



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

TÍTULO

**EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNA CONTRA
COVID-19 DE MRNA BNT162B2 EN TRABAJADORES DE SALUD
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ EFRAÍN BERMÚDEZ MÁRQUEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

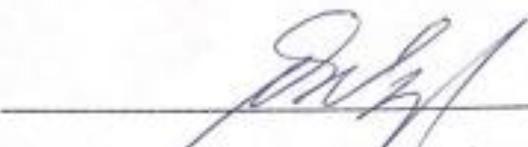
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE MRNA
BNT162B2 EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

R-2021-3601-018



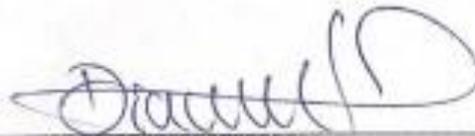

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA, JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



DRA. DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

ASESORA DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA


DR. EDUARDO ANTONIO FERAT OSORIO

CO ASESOR DE TESIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Martes, 09 de febrero de 2021**

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Eventos adversos asociados a la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2 en trabajadores de salud del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-018

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por creer ciegamente en mí, apoyarme en todo momento, mostrarme su amor y enseñarme siempre que los sueños se cumplen con trabajo arduo y dedicación.

A mis hermanos, Fabian y Alejandro, por formar los mejores momentos de mi vida y mostrarme siempre su cariño absoluto.

A mis maestros por su tiempo, paciencia y esfuerzo para contribuir en mi enseñanza.

Por último, un agradecimiento especial a la Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez, por ser mi guía en la realización de este trabajo, transmitirme sus enseñanzas y demostrarme siempre su apoyo y cariño incondicionales

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	Bermúdez
APELLIDO MATERNO	Márquez
NOMBRE (S)	José Efraín
TELÉFONO	2224919259
UNIVERSIDAD	Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD O ESCUELA	Facultad de Medicina
CARRERA/ESPECIALIDAD	Alergia e Inmunología Clínica
No. DE CUENTA	516226480
CORREO ELECTRÓNICO	joseefrain.bermudez@gmail.com
2. DATOS DEL TUTOR	
TUTOR PRINCIPAL	<p>Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez Adscripción: Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores, CP 06720, Cuauhtémoc, Ciudad de México. Teléfono: 56276900 Ext. 21546 Correo electrónico: dianaaherrera@outlook.com.</p>
CO-AUTOR	<p>Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio Adscripción: Jefatura de Investigación Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores, 06720 Cuauhtémoc, Ciudad de México. Teléfono: 56276900 Ext.21998 Correo electrónico: eduardoferat@me.com</p>
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO	EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE MRNA BNT162B2 EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.
No. DE PÁGINAS	38 P
AÑO	2022
NÚMERO DE REGISTRO	R-2021-3601-018

Índice

RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO	9
Epidemiología.....	9
Generalidades y virología del SARS-CoV-2	9
Inmunopatología.....	11
Cuadro clínico.....	12
Tratamiento y prevención	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	19
Objetivo General.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
Diseño de estudio	20
Lugar y sitio de estudio.....	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	20
Criterios de eliminación	20
Definición de variables.....	20
Tamaño de la muestra.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	24
Recursos Humanos	24
Recursos físicos (lugar y condiciones)	25
Recursos materiales y económicos:	25
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS.....	29
ANEXOS	33
Hoja de Captura de datos.....	33
Consentimiento informado.....	35

RESUMEN

Introducción: Desde diciembre de 2019, se conoce la presencia del nuevo Coronavirus, llamado en marzo de 2020 la OMS como COVID19, y declarándose pandemia en el mismo mes, con graves repercusiones en los ámbitos sanitario, sociales y económicos, fomentando el desarrollo de una vacuna en menos de un año después de la pandemia. Se aprueba por este motivo, la vacuna de ARN mensajero BNT162b2 desarrollada por Pfizer.

Metodología: Estudio observacional, longitudinal, descriptivo. Se describen los efectos adversos presentados tras la aplicación de primera y segunda dosis de la vacuna en 2731 individuos mayores de 18 años, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; los cuales se clasificaron como tempranos (inicio en menos de una hora) y tardíos (igual o más de una hora), mediante encuesta realizada con de respuestas cerradas.

Resultados:

En la primera dosis, los eventos adversos tempranos (17%) y tardíos (31.7%), fueron principalmente locales; los cuales fueron sistémicos, principalmente tardíos. En la segunda dosis se presentaron eventos adversos en 84.9% de los individuos, principalmente locales. Hasta un tercio de los participantes refirió algún tipo de alergia. Solo se observó urticaria en 7 pacientes. No se reportó anafilaxia o defunción atribuibles a la vacunación.

Discusión: las reacciones locales fueron las más frecuentes (eritema y edema en sitio de aplicación), se observó un aumento de la frecuencia de reacciones locales con respecto a la primera dosis. Sobre la frecuencia de reacciones sistémicas, fiebre, fatiga, cefalea, mialgia y artralgia, las cuales se presentaron principalmente, en la segunda dosis.

Conclusión: los efectos adversos presentados en esta población fueron similares a reportados por la literatura disponible, con predominio de los locales, por lo que la aplicación de esta vacuna se considera segura, sin embargo, se recomienda mantener periodo de observación de 15 a 30 minutos posterior a la aplicación.

MARCO TEÓRICO

El 31 de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei en la República Popular China, se reportaron casos de neumonía ocasionados por un nuevo coronavirus (CoVs), que podía desencadenar desde un resfriado común un síndrome respiratorio agudo grave, traducido del Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)(1). Este nuevo CoVs es nombrado posteriormente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como SARS-CoV-2 (1) (2).

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 fue nombrada por la OMS el pasado 11 de febrero como COVID19 (Coronavirus disease 19) y declarada como pandemia un mes después (1) (2).

Epidemiología

Hasta el 16 de agosto de 2021, a nivel mundial se han reportado 207.173.086 casos confirmados de COVID-19 y 4.361.996 muertes (3).

En México los casos confirmados son 3.091.971 y 248.167 muertes por COVID-19 (3).

La mortalidad estimada es de 2.6% de todos los infectados, sin embargo, esta estadística solo toma en cuenta los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2; una parte de los infectados asintomáticos nunca serán detectados, por lo que se calcula una tasa de mortalidad aún menor del 0.5 a 1% de todos los infectado (4).

Generalidades y virología del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, que son virus de ARN (Ácido Ribonucleico) de cadena positiva envueltos por una nucleocápside (5).

La familia *Coronaviridae* está dividida en cuatro géneros: α -, β -, γ - y δ -CoV, de los cuales, solo los α - y β -CoV causan enfermedad en humanos, denominándose coronavirus humanos (HCoV). En esta clasificación, el SARS-CoV-2 forma parte de los β -CoV (5)

Algunos de estos CoVs pueden infectar animales y humanos (zoonosis), como civetas o dromedarios (1). El SARS-CoV-2, pertenece a un grupo de CoVs aislados en poblaciones de murciélagos de herradura y pangolines (6), como resultado, se sospecha de estas especies como las fuentes de la zoonosis desde donde el SARS-CoV-2 pasó hacia los humanos, sin embargo, también es probable que la zoonosis provenga de especies con mayor contacto con humanos (1).

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales, S, M, N, y E, cuyas características destacables son las siguientes:

- Proteína S: se proyecta a través de la envoltura viral y forma los picos característicos en la "corona" del coronavirus (7).
Media la unión del receptor y la fusión con la membrana de la célula huésped. Los principales epítomos a los que se unen los anticuerpos neutralizantes y los linfocitos CD8⁺, se encuentran en esta proteína S (7).
- Proteína de membrana (M): tiene un dominio N-terminal corto que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y se extiende hasta dejar un dominio C terminal. La proteína M juega un papel importante en el ensamblaje viral (7).
- Proteína de la nucleocápside (N) se asocia con el genoma del ARN para formar la nucleocápside. Puede estar involucrado en la regulación de la síntesis de ARN viral. Se han identificado linfocitos T citotóxicos que reconocen porciones de la proteína N (7).
- Proteína de envoltura pequeña (E): función desconocida (7).

El receptor del huésped para la entrada del SARS-CoV-2, es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (7).

Para la fusión con la célula diana, el SARS-CoV-2 se une al receptor de ACE2 a través de su proteína s (spike) de superficie. La proteasa celular TMPRSS2 también parece importante para la entrada de células SARS-CoV-2 (7)

Inmunopatología

La respuesta ante la infección por coronavirus depende tanto de la disponibilidad de receptores ACE2 como de respuesta de la inmunidad innata puesta en marcha por el huésped (9).

La producción de interferón (IFN) tipo I optimiza la liberación de proteínas antivirales, promueve la fagocitosis por macrófagos y la protección de células no infectadas. Las proteínas accesorias de los coronavirus pueden interferir la señalización vía PAMP (prominent pathogen-associated molecular pattern) de los receptores de tipo Toll (Toll-like receptors o TLR) durante la replicación para evitar así la activación inicial de la respuesta inmune (10,11).

La producción inadecuada de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) y proteína quimio atrayente de monocitos 1 (MCP-1), provoca el reclutamiento de linfocitos y leucocitos en el lugar de infección (10,11).

Los linfocitos CD4⁺ son más susceptibles a la infección y que su supresión condiciona una peor evolución - neumonitis intersticial con un menor aclaramiento del virus. Por otra parte el SARS-CoV-2 parece compartir como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) el cual se expresa principalmente en las células alveolares tipo 2 del pulmón. Los receptores ACE2 también se encuentran en monocitos, macrófagos y células endoteliales, se describe también neurotropismo (12).

Durante las neumonías ocasionadas por SARS-CoV-2, se ha reconocido que el daño pulmonar significativo es por la actividad inflamatoria no controlada y desregulada inducida por la infección viral (12).

En modelos animales infectados por SARS-CoV existe una disregulación de la respuesta de IFN de tipo I, que conduce a un estado “hiperinflamatorio” caracterizado por infiltración de neutrófilos y monocitos-macrófagos en el

parénquima pulmonar; se sabe que SARS-Cov puede inhibir la producción de IFN de tipo I (12).

Luego de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos séricos detectables contra la proteína s de superficie viral y actividad neutralizante contra el virus desde los 9 hasta los 14 días (12). La magnitud de la generación de anticuerpos puede estar asociada con la gravedad de la infección (10) (11).

Cuadro clínico

El periodo de incubación se ha estimado en aproximadamente 5 días (con un intervalo de confianza del 95% de 4 a 7 días), aunque algunos estudios estiman entre 2 a 14 días según reportes oficiales de la CDC (*Center for Disease Control*)(13)

La vía de transmisión más importante es persona a persona, a través de gotitas respiratorias liberadas al toser, estornudar o hablar. El riesgo de contagio es directamente proporcional al tiempo y cercanía con el infectado (<2metros)(9)

No hay síntomas o signos específicos que puedan distinguir de manera confiable el COVID-19, aún así, se enuncian a continuación los más frecuentes(13):

- Tos 50%(14).
- Fiebre (subjetiva o >38 °C) 43%.
- Mialgias 36%
- Cefalea 34%
- Disnea 29%
- Odinofagia 20%
- Diarrea 19%
- Náuseas / vómitos 12%
- Anosmia o ageusia 10%
- Dolor abdominal <10%
- Rinorrea <10%

En México, los grupos de riesgo en pacientes sospechosos o confirmados fueron establecidos con base en el comportamiento de epidemias previas (influenza, MERS-CoV y SAR-CoV); los adultos mayores con padecimientos crónicos (diabetes, hipertensión arterial, nefropatía, obesidad, enfermedad pulmonar

obstruktiva crónica, cáncer e inmunodeficiencias primarias o secundarias), suelen presentar una enfermedad más grave y con peor desenlace(15).

Tratamiento y prevención

Hasta este momento no existe un tratamiento, sin embargo, debido a que la COVID-19 leve corresponde al 80%, su manejo va encaminado hacia el alivio de los síntomas (15).

Las formas moderadas o graves de COVID-19, constituyen el 15% de los casos y posiblemente requieran hospitalización; el desafío corresponde al 5% que presentarán COVID-19 crítico, con una mortalidad cuando requieren ventilación mecánica invasiva del 60%(4), con generación de altos costos al Sector Salud y pérdidas humanas(15).

Por lo tanto, el pilar más importante es la prevención de los contagios, sin embargo, a pesar del establecimiento de medidas que intentan ralentizar la propagación, como el distanciamiento social, uso de cubrebocas, lavado de manos, entre otros, estos no han tenido la aceptación en países como el nuestro, dejando a la vacunación como la medida más prometedora para frenar la progresión de la pandemia(15).

De acuerdo a la OMS, se entiende por vacuna cualquier suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de sus productos o derivados, con el objetivo de proporcionar inmunidad activa contra un patógeno(16), una de ellas, las de ácido desoxirribonucleico (DNA) y las de ácido ribonucleico mensajero (mRNA), que utilizan el DNA o mRNA de plásmido que codifica proteínas antigénicas, el cual se inyecta directamente en el músculo del receptor. Las células musculares captan el DNA o el mRNA y expresan el antígeno proteico codificado, lo que precipita una reacción de inmunidad humoral celular(12). Ejemplo: vacuna contra COVID-19 de mRNA.

Aunque las vacunas son seguras, no están exentas de eventos adversos, que según la CDC, éstos se definen como cualquier signo desfavorable posterior a la aplicación de una vacuna, que pueden ser ocasionados por la propia vacuna o son el resultado de errores en su administración(21); sin embargo, en la mayoría de los casos, estos eventos no están relación con ellas(22).

Se clasifican por etiología del siguiente modo (23) (21) (24):

1. *Reacción relacionada al producto de la vacuna o sus componentes*
2. *Reacción relacionada a defecto en la calidad de la vacuna.*
3. *Reacción relacionada al error en la inmunización*
4. *Reacción a inmunización relacionada con ansiedad*
5. *Evento coincidente no asociado a la vacunación*

Los eventos adversos a las vacunas en su mayoría son leves, y se presentan durante los primeros dos días posterior a su administración y son autolimitados, estos incluyen síntomas locales (dolor, eritema, induración, nódulo, absceso o celulitis), o sistémicos (adenopatía o linfadenopatía, fiebre, malestar general, cefalea o diarrea). Menos comunes son la anafilaxia, artritis, parotiditis, orquitis, síncope, episodio de hipotonía y trombocitopenia (21) (24) (25).

Vacunas contra SARS-CoV-2

De acuerdo con la OMS, hasta el 16 de agosto de 2021, se registraron 295 vacunas en desarrollo clínico, de las cuales, 111 se encuentran en ensayo preclínico y 35 en ensayo clínico; de estas últimas, sólo 27 están en fase III, y cinco en fase IV, de las vacunas diseñadas a partir de mRNA, destacan: la vacuna Moderna- NIAID[®] (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) y la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech[®] (15) (29).

Vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2.

La vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech[®], está aprobada para ≥ 16 años de edad (30).

Sus componentes son (31):

mRNANucleosido-modificado de mRNA codificador de proteína s de SARS-CoV-2

Lípidos 2[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina

Colesterol (4-hidroxibutil)azanedil)bis(hexano-6,1-dil)bis(2-hexildecanoato)

Sales, carbohidratos y buffers Cloruro de potasio

Fosfato de potasio monobásico

Cloruro de sodio

Fosfato de sodio dibásico hidrato

Sucrosa

Para su aplicación se requiere dos dosis de 30 µg (0.3 ml), con un intervalo de 21 días; aunque no se recomienda recibir la segunda dosis antes de este periodo, 4 días antes de lo programado, se considera válido (32,33)

Se puede administrar la segunda dosis hasta 42 días después de la primera, sin necesidad de reiniciar el esquema de vacunación, los datos de la efectividad de la vacuna luego de este periodo de tiempo son limitados(30).

En caso de infección activa por SARS-CoV-2, cualquier dosis debe diferirse hasta que el paciente se encuentre asintomático. No existe un consenso de un periodo mínimo para aplicar la vacuna luego de una infección por SARS-CoV-2, pero ya que el riesgo de reinfección existe, a mayor tiempo sin vacunación, mayor la posibilidad de reinfección(30).

En caso de exposición a un paciente infectado, es conveniente esperar el periodo de cuarentena según las recomendaciones de la CDC o la mejoría de los síntomas más uno de los siguientes(30):

- 1) Al menos 10 días en caso de no realizarse prueba diagnóstica
- 2) Siete días en caso de recibir prueba diagnóstica negativa (la prueba debe

realizarse en el día 5 de exposición o después) (30).

Lo anterior, con el fin de verificar la ausencia de infección y evitar la vacunación en el periodo de incubación (30), ya que su aplicación con el objetivo de profilaxis, no está indicada y las pruebas para descartar la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos, no están indicadas.

Vacunación con condiciones médicas asociadas

A pesar de la falta de información en pacientes con inmunocomprometidos (como Virus por Inmunodeficiencia humana), autoinmunidad o antecedente de Síndrome de Guillain-Barré o parálisis de Bell y debido a su potencial beneficio, no existe contraindicación para su aplicación en estos pacientes(30).

En el caso del embarazo, lactancia y en niños, no se ha establecido la seguridad, sin embargo, el embarazo no es una contraindicación para recibir la vacuna(30).

La decisión de vacunar a mayores de 16 años embarazadas o en lactancia, debe individualizarse, teniendo en cuenta las preferencias de la persona, el riesgo de COVID-19 y los efectos fetales desconocidos de las vacunas (30).

Contraindicaciones y precauciones

- Anafilaxia a la vacuna BNT162b2 o sus componentes (30,34).
- Reacción alérgica inmediata de cualquier severidad a una dosis previa de vacuna BNT162b2 o sus componentes (35).
- Reacción alérgica inmediata de cualquier severidad a polisorbato (por potencial reactividad cruzada por polietilenglicol)*(30).

Efectividad y eventos adversos asociados a la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2

En el ensayo clínico fase 2/3 (17) diseñado por Pfizer® y patrocinado por BioNTech®, aleatorizado doble ciego, placebo controlado, llevado a cabo entre el 27/07/2020 y el 14/11/2020; participaron 43,448 voluntarios de 5 países, mayores de 16 años, a los que se les administró dos dosis de 30µg (0.3 ml) cada una con un intervalo de 21 días de la vacuna BNT162b2 de mRNA modificado codificador

del SARS-CoV-2, demostrándose una eficacia del 95% en la prevención de la COVID-19, la mayoría de las reacciones reportadas fueron leves(36).

Polack et al., analizó a los pacientes sin evidencia de infección por SARS CoV 2 en los 7 días siguientes a la aplicación de la segunda dosis de vacuna Pfizer contra SARS-Cov-2. Seguimiento total de 2 meses.

Los eventos adversos iniciaron entre el día 1 y 3 posterior a la aplicación, con una duración de 1 a 3 días. Las principales reacciones adversas fueron locales y no fueron peores con respecto a la segunda dosis(36).

Los eventos adversos más frecuentes fueron: Dolor en sitio de aplicación (84.7%), fatiga (62.8%), cefalea (55.1%), mialgia (38.3%), escalofrío (31.9%), artralgia (23.6%) y fiebre (14.2%), linfadenopatía (0.3%). La frecuencia de reacciones alérgicas fue de 0.63%(36).

Reacciones sistémicas(36):

- En población de 16-55 años:
Primera dosis: frecuencia del 59%
Segunda dosis: frecuencia del 52%.
- En población de más de 55 años:
Primera dosis: frecuencia del 51%.
Segunda dosis: frecuencia del 39%.

Anafilaxia secundaria a vacuna mRNA BNT162b2

Las reacciones anafilácticas a las vacunas de todo tipo son en general, raras, con una una tasa de aproximadamente un 0.3 a 2.1 por cada 1,000,000 de aplicaciones(37).. Siendo la vacuna más frecuentemente reportada, la de influenza(37).

En este sentido, la vacuna contra COVID-19 BNT162b2 tiene una frecuencia de anafilaxia mucho mayor, con 11.1 por cada millón de dosis administradas(33).

La media de edad de los pacientes que presentaron anafilaxia con la vacuna BNT162b2 fue de 40 años (27–60 años de edad), mujeres en el 90% (23).

El tiempo de inicio de los síntomas desde la aplicación de la vacuna fue de 13 minutos.

En un estudio de Shimabukuro y colaboradores(33), los síntomas más frecuentes durante la anafilaxia por la vacuna BNT162b2 fueron urticaria, angioedema, rash y edema laríngeo. Como en la población general con riesgo de anafilaxia, hubo una mayor presencia de antecedente de alergia o reacciones alérgicas (documentada en 81% de los pacientes que desarrollaron anafilaxia)(33).

El tratamiento será el mismo que el de cualquier otra etiología de anafilaxia(38),(39), con uso de adrenalina como medicamento de primera elección(40,41).

Puesto que la posibilidad de anafilaxia existe, y por la escasa información sobre los efectos adversos de esta vacuna, se recomienda la administración en lugares preparados para el tratamiento de una reacción anafiláctica, misma recomendación que para la posibilidad de anafilaxia con otro tipo de vacunas(38), (39).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En marzo de 2020 la OMS nombró a la COVID19 como pandemia, hasta el 16 de febrero de 2022, más de 414 millones de personal alrededor del mundo se han infectado por el virus y al menos cinco millones de ellos han fallecido por esta causa. Nuestro país ocupa el lugar 1 a nivel mundial en mortalidad por COVID-19 por cada 100 casos confirmados, con más de 248 mil muertes desde el primer caso reportado, en febrero 2020.

Si bien, el 80% de los pacientes cursarán con una enfermedad leve, el 15% serán moderados y requerirán posiblemente hospitalización, el 5% restante ameritará tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos, las cuales resultan insuficientes ante el crecimiento exponencial del número de contagios.

Este 20% de casos moderados-graves, generan altos costos al sector salud, por incapacidades, muertes y secuelas post-COVID en aquellos que superaron la enfermedad.

Además del impacto económico que conlleva el confinamiento y cierre de sectores esenciales para el país, en un intento por controlar la propagación.

Debido a su carácter altamente contagioso y dependiente de la transmisión de persona a persona, deben buscarse medidas preventivas que contengan la propagación del SARS-Cov-2, ante la falla de las aceptadas mundialmente como distanciamiento social, lavado de manos y uso de cubrebocas.

El desarrollo de una vacuna segura y eficaz en un tiempo récord genera la necesidad de evaluar efectos a corto y largo plazo que apoyen su aceptación en la población general.

JUSTIFICACIÓN

La pandemia por la COVID-19 ha generado un impacto social, económico y político a nivel mundial. La instauración de medidas preventivas y el confinamiento parecen no haber sido exitosos, tras un año de pandemia.

La generación de una vacuna permitirá la restauración paulatina de las actividades esenciales del país. Actualmente contamos con varias opciones de vacunas autorizadas por emergencia sanitaria que han creado escepticismo y desconfianza entre la población.

Conocer los efectos adversos más frecuentes, el tiempo de presentación y los grupos de riesgo en México, nos permitirá crear recomendaciones de aplicación y seguimiento, dirigidas a nuestra población, que garanticen la seguridad y confianza para alcanzar la inmunidad necesaria que permita una mínima transmisión del SARS-Cov2 y el anhelado regreso a nuestra “normalidad”.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Describir los efectos adversos presentados tras la aplicación de la vacuna **contra COVID-19 de mRNA BNT162b2**

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional, longitudinal, descriptivo.

Lugar y sitio de estudio

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de inclusión

1. Trabajadores de la salud pertenecientes al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI
2. Mayores de 18 años (femenino/masculino)
3. De forma voluntaria hayan aceptado aplicarse la vacuna mRNA BNT162b2
4. Pacientes que deseen participar en el proyecto de investigación y hayan firmado carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no aceptaron la aplicación de la vacuna mRNA BNT162b2

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no respondieron las llamadas de seguimiento descritas en el proyecto.

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable		Unidad de análisis
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Edad cumplida en años, desde el nacimiento hasta su valoración	Cuantitativa	Independiente	Años en números enteros
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen hombres y mujeres	Femenino: genero gramatical propio de la mujer Masculino: genero gramatical propio del hombre	Cualitativa	Independiente	1. Femenino 2. Masculino
Enfermedades crónicas	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta.	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta, independiente de la enfermedad estudiada y referidas por el paciente	Cualitativa	Independiente	1. Hipertensión arterial 2. Diabetes Mellitus 3. Enfermedades

					autoinmunes
					4. Otras
Enfermedades alérgicas	Enfermedades de larga duración de etiología alérgica.	Enfermedades de larga evolución diagnosticadas por un médico alergólogo	Cualitativa politómica	Independiente	1. Rinitis Alérgica 2. Asma 3. Alergia a fármacos 4. Alergia a alimentos 5. Alergia látex 6. Dermatitis atópica
Efectos adversos	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.		Cualitativa politómica	Dependiente	1. Enrojecimiento 2. Angioedema 3. Urticaria 4. Febrícula 5. Fiebre 6. Cefalea 7. Resfriado 8. Vómito 9. Diarrea 10. Mialgia 11. Artralgia 12. Anafilaxia 13. Otros

Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los trabajadores que deseen participar en el proyecto de investigación y que previamente hayan recibido la vacuna **mRNA BNT162b2**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para describir a la población participante, se evaluó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para identificar la normalidad o libre distribución de dichas variables. Las variables con libre distribución fueron presentadas con medianas (medidas de tendencia central) y percentiles o rango (medida de dispersión). Las variables con distribución normal se interpretaron con media y desviación estándar. Las variables cualitativas dicotómicas fueron representadas con frecuencias.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 23.

DESCRIPCION DE LA METODOLOGIA

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y descriptivo que evaluó la frecuencia y tipo de eventos adversos a la vacuna mRNA BNT162b2 en trabajadores de salud, del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional SXXI.

1. Se invitó a participar a todos los trabajadores que de forma voluntaria hayan aceptado la aplicación de la vacuna mRNA BNT162b2, pertenecientes al Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI.
2. Aquellos que aceptaron participar en este proyecto, se les entregó un cuestionario para rellenar, durante los 30 minutos de observación en un área exclusiva para su aplicación en el que se encontraron médicos alergólogos y enfermería en respuesta a una posible anafilaxia (carro rojo, adrenalina, monitor de signos vitales), dicho cuestionario incluye datos generales, antecedentes personales patológicos de importancia y síntomas inmediatos asociados a la administración de la vacuna.
3. En caso de no presentar eventualidades, el trabajador fue egresado y se le indicó que se le realizarían llamadas de seguimiento a las 72 hrs, 7 días y 30 días posteriores a la aplicación de la vacuna, vía telefónica.

4. Las entrevistas incluyeron solamente preguntas relacionadas a efectos adversos relacionados a la vacuna, tiempo de presentación y tratamiento. Esto no llevó más de 5-7 minutos.
5. Se realizó una base de datos SPSS incluyendo los datos demográficos, antecedentes patológicos y efectos adversos referidos por los trabajadores.
 1. Los datos recabados fueron analizados de acuerdo a la metodología planeada en el protocolo.
 2. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS23 y Excel 2017.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este trabajo acorde a los lineamientos vigentes en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de nuestro país descrito en el artículo 17, donde de acuerdo a los proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud, se considera como una investigación sin riesgo, ya que el proyecto solo consiste en la aplicación de cuestionarios a aquellos trabajadores que, de forma voluntaria, aceptaron aplicarse la vacuna mRNA BNT162b2, tampoco atenta contra ninguno de los puntos implícitos en el código de Helsinki debido a que en la información que se recopila se identificará a través de número de folios.

Esta y toda la información recabada se usó solo por los investigadores, los cuales se rigen bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad de estos.

Se apega a los principios éticos fundamentales del Informe Belmont; el respeto, que incluye por lo menos dos convicciones éticas. La primera es que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y la segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas. **Beneficencia la**

cual se entiende en sentido más radical, como una obligación. Dos reglas generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: No causar ningún daño, y maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños **y justicia** concebida como el principio de afirmar que los iguales deben ser tratados con igualdad.

El valor de este estudio es dar a conocer los efectos adversos más frecuentes asociados a la aplicación de la **vacuna** mRNA BNT162b2, su tiempo de aparición y posibles factores de riesgo asociados a su presentación y que permitan crear estrategias para su administración aplicables a nuestra población mexicana para garantizar la seguridad de la población.

El proyecto tiene validez científica que asegurará la obtención de resultados con suficiente poder estadístico para que los resultados puedan ser aplicables.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos Humanos

Este trabajo no requiere de financiamiento externo.

- Dra Nora Hilda Segura Méndez

Jefa del Departamento de Alergia e Inmunología

Teléfono: 56276900Ext. 21538

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

- Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Especialista en Cirugía General

Doctor en Inmunología

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

- Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica.

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

- Dr. José Efraín Bermudez Marquez

Residente de 2° año de Alergia e Inmunología Clínica

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones, recolección de datos.

Recursos físicos (lugar y condiciones)

Hospital de Especialidades UMAE Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales y económicos:

Factibilidad:

Factible, ya que se cuenta con las dosis de vacuna para todos los trabajadores pertenecientes del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Se cuenta con el material necesario para la recolección de datos.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 3718 trabajadores de todas las categorías del Hospital de Especialidades, 987 se eliminan de protocolo por no responder a llamada de seguimiento, llenado incompleto de Hoja de Captura de datos o rechazar participar en protocolo; se completa seguimiento a 2731 participantes, de los cuales 48.1% del sexo masculino y 51.9% femenino, rango de edad de 20 a 73 años, quienes recibieron primera o segunda dosis de la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2 de Pfizer-BioNTech® en las instalaciones del mismo centro hospitalario. Las características de la población se describen en la Tabla 1.

Durante el periodo de observación de 30 minutos, posterior a la aplicación de la inmunización, se realizó una encuesta (ver en anexos: “Hoja de Captura de datos”), para recabar nombre, número telefónico y datos de importancia: alérgicos, de reacción adversa a otras vacunas; de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar, asma, cáncer, inmunodeficiencia u otras enfermedades; también se interrogó por el antecedente de infección previa por SARS-CoV-2, hospitalización por esta causa o ventilación mecánica (Ver Tabla 1).

Se da seguimiento de eventos adversos auto reportados a los 3, 7 y 30 días tras la aplicación de primera o segunda dosis de vacuna, se clasificaron los síntomas en tempranos (Inicio <1 hora con respecto a aplicación) y tardíos (Inicio ≥1 hora con respecto a aplicación).

Los eventos adversos tempranos en la primera dosis (n 466 [17%]) y segunda dosis (n 264 [9.6%]), fueron principalmente locales. La frecuencia de los síntomas locales en la primera dosis fue de 10.69% y en la segunda del 3.18%; el dolor local fue el evento predominante, en 235 individuos (8.6%) en primera dosis y 74 (2.7%) en segunda dosis; los otros síntomas locales fueron eritema y edema en sitio de aplicación. El auto reporte de eventos adversos tempranos sistémicos en primera y segunda dosis fue de 6.37% y 6.48%, respectivamente, los síntomas más referidos fueron fatiga y cefalea, reportados en menos del 2% de los participantes.

Los eventos adversos tardíos de la primera (n 866 [31.7%]) y segunda dosis (n 2059 [75.3%]), fueron principalmente sistémicos. La frecuencia de síntomas locales en la primera y segunda dosis fue de 18.6% y de 20.8%, respectivamente; el dolor en sitio de aplicación fue el síntoma más destacado, tanto en primera (n 181 [6.6%]) como en segunda dosis (527 [19.2%]). Por otro lado, los síntomas sistémicos tardíos en la primera dosis se reportaron en 13.1% (diarrea 3.3%, fatiga 3.07%, mialgia 2.4% y fiebre 1.4%) de las aplicaciones, en segunda dosis en 54.5% (cefalea 11.38%, fatiga 9.2%, mialgia 8.97% y fiebre 7.25%).

Otros eventos importancia en cualquier dosis, fueron urticaria, reportada hasta en 8 aplicaciones (0.29%), así como angioedema, referido como síntoma tardío en primera dosis en tres individuos, dichos síntomas mejoraron con el uso de antihistamínicos. No se corroboran eventos de anafilaxia durante periodo de observación.

La Tabla 3 compara los síntomas auto reportados en los tres seguimientos de eventos adversos mencionados. De los 105 (3.85%) eventos a las 72 hrs, 16.1% fueron adenopatías, 13.3% cefalea, 5.7% fatiga, 5.7% tos y 3.8% diarrea. A los 7 días se recaban 42 reportes, los principales síntomas fueron adenopatías (21.4%) y cefalea (14.2%), artralgia (7.14%) y fatiga (7.14%); destaca un evento de vasculitis en este periodo. Los eventos del día 30 fueron solo 8 (0.2%), con dos casos de

hematoma, dos de artralgia, dos de rinitis y uno de adenopatías. No se reportan muertes durante el periodo de seguimiento. Otros eventos adversos auto mencionados como respuesta abierta, como prurito faríngeo, no pudieron ser detallados por poca especificidad de dichas respuestas.

DISCUSIÓN

En este estudio observacional y descriptivo, se incluyó a 2,731 pacientes inmunizados con vacuna BNT162b2 contra SARS-CoV-2, inferior en número al ensayo clínico fase 2/ 3 en mayores de 16 años de Polack et al.(3) de 43,548 pacientes, 21,720 de los cuales recibieron la vacuna mencionada y el resto placebo; sin embargo, con el objetivo de medir los eventos adversos, la presente investigación se centra en la inclusión de la mayor cantidad de población, por lo que no se discrimina entre pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2, a diferencia del estudio de Pfizer mencionado.

Al igual que en estudio realizado por Polack et al.(3), las reacciones locales (dolor, eritema y edema en sitio de aplicación) las más frecuentes, sin embargo, a diferencia de este estudio, en el nuestro se observó un aumento de la frecuencia de reacciones locales con respecto a la primera dosis. Sobre la frecuencia de reacciones sistémicas, datos similares fueron encontrados en ambos estudios, a saber: fiebre, fatiga, cefalea, mialgia y artralgia, las cuales se presentaron principalmente, en la segunda dosis.

Sobre la frecuencia de reacciones sistémicas en el contexto de enfermedades específicas, no se detectó a algún grupo de pacientes susceptible de eventos adversos. La prevalencia de eventos adversos entre pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2, tampoco varió entre nuestro estudio y el realizado en 974 pacientes, 267 de los cuales tuvieron antecedente de infección por SARS-CoV-2(5).

Las adenopatías descritas en el 0.3% de pacientes vacunados en estudio de Pfizer (3), contrasta con la frecuencia de 0.62% detectada en nuestro estudio, el número

de sujetos que reportaba este signo, disminuyó en cada seguimiento, mencionarse tratamiento específico en algún caso, por lo que se presume una tendencia a la autolimitación.

Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones; a) Nuestra población es personal de la salud, en quien se presupone un mayor entendimiento del lenguaje médico y síntomas interrogados, sin embargo, la información auto reportada vía telefónica sigue siendo subjetiva; b) Seguimiento solo hasta 30 días, lo que limita la de detección de eventos adversos luego de este periodo. c) No se especifica en el presente estudio el momento exacto de aparición de las reacciones adversas, limitándose a dividirlo en inmediatas o tardías, estas últimas a los 3, 7 y 30 días, lo que impide desarrollar un mejor análisis de la duración de los eventos adversos recabados

CONCLUSIONES

Al comparar nuestros hallazgos con los de bibliografía internacional sobre eventos adversos de la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2, encontramos que no hubo diferencias entre nuestra población de estudio y los reportados por la literatura disponible.

Los eventos adversos locales fueron los más frecuentes en nuestra población, evidenciados con más frecuencia en la segunda dosis. No se reportaron reacciones anafilácticas o muerte.

La aplicación de la vacuna fue segura en nuestra población de estudio, sin embargo, por el antecedente de anafilaxia atribuible a componentes de la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2, se recomienda mantener observación de 15 a 30 minutos posterior a la aplicación.

REFERENCIAS

1. Technical guidance publications [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>
2. Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020 Aug;43(4):328–33.
3. WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. COVID 19 Special Issue [Internet]. 2020 Nov 3 [cited 2021 Jan 28];10(1). Available from: <https://covid19.who.int/>
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory. 2020 [cited 2021 Jan 24]. p. 2020.02.07.937862. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
6. Jo WK, de Oliveira-Filho EF, Rasche A, Greenwood AD, Osterrieder K, Drexler JF. Potential zoonotic sources of SARS-CoV-2 infections. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2020 Oct 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.13872>
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271–80.e8.
8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270–3.
9. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother.* 2020 Sep;129:110493.
10. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul;39(7):2085–94.
11. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:13–24.
12. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19

- Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:1446.
13. CDC. Healthcare Workers [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
 14. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1902–14.
 15. Coronavirus – gob.mx [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://coronavirus.gob.mx/>
 16. OMS | Vacunas. 2016 Mar 29 [cited 2021 Jan 28]; Available from: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>
 17. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Dec 22; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
 18. Wang YB, Wang LP, Li P. Perspectives on novel vaccine development. *Pol J Vet Sci.* 2018 Sep;21(3):643–9.
 19. Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology.* 2018 Jan;153(1):1–9.
 20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Apr;17(4):261–79.
 21. Understanding side effects and adverse events [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/sideeffects/index.html>
 22. Mexico. Secretaria de Salud. Consejo Nacional de Vacunacion. Eventos temporalmente asociados a la vacunacion. Manual de procedimientos tecnicos. Mexico. Secretaria de Salud; 134 p.
 23. Jung RC. Foreign Travel Immunization Manual. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1972; Available from: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1972.21.379>
 24. MODULE 3 – classification of AEFIs - WHO vaccine safety basics [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://vaccine-safety-training.org/classification-of-aefis.html>
 25. Institute for Vaccine Safety [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>
 26. Vaccine development, testing, and regulation [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine->

development-testing-and-regulation

27. Nguyen V, Sweet BV, Macek T. Defining the phases of clinical trials. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Apr 15;63(8):710–1.
28. Levine H. The 5 stages of COVID-19 vaccine development: What you need to know about how a clinical trial works [Internet]. Johnson & Johnson. 2020 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.jnj.com/innovation/the-5-stages-of-covid-19-vaccine-development-what-you-need-to-know-about-how-a-clinical-trial-works>
29. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
30. Interim clinical considerations for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
31. Caballero ML, Quirce S. Excipients as potential agents of anaphylaxis in vaccines: analyzing the formulations of the current authorized COVID-19 vaccines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Jan 12;0.
32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
33. CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 15;70(2):46–51.
34. Organization WH, Others. Interim recommendations for use of the Pfizer--BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing: interim guidance, 8 January 2021 [Internet]. World Health Organization; 2021. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338484/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1-eng.pdf
35. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012 May 8;2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5797>
36. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA position paper [Internet]. *Allergy*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14726>
37. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after

vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1465–73.

38. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):815–20.
39. Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 Feb 5;39(6):865–7.
40. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui-Zubeldia IJ, Arias-Cruz A, Ivancevich JC, González-Díaz SN, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica. *Galaxia-Latam. Rev Alerg Mex*. 2019;66 Suppl 2(6):1–39.
41. Cardona Dahl V, Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. [Guideline for the management of anaphylaxis]. *Med Clin* . 2011 Mar 26;136(8):349–55.

ANEXOS

Hoja de Captura de datos



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA
LISTA DE COTEJO PARA VACUNA CONTRA SARS COV 2**

NOMBRE:		
NSS:	TELÉFONO:	
Edad:	Fecha:	
Categoría (médico, enfermero(a), etc.):		
Número de dosis de vacuna contra SARS COV 2: (1) (2)		
Antecedente de alergia alimentaria, a medicamentos o látex	Si ¿Cuáles?	No
Reacción adversa a polietilenglicol	Si	No
Reacciones adversas a otras vacunas	Si ¿Cuál?	No
Antecedente de:		
• Diabetes mellitus	Si	No
• Hipertensión arterial sistémica	Si	No
• Enfermedad renal	Si	No
• Enfermedad hepática	Si	No
• Enfermedad pulmonar	Si	No
• Asma	Si	No
• Cáncer	Si	No
• Inmunodeficiencia		
• Autoinmunidad		
• Otros (especificar)*		
Antecedente de infección por SARS COV 2	Si	No
¿Fecha?		
¿Hospitalización?		
¿Ventilación mecánica?		
Ir a página 2: Reacciones adversas a vacuna contra SARS COV 2.		

Favor de tachar "SI", en caso de reacción adversa a la dosis 1 o 2 de vacuna, adjuntando la fecha de aplicación y llenar el resto de los rubros. En caso de ausencia de reacción, tachar "NO" y dejar en blanco.			
DOSIS 1. Reacción adversa: (SI) (NO)		DOSIS 2. Reacción adversa: (SI) (NO)	
Fecha de aplicación:		Fecha de aplicación:	
En caso de reacción adversa, llenar lo siguiente:		En caso de reacción adversa, llenar lo siguiente:	
1Enrojecimiento en sitio de aplicación.	SI NO	1Enrojecimiento en sitio de aplicación.	SI NO
2Hinchazón en sitio de aplicación.	SI NO	2Hinchazón en sitio de aplicación.	SI NO
3Dolor en sitio de aplicación.	SI NO	3Dolor en sitio de aplicación.	SI NO
4Fiebre	SI NO	4Fiebre	SI NO
5Fatiga	SI NO	5Fatiga	SI NO
6Dolor de cabeza	SI NO	6Dolor de cabeza	SI NO
7Rinorrea	SI NO	7Rinorea	SI NO
8Vómito	SI NO	8Vómito	SI NO
9Diarrea	SI NO	9Diarrea	SI NO
10Dolor muscular	SI NO	10Dolor muscular	SI NO
11Dolor articular	SI NO	11Dolor articular	SI NO
12Urticaria (ronchas)	SI NO	12Urticaria (ronchas)	SI NO
13Anafilaxia	SI NO	13Anafilaxia	SI NO
14Hinchazon de cara	SI NO	14Hinchazon de cara	SI NO
15Otros (especificar)	SI NO	15Otros (especificar)	SI NO
Tiempos de inicio de reacción adversa desde administración de la vacuna:		Tiempos de inicio de reacción adversa desde administración de la vacuna:	
Duración de reacción observada:		Duración de reacción observada:	
Tratamiento administrado		Tratamiento administrado	
Observaciones:		Observaciones:	
Persona que realiza formato:		Persona que realiza formato:	
Gracias a tu apoyo, será posible determinar la epidemiología de las reacciones adversas a la vacuna contra SARS COV 2 en México, además de vigilar tu seguridad durante la aplicación de ésta.			

Consentimiento informado

Nombre del estudio: "Eventos adversos asociados a la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2 en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.		
Lugar: Ciudad de México	Fecha:	Número institucional:
Sexo:	Nombre:	
Edad:	Número de seguridad social:	

Yo _____ declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada "**Eventos adversos asociados a la vacuna contra COVID-19 de mRNA BNT162b2 en trabajadores de salud del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.**" éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo de La Coordinación de Investigación en Salud (CIS) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
Entiendo que este estudio busca **conocer la incidencia de efectos adversos asociados contra la vacuna BNT162b2.**

Se me explicó que la vacuna ocasiona efectos frecuentes como: dolor, enrojecimiento y/o hinchazón en sitio de aplicación, elevación de la temperatura, cansancio, dolor de cabeza, escurrimiento nasal, vómito, diarrea, dolor en los músculos o articulaciones, también puede presentar lesiones en la piel, tipo ronchas.

Existen otros efectos que, aunque son raros (11 por cada 100000), pueden llegar a ser graves como la anafilaxia que es una reacción exagerada de mi sistema inmune.
Durante y 30 minutos posteriores a mi aplicación de la vacuna, seré estrechamente supervisado (a) por personal médico y de enfermería.

La vacuna me será aplicada de manera voluntaria en las instalaciones de Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, según la fecha y hora que se me asignó para dicha aplicación.

Se me explica que mi participación en este protocolo de investigación será voluntaria y solo consiste en la recolección de mis datos, por lo que autorizo la captura de los mismos a través de la respuesta de un **formulario** que tardará en ser llenado alrededor de 3 minutos, mientras me mantengo en observación, donde daré datos personales y antecedentes médicos para ser registrados en una base de datos y ser analizados, además; en caso de efecto adverso, la información sobre dicho evento será también registrada por el Investigador responsable o colaboradores, con el fin de conocer las principales complicaciones asociadas a la administración de la vacuna mencionada.

También doy autorización que como parte de mi seguimiento se me realicen llamadas telefónicas a los 3 días, 7 días y 30 días posteriores a la aplicación de la vacuna. Dicha entrevista no durará más de 3 minutos y estará relacionada con los posibles efectos que haya presentado durante este tiempo.

Confidencialidad: Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes no podrán ser conocidos por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados.

Estoy en conocimiento de que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, y que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo.

Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí.

Declaración de consentimiento:
Después de haber leído este documento y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

	Si acepto participar en el estudio, que se tomen datos personales y antecedentes médicos, conservando dicha información por periodo indefinido y pudiendo ser utilizados exclusivamente para los objetivos de este estudio.	
	No acepto participar en el estudio.	
<p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse al servicio de Alergia e Inmunología Clínica ubicado en la Unidad de Terapias avanzadas en un horario de 07 a 14hrs o bien a los siguientes números correspondientes a los investigadores.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dra. Nora Hilda Segura Méndez. Investigador principal Tel: 5534555655. Correo electrónico: norasegura@yahoo.com ○ Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez. Investigador asociado Tel: 5522605335. Correo electrónico: dianaaherrera@outlook.com. ○ Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio. Investigador asociado Tel: 5554352939 ò 5556276900. Correo electrónico: eduardoferat@me.com ○ Dr. José Efraín Bermúdez Márquez. Colaborar. Teléfono 2224919259. Correo electrónico: joseefrain.bermudez@gmail.com 		
<hr/> Nombre y firma del paciente	<hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
<hr/> Testigo 1	<hr/> Testigo 2	

Tabla 1. Características basales de los trabajadores de salud que recibieron vacuna contra COVID-19 de mRNA Pfizer-BioNTech®

Característica	
Género	n (%)
Hombres	1314 (48.1%)
Mujeres	1417 (51.6%)
Edad en años	^a 29 (^b 20-73)
Hombres	^a 31 (^b 20-63)
Mujeres	^a 27 (^b 22-73)
Categorías	n (%)
Médicos	816 (29.8%)
Enfermería	668 (24.4%)
Otras categorías	1247 (45.6%)
Antecedentes	n (%)
Alergia alimentaria	92 (3.3%)
Camarón	22 (0.8%)
Manzana	10 (0.3%)
Kiwi	9 (0.3%)
Alergia a Medicamentos	248 (9.1%)
B lactámicos	90 (3.2%)
Sulfas	62 (2.2%)
Analgésicos no esteroideos	41 (1.5%)
Alergia Látex	27 (0.9%)
Alergia Polietilenglicol	0
Reacciones a vacunas	13 (0.4%)
Influenza	7 (0.2%)
Tétanos	3 (0.1%)
Otras	3 (0.1%)
Enfermedades crónicas	n (%)
Diabetes mellitus	142 (5.1%)
Hipertensión arterial	184 (6.7%)
Enfermedad Renal Crónica	6 (0.2%)
Enfermedad hepática	3 (0.2%)
Neumopatía	11 (0.4%)
Asma	83 (3%)
Cáncer	17 (0.6%)
Inmunodeficiencia	3 (0.1%)
Otros	51 (1.8%)
Antecedente de *COVID-19	n (%)
Infección previa	807 (29.5%)
Hospitalización	20 (0.7%)
Apoyo mecánico ventilatorio	6 (0.2%)
^a mediana. ^b rango. *Coronavirus Disease 2019	

Tabla 2. Eventos adversos autoreportados por trabajadores de la salud que recibieron **Dosis 1 y 2 de vacuna Pfizer-BioNTech®**

?

	Primera Dosis		Segunda dosis	
	Temprana (<1hr)	Tardía (>1hr)	Temprana (<1hr)	Tardía (>1hr)
	n 466 (17%)	n 866 (31.7%)	264 (9.6%)	2059 (75.3%)
Eritema en sitio de aplicación	29	133	6	15
Edema en sitio de aplicación	28	194	7	28
Dolor en sitio de aplicación	235	181	74	527
Fiebre	14	39	12	198
Fatiga	33	84	15	252
Cefalea	51	19	18	311
Rinorrea	10	11	6	31
Vómito	2	17	3	16
Diarrea	3	91	0	18
Mialgias	28	68	11	245
Artralgias	15	7	6	152
Urticaria	4	3	8	5
Anafilaxia	1	0	1	0
Angioedema	1	3	0	1
Otros	12	16	97	260

Tabla 3 Continuidad a los a los 3, 7 y 30 días de eventos adversos auto-reportados tras la primera y segunda dosis de vacuna Pfizer-BioNTech®

?

Autoreporte de efectos adversos en trabajadores de salud					
72hrs		7 días		30 días	
Ningún efecto	2626	Ningún efecto	2689	Ningún efecto	2723
Efectos adversos	105 (3.85%)	Efectos adversos	42 (1.5%)	Efectos adversos	8 (0.2%)
<i>Adenopatías</i>	17	<i>Adenopatías</i>	9	<i>Hematoma</i>	2
<i>Cefalea</i>	14	<i>Cefalea</i>	6	<i>Artralgias</i>	2
<i>Fatiga</i>	6	<i>Artralgias</i>	3	<i>Rinitis</i>	2
<i>Tos</i>	6	<i>Fatiga</i>	3	<i>Adenopatías</i>	1
<i>Artralgias</i>	5	<i>Tos</i>	2	<i>Hipertensión</i>	1
<i>Diarrea</i>	4	Vasculitis	1		
<i>Mialgias</i>	2	Otros	18		
<i>Otros</i>	51				

