

ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

SAFETY ANALYSIS OF COVID-19 VACCINES IN BUENOS AIRES PROVINCE, ARGENTINA

Yamila Comes,¹ Sandra Vera,¹ Erika Bartel,¹ Lorena Pérez,¹ Ana de Lajonquiere,¹ Patricia Campos,¹ Teresa Varela,¹ Agustina Marconi,² Leticia Ceriani,¹ Nicolás Kreplak,¹ Enio García¹

RESUMEN

Introducción. La vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI, su sigla en inglés) es parte de la vigilancia de seguridad en vacunas. Se refiere a situaciones de salud inesperadas posteriores a la vacunación y que no necesariamente tienen una relación causal con ella o con el producto biológico. Esta relación debe ser investigada. **Objetivo.** Este estudio tiene por objetivo describir la ocurrencia de ESAVI notificados al Sistema Integrado de Información Sanitaria en la Argentina luego de la aplicación de vacunas contra la covid-19 en la provincia de Buenos Aires. **Materiales y métodos.** Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal basado en fuentes secundarias que provienen de la notificación espontánea de ESAVI. Se estudian los eventos notificados entre el 29 de diciembre de 2020 y el 3 de junio 2021. Se incluyen variables de sexo, tipo de vacuna, dosis, síntomas locales y sistémicos y gravedad. **Resultados.** El 79,4% de los ESAVI notificados correspondían a primeras dosis. La vacuna por la cual se reportaron más ESAVI no graves fue la Sputnik V. De los ESAVI graves ninguno fue debido a errores programáticos. La mayoría fueron coincidentes. Los eventos clasificados relacionados con el producto no produjeron fallecimientos. La mayor parte de los síntomas (90%) fueron sistémicos con o sin síntomas locales y el 10% presentó síntomas exclusivamente locales. **Conclusiones.** Se observó un perfil similar en los casos notificados comparados con ensayos clínicos y estudios de efectividad de la Argentina y otros países. La diferencia entre porcentajes podría deberse a la notificación y composición de los grupos etarios.

PALABRAS CLAVE. Farmacovigilancia, infección por coronavirus, cobertura de vacunación.

ABSTRACT

Introduction. Surveillance of events presumably attributable to vaccination or immunization (ESAVI) is part of vaccine safety surveillance. It refers to unexpected health events after vaccination and that do not necessarily have a causal relationship with it or the biological product. This relationship should be investigated. **Objective.** This study aims to describe the occurrence of ESAVIs notified to the Integrated Health Information System in Argentina after the application of vaccines against covid-19 in the province of Buenos Aires. **Materials and methods.** This is a descriptive, cross-sectional study based on secondary sources – spontaneous notification of ESAVIs. We studied events reported between December 29, 2020 and June 3, 2021. Variables such as sex, type of vaccine, doses, local and systemic symptoms, and severity were included in the analysis. **Results.** 79.4% of reported ESAVIs are related to first doses. The vaccine with more non-severe ESAVIs reports was Sputnik V. None of the serious ESAVIs were due to programmatic errors. Most were coincidental. Classified events related to the product did not result in deaths. Most of the symptoms (90%) were systemic with or without local symptoms and 10% had exclusively local symptoms. **Conclusions.** A similar profile was observed in the reported cases compared to clinical trials and effectiveness studies in Argentina and other countries. The difference between percentages could be due to the reporting and composition of age groups.

KEY WORDS. Pharmacovigilance, coronavirus infections, vaccination coverage.

Introducción

La pandemia de covid-19 tuvo su inicio en diciembre de 2019 cuando en la provincia de Wuhan, China, se detectaron una serie de casos de neumonía atípica. El agente etiológico involucrado fue un coronavirus llamado SARS-CoV-2 y se llamó covid-19 a la enfermedad producida por el virus (1). Este virus fue transmitido por viajeros por todo el mundo y la enfermedad se convirtió en una emergencia de salud pública de interés internacional en enero de 2020, y en una pandemia posteriormente (2).

En concomitancia con el avance de la investigación sobre la enfermedad, el conocimiento del genoma viral, los tratamientos, etcétera, se suscitó rápidamente el interés por desarrollar y producir vacunas en diferentes plataformas de producción. Actualmente, existen más de 200 desarrollos de vacunas contra la covid-19 (3,4), aunque son escasos los que se han estudiado en ensayos clínicos de fase 3 o 4. La Organización Mundial de la Salud (OMS) enumera siete desarrollos que han llegado a fase 4 (3).

Desde el inicio de la producción, existe una dificultad en el acceso a las vacunas en tiempo y forma, dado que su distribución reproduce las relaciones y tensiones geopolíticas del planeta. La Argentina ha logrado comprar y aprobar en contexto de emergencia cuatro vacunas (5-8): la producida por el Instituto Gamaleya de Rusia, denominada Sputnik V; la producida por el Instituto Beijing de Productos Biológicos, República Popular de China, denominada Sinopharm; la producida por el Serum Institute de India, con fórmula de Oxford/AstraZeneca, denominada Covishield, y la producida por Oxford/AstraZeneca, del Reino Unido. Al momento de este estudio, se están aplicando tres.

En julio de 2020, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó las primeras orientaciones para organizar los planes nacionales de vacunación contra la covid-19. Entre ellas está fortalecer la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI, su sigla en inglés), parte de la vigilancia de seguridad en vacunas ya implementada por los programas de inmunizaciones de todo el mundo (4). En enero de 2021, la OMS publicó un documento donde propone la estandarización de los ESAVI y la OPS sugiere que sea utilizado para organizar la vigilancia en el continente americano (4). Además, se publicó un manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación en el continente americano, donde se valida el contenido del *Manual de vigilancia de efectos adversos posvacunación* publicado por la OMS en 2016 (9).

En la Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación ha diseñado un plan estratégico para la vacunación contra la covid-19 en todo el territorio nacional, que incorpora las orientaciones de organismos internacionales. La campaña de vacunación se enmarca en la Ley Nacional 27.753 y en resoluciones ministeriales (10). De acuerdo con la estrategia de vacunación escalonada por grupos poblacionales y la

actualización de la evidencia internacional, en una primera etapa de la campaña de vacunación, la población objetivo fue el personal de salud de los establecimientos públicos y privados, con prioridad de aquellos que trabajan en unidades de cuidados intensivos. En una segunda instancia se incorporaron las personas mayores de 70 años y los docentes con presencia de comorbilidades o mayores de 60 años, y más adelante, el personal de fuerzas de seguridad. En una tercera instancia se incluyen las personas de 40 a 59 años con comorbilidades y personas con discapacidad. La provincia de Buenos Aires es uno de los 24 niveles subnacionales de la Argentina. Cuenta con 17.709.598 habitantes (11); esto representa alrededor del 40% de la población del país. Su superficie es de 307.571 km² y se subdivide en 135 municipios. La estrategia de vacunación en la provincia de Buenos Aires se estructuró unos meses antes del inicio de la campaña siguiendo los estándares nacionales. La campaña comenzó el 29 de diciembre de 2020 con la primera entrega de la vacuna Sputnik V, a la que se sumaron las otras dos restantes.

La vigilancia de ESAVI forma parte de la vigilancia pasiva de los efectos adversos a la vacunación contra la covid-19, dentro de la estrategia de farmacovigilancia. Depende de la notificación espontánea de los efectores de salud y es complementada con otros componentes de vigilancia (12).

Los ESAVI, término operativo que no supone en sí mismo una categoría diagnóstica, se refieren a "cualquier situación de salud no esperada (signo no favorable o no intencionado, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) que ocurre con posterioridad a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con la vacunación o con el producto biológico" (13). Esta relación causal debe ser determinada en investigación. En la Argentina, este proceso se lleva a cabo mediante la articulación entre el nivel jurisdiccional (equipo de seguridad en vacunas de los programas de control de enfermedades inmunoprevenibles de los ministerios de salud provinciales) y nacional, dentro del cual se encuentra la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa). La investigación de cada ESAVI implica clasificarlo según las categorías dispuestas por la OMS y la OPS, en proceso de actualización durante la pandemia. Las categorías son (13):

- Relacionado con el producto: Cuando el evento se vincula con las características propias del producto biológico administrado, teniendo en cuenta la evidencia científica más actualizada.
- Relacionado con ansiedad por la vacunación: Cuando se determina que el evento ha generado un signo/síntoma compatible con ansiedad por el acto de vacunación en sí mismo.
- Relacionado con error programático: Cuando el evento se vincula con dificultades en el proceso de manejo de la vacuna (administración incorrecta, uso inadecuado de insumos, etc.).

- Coincidente: Cuando el evento no está relacionado con la vacuna, pues se determina que la enfermedad ha sido producida por otra etiología.
- No concluyente: Cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología y/o no se pueda profundizar la investigación del caso.

Además, los ESAVI se clasifican según su gravedad. Se considera grave “todo aquel evento que deriva en hospitalización o la prolonga, resulta en discapacidad significativa o persistente, anomalía congénita o fallecimiento” (13). Los eventos que no se incluyen en esta categoría se consideran no graves. En el marco de la pandemia de covid-19 y a diferencia de la vigilancia de ESAVI para otras vacunas, teniendo en cuenta la aprobación de emergencia de las vacunas contra la covid-19 y buscando sensibilizar el sistema acerca de los posibles eventos relacionados, se implementó la estrategia de notificación de no graves. El circuito se inicia con el personal de salud de los efectores en todo el país, quienes notifican al Sistema Integrado de Información Sanitario Argentino (SIISA); a través de esta notificación los niveles provinciales y nacionales identifican los casos, monitorean y llevan a cabo los análisis que permiten arribar a la clasificación correspondiente.

Este estudio tiene por objetivo describir la ocurrencia de ESAVI notificados al SIISA luego de la aplicación de vacunas contra la covid-19 en la provincia de Buenos Aires (Argentina), del 29 de diciembre de 2020 al 3 de junio de 2021.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, basado en fuentes secundarias provenientes de la notificación espontánea de ESAVI por parte de los equipos de salud al SIISA. El período de estudio se extiende desde el 29 de diciembre de 2020 (comienzo de la campaña de vacunación) hasta el 3 de junio de 2021.

Tomando la ficha de notificación de ESAVI para la vigilancia de seguridad de las vacunas del Calendario Nacional de Vacunación, se incluyeron las variables edad, sexo, tipo de vacuna, dosis, síntomas locales y sistémicos, clasificación, gravedad del ESAVI y fallecimiento. Para la variable síntomas sistémicos, se construyó la categoría “mialgias y artralgias” de interés para este estudio, a partir de los datos incluidos en campos de escritura libre. Las unidades de análisis están conformadas por cada uno de los eventos notificados considerando que los individuos vacunados pueden haber presentado más de un evento adverso y, en un mismo evento, más de un síntoma. Los datos que se presentan corresponden a la totalidad de ESAVI notificados en el período descrito. Para facilitar la exposición de los datos, las vacunas Covishield y AstraZeneca se muestran agrupadas, considerando que se trata de la misma formulación.

La categoría “en análisis” se refiere a los casos que se encuentran aún en investigación por parte de los equipos técnicos

provinciales y nacionales junto con la CoNaSeVa para llevar a cabo la clasificación final correspondiente.

La presentación de los datos se realiza en formato tabular con valores absolutos y relativos. Para el cálculo de tasas, se emplearon los datos de dosis aplicadas para cada vacuna provenientes de la Dirección de Información en Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Se eliminaron los datos nominales de las personas de las bases de datos.

Resultados

Desde el inicio de la Campaña Nacional de Vacunación contra la covid-19 en la Argentina el 29 de diciembre de 2020 hasta el 3 de junio de 2021, se notificaron 13.740 ESAVI al SIISA luego de la aplicación de 5.020.756 dosis en los distintos puntos de vacunación de la provincia de Buenos Aires (Tabla 1). En el país se inició la vacunación con Sputnik V el 29/12/2020; con Covishield, el 18/02/2021; con Sinopharm, a inicios de marzo, y con AstraZeneca, a principios de abril de 2021, considerando los grupos priorizados en cada momento. En la tabla 1 se presenta la distribución de las dosis administradas en el período de estudio y los ESAVI notificados. El 79,4% de las vacunaciones corresponden a primeras dosis. La vacuna por la que se reportaron más ESAVI no graves fue Sputnik V. Tres de cada cuatro ESAVI se reportaron en mujeres (tabla 1).

De los 125 ESAVI graves registrados ninguno se debió a errores programáticos y seis se relacionaron directamente con el producto. La mayoría fueron coincidentes (tabla 1).

Por su parte, el 53,5% (60 de 125) de las personas notificadas por presentar ESAVI grave investigadas hasta la fecha fueron de sexo masculino, con una media de edad de 66 años y una mediana de 69 años. Respecto de la clasificación de los ESAVI, el 54,4% se clasificó como eventos coincidentes con la vacuna; el 12%, como no concluyentes; el 4,8%, relacionados con el producto de acuerdo con lo informado en los ensayos clínicos para cada vacuna como efecto adverso, y el 2,4%, relacionado con ansiedad por la vacunación. La categoría “en análisis” representó el 26,4% (tabla 1).

Con respecto a los eventos clasificados como relacionados con el producto (6), se trata de reacciones alérgicas de distintas características con recuperación *ad integrum* en todos los casos. Los dos eventos posteriores a la vacunación con Sputnik V fueron diagnosticados como broncoespasmo sin anafilaxia. El evento posterior a la vacunación con Sinopharm fue diagnosticado como anafilaxia. De los tres eventos posteriores a la vacunación con Covishield, dos fueron diagnosticados como síncope e hipotensión sin anafilaxia y el último, como anafilaxia (tabla 1).

La mayor parte de los síntomas (90%) en los ESAVI no graves fueron sistémicos, con o sin síntomas locales acompañantes, mientras que el 10% presentó síntomas exclusivamente locales (tabla 1).

TABLA 1. PRESENTACIÓN DE DOSIS APLICADAS Y ESAVI POR SEXO, EDAD, GRAVEDAD, CLASIFICACIÓN DE ESAVI GRAVE, SÍNTOMAS EN ESAVI NO GRAVES Y FALLECIDOS EN ESAVI NOTIFICADOS EN EL SISTEMA SIISA DESDE INICIO DE LA VACUNACIÓN HASTA EL 3 DE JUNIO DE 2021. TOTAL DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Vacuna			Sputnik V	Sinopharm	Covishield/AstraZeneca	Total
Vacunación	Dosis aplicadas	Total	2.777.500	1.304.227	939.029	5.020.756
		Dosis 1	2.446.519	677.061	863.924	3.987.504
		Dosis 2	330.981	627.166	75.105	1.033.252
ESAVI	Sexo (%)	Femenino	76%	71%	76%	76%
		Masculino	24%	29%	24%	24%
	Edad	Media	42	55	52	43
		Gravedad	No grave	n 11.623	201	1791
		Grave	n 54	25	46	125
	Clasificación ESAVI grave	Relacionado con el producto	2	1	3	6
		Tasa por millón de dosis aplicadas relacionadas con el producto	0,7	0,8	3,2	1,2
		Relacionado con la ansiedad	2	0	1	3
		Error programático	0	0	0	0
		Coincidente	28	18	22	68
		No concluyente	8	1	6	15
		En análisis	14	5	14	33
	Síntomas en ESAVI no graves	Ambos	45%	52%	49%	45%
		Sistémicos	45%	32%	42%	45%
		Locales	10%	16%	9%	10%
Total		100%	100%	100%	100%	
Fallecidos	Dosis 1	12	6	10	28	
	Tasa por millón dosis aplicadas	4,90	8,86	11,57	7,02	
	Dosis 2	2	2	0	4	
	Tasa por millón de dosis aplicadas	6,04	3,18	0	3,87	

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Sistema de Información Sanitario Argentino (SISA), módulo ESAVI del registro NOMIVAC. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes. Programa de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (PROCEI). Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Entre los síntomas locales informados con posterioridad a la vacunación en ESAVI no graves, se encuentra que los más frecuentes para las tres vacunas fueron dolor local, hinchazón, eritema e induración. También se reportó con posterioridad a la vacunación con Sputnik V, Sinopharm y Covishield/AstraZeneca la formación de abscesos: 20 casos con Sputnik V (11 después de la primera dosis, 9 luego de la segunda), tres casos con posterioridad a la primera dosis de Covishield, y un caso después de la primera dosis de Sinopharm. Sólo en el caso de la vacuna Sputnik V, se notificaron casos de ulceración local, cuatro con posterioridad a la primera dosis y uno luego de la segunda dosis.

En cuanto a los síntomas sistémicos: fiebre y cefalea fueron los más frecuentemente notificados con relación a las tres vacunas en más del 30% de los casos. Para Sputnik V y Covishield/AstraZeneca lo siguen la presentación de mialgias y artralgias, diarrea, hipotonía, y

en menos del 2% de los casos, erupción, irritabilidad, confusión, síncope vasovagal e invaginación intestinal. Para Sinopharm, se notificó también diarrea, erupción, hipotonía, mialgias y artralgias, confusión e irritabilidad (Fig. 1 a, b y c).

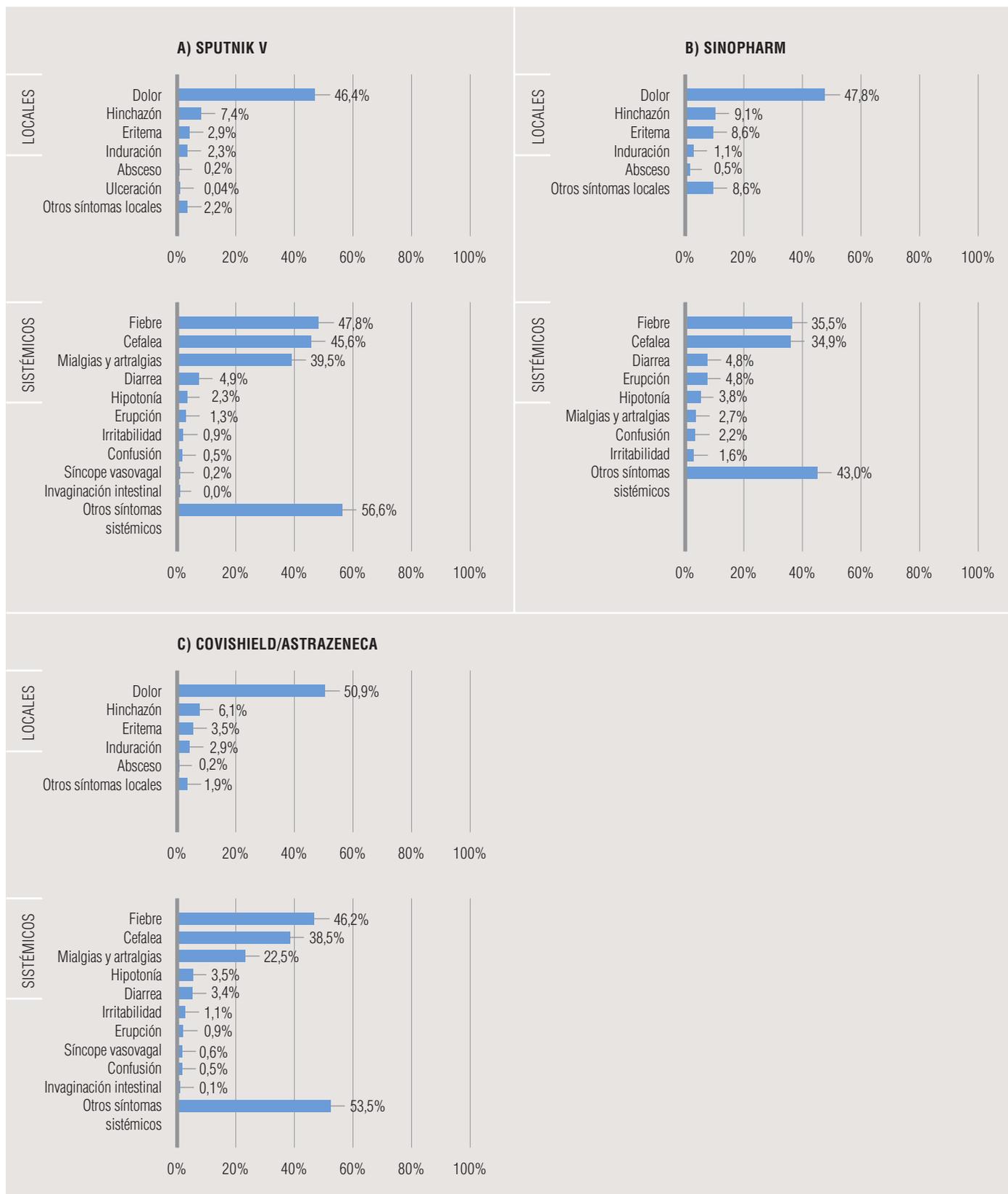


Figura 1. Distribución de síntomas locales y sistémicos en los eventos notificados después la aplicación de a) Sputnik V, b) Sinopharm y c) Covishield/Astrazeneca. Porcentaje sobre el total de ESAVI por vacuna, notificados al sistema SIISA desde el inicio de la campaña hasta el 3 de junio de 2021. Total de la provincia de Buenos Aires.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Sistema de Información Sanitario Argentino (SISA), módulo ESAVI del registro NOMIVAC. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes. Programa de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (PROCEI). Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

De las 32 defunciones registradas entre los 13.740 ESAVI notificados durante el período de estudio, siete permanecen en investigación. De las 25 restantes, ninguna se debió a las vacunas o al proceso de vacunación (tabla 2).

Para finalizar, dentro de los ESAVI graves notificados y con investigación finalizada, no hubo óbitos relacionados con el producto (tabla 2), incluidos los casos diagnosticados con anafilaxia.

TABLA 2. FALLECIDOS SEGÚN CLASIFICACIÓN Y TIPO DE VACUNA APLICADA EN NOTIFICACIÓN DE ESAVI EN EL SISTEMA SIISA DESDE EL INICIO DE LA CAMPAÑA HASTA EL 3 DE JUNIO DE 2021. TOTAL DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

FALLECIDOS

Clasificación	Sputnik V	Tasa x un millón de dosis aplicadas	Sinopharm	Tasa x un millón de dosis aplicadas	Covishield/AstraZeneca	Tasa x un millón de dosis aplicadas	Total	Tasa x un millón de dosis aplicadas
Relacionado con el producto	0	0	0	0	0	0	0	0
Relacionado con la ansiedad	0	0	0	0	0	0	0	0
Error programático	0	0	0	0	0	0	0	0
Coincidente	7	2,52	6	4,60	6	6,39	19	3,76
No concluyente	3	1,08	0	0	3	3,19	6	1,20
En análisis	4	-	2	-	1	-	7	-

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Sistema de Información Sanitario Argentino (SISA), módulo ESAVI del registro NOMIVAC. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes. Programa de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (PROCEI). Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Discusión

Seguridad de la vacuna Sputnik V en la provincia de Buenos Aires.

La vacuna Sputnik V fue la que reportó mayor cantidad de ESAVI no graves. Esto podría relacionarse con que las vacunas se han aplicado a personal de salud, pero también a la población de riesgo y a los mayores de 60 años. Las enfermedades coincidentes podrían ser producto de estas últimas dos condiciones. La Sputnik V tiene el mayor número de dosis administradas y, por lo tanto, el mayor número de ESAVI. Por último, esta vacuna fue la primera en llegar al país y las autorizaciones de vacunas en emergencia (mecanismo novedoso) generaron mayor preocupación en la población.

En el estudio presentado fueron notificados 4,77 ESAVI cada mil primeras dosis aplicadas (cada primera dosis aplicada de Sputnik V fue interpretada como personas). En un estudio de la Ciudad de Buenos Aires, con personal de salud, se presenta una notificación de 6,3 por mil personas en las 72 h posteriores a la vacunación (14). Esto revela que fue menor la notificación de ESAVI en nuestro estudio que en el realizado en la Ciudad de Buenos Aires, si bien puede deberse a que el personal de salud está más atento a los efectos posteriores a la vacunación.

En nuestros datos sobre la vacuna Sputnik V, el 76% de los ESAVI notificados fueron en mujeres y con una me-

dia de edad de 42 años. En el estudio de la Ciudad de Buenos Aires, realizado en 707 trabajadores de la salud, los ESAVI notificados tuvieron una media de edad de 35 años y el 67% fueron mujeres (14). Las diferencias en porcentaje de sexos posiblemente se deban a la composición de los grupos priorizados.

En cuanto a los ESAVI no graves, nuestro trabajo detectó fundamentalmente sintomatología sistémica sola o acompañada de síntomas locales, mientras que únicamente el 10% son síntomas únicamente locales. Entre los síntomas, fueron informados fiebre (47%), cefaleas (45%) y mialgias y artralgias (39,5%) como los tres principales sistémicos, y dolor (46,5%) e hinchazón (7,4%) como los dos principales locales.

En la publicación de la Ciudad de Buenos Aires, fueron informadas una mayor cantidad de reacciones sistémicas, entre ellas, dolor muscular nuevo o empeorado (58%), fiebre (40%) y diarrea (14). Ambos estudios encontraron fundamentalmente sintomatología sistémica y la fiebre fue un síntoma común en ambos y en porcentajes similares. Nuestros datos además informaron mialgias y artralgias que, en el realizado en la Ciudad de Buenos Aires, tal vez podrían estar dentro de la categoría de dolor nuevo o empeorado. Las cefaleas también fueron reportadas en ambos estudios, pero en el nuestro el porcentaje fue menor que el hallado en el de la Ciudad de Buenos Aires (que era del 67% de los ESAVI no graves).

Entre los síntomas locales, los hallados en este estudio coinciden con los del estudio de la Ciudad de Buenos Aires, ya que el dolor lo hallamos en el 46,4% de los síntomas de ESAVI y en el caso de la Ciudad, el dolor ocupa el 57% de los ESAVI; la hinchazón en nuestro estudio ocupa el 7,4% y en ese estudio, el 11% (14).

La notificación de los eventos graves por esta vacuna fue menos frecuente en la provincia de Buenos Aires que en la Ciudad de Buenos Aires (0,46% frente a 5%). En el caso del citado estudio, hubo un hospitalizado por un evento grave que resultó ser un diagnóstico de abdomen agudo y fue resuelto con cirugía (14). Ninguno de los ESAVI graves notificados falleció y esto se corrobora con un estudio de fase 3 donde no hubo fallecidos por efectos adversos relacionados con la vacuna (15).

Estos resultados son similares y las diferencias observadas pueden deberse al propio sistema de notificación, dado que se trata de jurisdicciones limítrofes, y la campaña fue realizada en el mismo momento, con las mismas vacunas y las mismas normas. El estudio de la provincia de Buenos Aires incluye un período mayor de tiempo.

En el estudio de fase 3, realizado en Rusia, se reportaron los siguientes eventos adversos sistémicos y locales: dolor en el lugar de la inyección (58%), fiebre (50%), dolor de cabeza (42%), astenia (28%) y dolor muscular (24%), similares a nuestros resultados. En ese estudio se informaron cuatro muertes durante su realización y una en el grupo con placebo, pero ninguna relacionada con la vacuna (15), coincidentemente con lo que muestran nuestros datos. La tasa de eventos graves relacionados con el producto cada millón de dosis aplicada fue la menor de las tres vacunas administradas en la provincia de Buenos Aires.

En un estudio realizado en la India y publicado de manera electrónica, se informa que la vacuna Sputnik V de Gamaleya demostró gran eficacia y seguridad (16).

Seguridad de la vacuna Sinopharm en la provincia de Buenos Aires.

En el ensayo clínico de fase 1 realizado en Henan, China, recibieron la vacuna 144 participantes y el 29% tuvo por lo menos una reacción adversa hasta siete días posteriores a recibirla. La reacción local más común fue el dolor en el sitio de la inyección (24% de los vacunados). La reacción adversa sistémica hallada fue fiebre en el 4% de los vacunados. No se informaron efectos adversos graves en los vacunados después de 28 días de seguimiento (17). Se ha publicado que las vacunas con virus inactivados (como en este caso) son las que menor cantidad de síntomas locales y sistémicos presentan (18). En un estudio publicado, donde analizan la seguridad de las plataformas de vacunas contra la covid-19 se plantea que estas tienen entre el 5% y el 23% de síntomas sis-

témicos, y entre el 4% y 18% de síntomas locales (18). En la fase 2 del ensayo clínico, el 23% de los vacunados refirieron por lo menos una reacción adversa antes de los siete días de vacunados. La más común de las reacciones locales fue el dolor en el sitio de la inyección (16%). En las sistémicas, fue la fiebre en el 2% de los vacunados. Todos los efectos adversos fueron leves o moderados (17).

En nuestro estudio, esta es la vacuna que posee menor cantidad de notificaciones de ESAVI tanto leves como graves. Los síntomas sistémicos ocurrieron en el 32% de los ESAVI no graves notificados mientras que los locales ocurrieron en el 16%. El dolor local fue notificado en el 24% de los ESAVI y la fiebre en el 35%. Se observa, entre los ESAVI notificados, que la proporción de síntomas sistémicos y locales es mayor que en los ensayos clínicos de fase 1 y 2. También coinciden en primeros lugares el dolor como síntoma local, y la fiebre como síntoma sistémico. Existe evidencia de que la vacuna Sinopharm no tuvo eventos de anafilaxia reportados durante la fase 3 en la que participaron 48 mil personas (19), al igual que lo que muestran nuestros datos.

Hay que considerar que nuestro estudio fue realizado en fase 4, que es en población y los ESAVI fueron sujetos a vigilancia pasiva, mientras que los encontrados en fase 1 y 2 se monitorean con vigilancia activa. Llama la atención que en nuestros datos sea mayor la proporción de síntomas locales y sistémicos que en los estudios de fase 1 y 2, dado que nuestros datos provienen de un sistema de vigilancia pasiva. No obstante, la composición de los ESAVI en cuanto a síntomas y gravedad fue similar.

Seguridad de la vacuna Covishield de AstraZeneca en la provincia de Buenos Aires.

En ensayos clínicos realizados en India con 12 mil participantes, no hubo eventos de anafilaxia reportados con la vacuna Covishield/AstraZeneca (19).

En ensayos clínicos realizados en Brasil, Sudáfrica y Gran Bretaña, después de 21 días de la primera dosis hubo diez casos de hospitalización; dos de ellos grave y uno de ellos fallecido (20).

En los ensayos clínicos de fase 1 y 2 realizados en Gran Bretaña, se evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna de AstraZeneca y se reportaron fatiga y dolor de cabeza (ambos 70%), como reacciones sistémicas más comunes en personas que no consumieron paracetamol después de la vacuna. Estos fueron seguidos de fiebre (51%), escalofríos (56%), dolor muscular (60%) y malestar (61%) (21). En nuestro trabajo se observan prácticamente los mismos síntomas: el dolor en primer lugar entre los síntomas locales (50,9%), y entre los sistémicos fiebre (46%), cefaleas (38,5%) y mialgias y artralgias (22,5%). La única diferencia es que en la notificación de ESAVI de la provincia no se comunicó fatiga y escalofríos, que fueron

informados en el ensayo clínico, y que la fiebre y las cefaleas fueron en menor porcentaje que lo publicado en ese estudio, si bien se aclara que los ensayos clínicos hacen monitoreo de todos los participantes y en este trabajo se presentaron resultados de quienes habían notificado ESAVI.

Fueron observados ESAVI graves, en un número menor de notificaciones. La vacuna Covishield/AstraZeneca fue la que mayor cantidad de ESAVI graves cada 100 mil dosis aplicadas ha notificado en la provincia de Buenos Aires. En un estudio realizado en Nepal sobre esta misma vacuna en personal de salud, los ESAVI se categorizaron como mayormente leves. Entre ellos, el dolor en el sitio de la inyección fue el síntoma local con mayor porcentaje (55%); le siguieron la fiebre (37%), mialgias (30%), fatiga (27%) y dolor de cabeza (26,3%). Entre los graves fueron confirmados dos casos, uno de ellos con anafilaxia y ninguno fallecido (22).

El estudio de Nepal fue realizado en población, a diferencia del ensayo de fase 1 y 2 realizado en Gran Bretaña. En él, los síntomas como dolor local, fiebre, mialgias y dolor de cabeza coinciden con nuestro trabajo, sólo que el dolor local es algo mayor en porcentaje y los demás síntomas aparecen en menor porcentaje.

Este estudio posee algunas limitaciones: la primera es que existen pocos trabajos de efectividad de estas vacunas en fase 4. Por lo tanto, se ha comparado con los ensayos clínicos. Esto tiene la ventaja de comparar con un parámetro, pero los individuos de esos ensayos son sometidos a una vigilancia activa de ESAVI, por lo que son condiciones diferentes a las de fase 4. Por otro lado, al inicio de la campaña de vacunación, existía temor por la vacuna y esto pudo haber impactado en la notificación de los ESAVI. La primera vacuna aplicada en Argentina fue la Sputnik y casi dos meses después llegó la Sinopharm. También se aclara como limitación que la vigilancia pasiva de ESAVI depende de la notificación espontánea por parte de los equipos de salud territoriales, y esto tiene consecuencias en el funcionamiento del sistema de notificación y registro. Adicionalmente, para la investigación de ESAVI graves se requiere la obtención de información exhaustiva que, en la mayor parte de los casos, no se llega a obtener dadas las complejidades del sistema de salud y sus diversos componentes. Los parámetros de la vigilancia de seguridad en vacunas en la cual se encuentra incluido el monitoreo de ESAVI son dispuestos por la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación Argentina mediante la elaboración de lineamientos y manuales operativos que permitan unificar la información en todo el país. Sin embargo, la política federal que atraviesa la organización del Estado en la Argentina permite a las jurisdicciones tomar decisiones respecto de sus propios procesos. Lo anterior puede presentar diferencias respecto de parámetros internacionales que permitan

comparar los datos del presente estudio con publicaciones generadas en otras jurisdicciones.

Conclusiones

Fue observado un perfil similar en cuanto a síntomas y gravedad en los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación en los casos notificados en la provincia de Buenos Aires comparado con ensayos clínicos y escasos estudios de efectividad realizados en Argentina y otros países.

Se estima que las diferencias entre porcentajes pueden deberse a la notificación y la composición de los grupos etarios que participaron.

Dado que los ensayos clínicos contienen una estrategia de vigilancia activa y los notificados por ESAVI de la provincia son de vigilancia pasiva, esto también puede ser un factor de confusión a la hora de comparar los datos.

Otro elemento por tener en cuenta es que, en el estudio de la provincia, que analiza datos desde el inicio de la campaña, cuestiones como el posible temor a una vacuna nueva, cuestionada por algunos actores y medios, pudo haber provocado mayor notificación de ESAVI que si se tratase de una vacuna de uso común.

Se observa, así como en otros estudios, un perfil de baja cantidad de eventos graves y una buena seguridad de las tres vacunas analizadas, en función de los ESAVI notificados. **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. *Semergen* [Internet] 2020;46:65-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>
2. Oliveira AC de, Lucas TC, Iquiapaza RA. O que a pandemia da COVID-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução. *Texto Context - Enferm.* 2020;29:1-15
3. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la COVID-19. 2021
4. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la implementación del Sistema Regional de Vigilancia de ESAVI y AESI en el contexto de la COVID-19. 2021
5. República Argentina. Resolución 2784/2020. 2020;p. 2
6. República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 627/2021. Ministerio de Salud. Vacuna COVISHIELD. 2021
7. República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 688/2021. VACUNA SARS COV-2 (CELULAS VERO) - AUTORIZASE. 2021
8. República Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Disposición ANMAT - MS 2020 - 9271. 2020;p. 2
9. Kochhar S, Salmon DA. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(40):6194-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.013>
10. República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación: Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 2020
11. República Argentina. Provincia de Buenos Aires [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/buenosaires>
12. República Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. Protocolo de vigilancia activa de seguridad en vacunas contra la COVID-19 a través de unidades centinela para la búsqueda de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) y Eventos Adversos de Especial Interés (AESI). 2021
13. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Vacunación segura: Vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación. Argentina 2012. [Internet]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/manual-vacunacion-segura-esavi.pdf>
14. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, et al. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires, Argentina. *Med* 2021;1-7
15. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10275):671-81. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
16. Shrestha Y, Venkataraman R, Moktan J, Chitti R, Yadav S. Covid-19 Vaccine Authorized in India - A Mini Review. [Publicación electrónica.]
17. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CoV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):39-51. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
18. He Q, Mao Q, Zhang J, et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations. *Front Immunol* 2021;12:1-13
19. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* [Internet] 2021;14(2):100517. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517>
20. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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. *Lancet* 2021;397(10269):99-111
21. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, 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. *Lancet* 2020;396(10249):467-78
22. Shrestha S, Devbhandari RP, Shrestha A. Adverse events following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 (COVISHIELD) vaccine in the first phase of vaccine roll out in Nepal. *J Patan Acad Heal Sci* 2021;8(1):e1-e9