la-menstruacion>
  14. Warkentin T, Cuker A. UpToDate. 2022 [cited 2022 Jan 17]. COVID-19: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt?search=vacuna%20astrazeneca&topicRef=129849&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt?search=vacuna%20astrazeneca&topicRef=129849&source=see_link).
  15. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of*



- Medicine. 2021 Jun 3;384(22):2124–30.
16. Scasso C, Medina J, Guillermo C, Lorenzo M, Spangenberg M. Síndrome de Trombosis con trombocitopenia posvacunal (TTS) también conocido como Trombocitopenia trombótica inmunomediada inducida por vacunas (VITT). 2021.
  17. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
  18. Sabillón LM, Reyes OF, Cabrera CA. Frecuencia de eventos adversos por vacunas anticovid en el departamento de Atlántida, Honduras. *Innovare: Revista de ciencia y tecnología*. 2021 Dec 15;10(3):126–30.
  19. Mella C. Primicias. 2021 [cited 2022 Feb 22]. Covid-19: un 40% de los notificados no se vacuna por miedo o desinformación. Available from: <https://www.primicias.ec/noticias/sociedad/covid-convocados-vacunas-miedo-desinformacion/>
  20. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2021. Estudio de cohortes para determinar la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en profesionales sanitarios en la Región de Europa de la OMS.
  21. Riad A, Pokorná A, Attia S, Klugarová J, Koščík M, Klugar M. Prevalence of covid-19 vaccine side effects among healthcare workers in the Czech Republic. *J Clin Med*. 2021 Apr 1;10(7).
  22. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2022 [cited 2022 Mar 7]. Safety of COVID-19 vaccines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>
  23. European Medicines Agency. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. 2022 [cited 2022 Mar 7]. COVID-19 important messages. Available from: [https://www.adrreports.eu/es/covid19\\_message.html#](https://www.adrreports.eu/es/covid19_message.html#)
  24. IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. 2020.
  25. Chekol Abebe E, Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile T/Mariam A, Dagnaw Baye N, Mekonnen Agidew M, et al.

- Evaluation and comparison of post-vaccination adverse effects among Janssen and Oxford-AstraZeneca vaccinated adult individuals in Debre Tabor Town: A cross-sectional survey in Northwest Ethiopia. *Hum Vaccin Immunotherapy*. 2022;18(6).
26. Almufty HB, Mohammed SA, Abdullah AM, Merza MA. Potential adverse effects of COVID19 vaccines among Iraqi population; a comparison between the three available vaccines in Iraq; a retrospective cross-sectional study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2021 Sep 1;15(5).
  27. Omeish H, Najadat A, Al-Azzam S, Tarabin N, Abu Hameed A, Al-Gallab N, et al. Reported COVID-19 vaccines side effects among Jordanian population: a cross sectional study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1).
  28. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul 1;21(7):939–49.
  29. Saeteros R, Ortiz E, Rodriguez R, Granizo A, Baquerizo D. Síntomas adversos de la primera dosis de la vacuna AstraZeneca contra COVID-19 en adultos ecuatorianos. Vol. 16, *REVISTA EUGENIO ESPEJO*. Universidad Nacional de Chimborazo; 2022. p. 58–71.
  30. World Health Organization. IMMUNIZATION STRESS-RELATED RESPONSES A Synopsis [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330276/WHO-MVP-EMP-SAV-2019.08-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  31. Okuyama M, Morino S, Tanaka K, Nakamura-Miwa H, Takanashi S, Arai S, et al. Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan. *Vaccine*. 2022 Sep 29;40(41):5997–6000.
  32. Akaishi T, Onodera T, Takahashi T, Harigae H, Ishii T. Reports of acute adverse events in mRNA COVID-19 vaccine recipients after the first and second doses in Japan. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
  33. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Feb 2]. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Available from:

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
34. Dyer O. Covid-19: EMA defends AstraZeneca vaccine as Germany and Canada halt rollouts. *BMJ*. 2021 Apr 1;373:n883.
35. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Feb 28]. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
36. Edwards K. UpToDate. 2022 [cited 2022 Feb 28]. COVID-19: Vaccines. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines>

## Anexos

Anexo 1: Relación entre presentación de efectos secundarios y uso de medicación habitual

Medicamentos de uso habitual		Localizado						Sistémico					
		Si		No		OR (IC 95%)	P	Si		No		OR (IC 95%)	P
		n	%	n	%			n	%	n	%		
Estatinas	Si	1	33	2	67	0,36	0,42	3	100	0	0	4,29	0,34
	No	26	58	19	42	(0,03-4,32)		28	62	17	38	(0,20-88,29)	
Antihipertensivos	Si	5	56	4	44	0,96	0,96	7	78	2	22	2,18	0,36
	No	22	56	17	44	(0,22-4,15)		24	62	15	38	(0,40-11,95)	
Antiinflamatorios no esteroideos	Si	11	65	6	35	1,71	0,38	12	71	5	29	1,51	0,52
	No	16	52	15	48	(0,50-5,81)		19	61	12	39	(0,42-5,39)	
Corticoesteroides	Si	1	33	2	67	0,36	0,42	1	33	2	67	0,25	0,27
	No	26	58	19	42	(0,03-4,32)		30	67	15	33	(0,02-2,98)	
Biológicos: antirreumáticos	Si	1	25	3	75	0,23	0,21	1	25	3	75	0,15	0,12
	No	26	59	18	41	(0,02-2,39)		30	68	14	32	(0,01-1,63)	
Anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios	Si	2	50	2	50	0,76	0,79	2	50	2	50	0,51	0,52
	No	25	57	19	43	(0,09-5,89)		29	66	15	34	(0,06-4,04)	
Antidiabéticos	Si	4	50	4	50	0,73	0,69	4	50	4	50	0,48	0,35
	No	23	58	17	43	(0,16-3,38)		27	68	13	33	(0,10-2,23)	
Anticonceptivos hormonales	Si	2	50	2	50	0,76	0,79	2	50	2	50	0,51	0,52
	No	25	57	19	43	(0,09-5,89)		29	66	15	34	(0,06-4,04)	

Anexo 2 Presencia de efectos según hábito tabáquico y antecedente de COVID-19

Antecedentes		Localizado						Sistémico					
		Si		No		OR (IC 95%)	P	Si		No		OR (IC 95%)	P
		n	%	N	%			n	%	n	%		
Fumar	Si	10	56	8	44	0,95	0,94	11	61	7	39	0,78	0,69
	No	17	57	13	43	(0,29-3,10)		20	67	10	33	(0,23-2,64)	
COVID-19 previo	Si	2	50	2	50	0,76	0,79	2	50	2	50	0,51	0,52
	No	25	57	19	43	(0,09-5,89)		29	66	15	34	(0,06-4,04)	