



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**"EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O  
INMUNIZACIÓN (ESAVI) DE VACUNA BNT162B2 EN PERSONAL DE  
SALUD DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ  
HERNÁNDEZ" DEL CMN LA RAZA"**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA.**

**PRESENTA:  
DR. LUIS FERNANDO ZEPEDA PALACIO**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARÍA DEL CARMEN SILVA ESCAMILLA**

**FOLIO: R - 2021 - 3502 - 090**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**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.

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”” del CMN La Raza**  
**Curso de Subespecialización en Infectología.**  
**Protocolo de Investigación de Tesis**

**a) Título de protocolo:**

Título: Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de vacuna BNT162b2 en personal de salud del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza

**b) Identificación de Investigadores:**

**Investigador principal:** Dra. María del Carmen Silva Escamilla

Área de adscripción: Área de Epidemiología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza, Teléfono: 57245800 Ext: 23922, Correo electrónico: maria.silvae@imss.gob.mx

**Investigador asociado:** Dr. Luis Fernando Zepeda Palacio

Área de adscripción: Servicio de infectología adultos del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza, Teléfono: 5548228299, Correo electrónico: zepalu00@gmail.com

**Folio de aprobación:** R - 2021 - 3502 - 090

## RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de vacuna BNT162b2 en personal de salud del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza

### **Antecedentes:**

La pandemia por SARS-CoV-2 es un problema de salud global, con un alto número de casos por su infectocontagiosidad por vía aérea, el 14% de los pacientes requieren hospitalización y la estancia hospitalaria tiene una media de 12 días, en este periodo hay exposición de personal de salud, desde diciembre del 2020 se ha dispuesto de las primeras vacunas para esta enfermedad, se ha iniciado a nivel internacional la inmunización de trabajadores de la salud. El personal del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza fue inmunizado con la vacuna de tecnología nobel BNT162b2 de BioTECH/Pfizer para combatir la contingencia.

**Objetivo:** Determinar prevalencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en los trabajadores inmunizados con BNT162b2 del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza.

**Material y Métodos:** Con previa aceptación del comité se realizó un estudio transversal analítico. Se reclutaron trabajadores de la salud del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, hombres y mujeres de 18 - 70 años inmunizados con BNT162b2 de BioTECH/Pfizer que habían recibido las dos dosis de la vacuna y firmaran de consentimiento informado.

**Análisis estadístico:** se utilizó número de casos, porcentajes, medias o medianas y desviación estándar o rango intercuartil. Se realizó análisis inferencial para variables cuantitativas utilizando la prueba de T de student y  $X^2$  para variables cualitativas. Se consideró como significativo un valor  $p < 0.05$ , con un Intervalo de confianza (IC) de 95% para determinar la asociación y riesgo se utilizarán la razón de momios de prevalencia.

**Tiempo de desarrollo:** 01 de junio de 2021 al 14 de febrero de 2022

**Experiencia del grupo:** La Dra. María del Carmen Silva Escamilla es médico cirujano y partero con especialidad en epidemiología, actualmente lidera el departamento de epidemiología de Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza. El Dr. Luis Fernando Zepeda Palacio es médico cirujano especialista en medicina interna, actualmente cursa la subespecialidad en infectología en el mismo hospital en donde se encuentra como primera línea de atención en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus (COVID-19).

## INDICE

### CONTENIDO

ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: .....	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	11
HIPOTESIS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
a) DISEÑO DEL ESTUDIO .....	13
b) LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.....	13
c) CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	13
d) DEFINICIÓN DE VARIABLES. ....	14
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	18
TAMAÑO DE MUESTRA .....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN .....	28
CONCLUSIÓN: .....	29
Bibliografía: .....	30
ANEXOS:.....	32



## ANTECEDENTES

En diciembre del 2019 se dio un brote epidémico en la ciudad de Wuhan, la capital de la provincia Hubei en China, una infección por un coronavirus de orden  $\beta$  que fue llamado SARS-CoV-2 por su parecido filogenético al virus SARS del 2002, causa un cuadro de infección de vías respiratorias de severidad variable denominado enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19). Se declaró en marzo del 2020 una pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud documentándose casos de transmisión local en todos los continentes.<sup>1, 2, 3</sup>

Se ha reportado que aproximadamente el 80% de los casos tienen síntomas leves, el 14% de los casos tienen síntomas moderados y requieren hospitalización, 4.9% requieren cuidados intensivos y se ha reportado una tasa de letalidad de 2.4 – 4.4% sin importar tratamiento. Se ha reportado un promedio de 12 días de hospitalización y los diagnósticos más comúnmente reportados por los médicos son neumonía (91.1%), síndrome de distrés respiratorio (3.4%) y choque (1.1%).<sup>1,2</sup>

El riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 para personal de la salud es cerca del 4% incidencia acumulada por mes de atención, de ese total aproximadamente 15% estuvieron críticamente enfermos y 5% fallecieron. Las recomendaciones de protección se aplican durante contacto con pacientes sospechosos de COVID-19 en especial aquellos médicos que realizan procedimientos generadores de aerosoles, se deben implementar mascararas respiratorias N95 o FFP2, guantes, protección ocular (mascarilla facial o goggles de seguridad. También se ha descrito que los procedimientos que producen mayor cantidad de partículas como la intubación endotraqueal, broncoscopia, ventilación manual, ventilación no invasiva, traqueostomía y resucitación cardiopulmonar, así como procedimientos de enfermería como administración de nebulizaciones y aspiración de secreciones. Cuando se realicen procedimientos generadores de aerosoles el uso de mascarilla facial es fundamental, deberá de bloquear del 95-99% de las partículas de aerosol para otorgar protección efectiva, como lo es el uso de N95 o FFP2 sobre aquellas de baja eficiencia. Para disminuir el riesgo de transmisión hospitalaria se recomienda realizar estos procedimientos en habitaciones con presión negativa. Así como que los médicos que realicen intubación endotraqueal preferiblemente lo hagan con laringoscopio guiado por video y que sea realizada por el medico con más experiencia en manejo de vía aérea para disminuir el número de intentos.<sup>4,5,6</sup>



El diagnóstico se realiza cuando se encuentra un caso sospechoso por clínica y antecedente de exposición y se confirma con una reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (rtc – PCR) la cual busca genes específicos del ADN del virus SARS-CoV-2 en una muestra biológica, esta prueba tiene un rendimiento diferente dependiendo del origen del espécimen, en una casuística con 1070 especímenes clínicos de 205 pacientes de diferentes orígenes de casos confirmados se determinó que la muestra con más sensibilidad es el lavado bronquial (93%), seguida del esputo (72%), hisopado nasal (63%), cepillado/biopsia de fibro-broncoscopia (46%), cepillado faríngeo (32%), excretas (29%) y sangre (1%).<sup>6</sup> Sin embargo, es posible incrementar el rendimiento al combinarlo con otros estudios diagnósticos como tomografía de alta resolución de tórax o serología (presencia de anticuerpos IgM o IgG).<sup>7</sup>

Entrando más a fondo en la biología del virus, el SARS-CoV-2 es un virus que realizó recientemente un salto inter-especie, aparentemente del murciélago a un intermediario desconocido (probablemente el pangolín) y luego al hombre. Es bien conocido que los coronavirus no solo infectan a los humanos, sino que pueden causar infecciones en otros animales, a su vez la variedad de enfermedades que causa en cada especie es distinta. Por ejemplo, en roedores puede ocasionar cuadros entéricos graves o enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), mientras que en humanos se limitan en la mayoría de los casos a generar una infección respiratoria aguda.<sup>3,8</sup>

Estas diferencias entre la variedad de tropismos que cada especie de coronavirus tiene se atribuye a la variabilidad de la proteína S o *Spike*, una glicoproteína de membrana tipo I, que permite la unión del virus a su receptor específico. En el caso del SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para iniciar el proceso de ensamblaje y replicación.<sup>8,9,10</sup>

Un estudio descriptivo de 2003 en Singapur documentó paso a paso las características estructurales de la replicación del SARS-CoV en células Vero E6. Se tomó una muestra de un paciente con diagnóstico de infección por SARS-CoV y se inoculó un cultivo de células de riñón de mono, el ciclo de replicación se siguió durante 30 horas. Se demostró que el periodo de latencia del SARS-CoV es de solo 5 horas posteriores a la infección, que fue el tiempo en el que las primeras partículas virales extracelulares fueron vistas. Pero se requieren varios días (3-14 días en SARS-CoV-2) para alcanzar una carga viral clínicamente significativa. El sitio de replicación es en el citoplasma de las células infectadas cerca del complejo de Golgi y vesículas relacionadas que es el sitio de maduración y es determinado por la glicoproteína E1 encontrada en la cápside viral. Uno de los primeros cambios estructurales es el edema de los sacos de Golgi, posteriormente

en el transcurso de las horas se observan viriones en diferentes etapas de desarrollo, y vesículas intracelulares o sacos de Golgi cercanos a la periferia celular previo a la liberación de partículas virales maduras. Durante las primeras 5 horas ya se encuentran algunas partículas virales maduras en el espacio extracelular del 5% de las células aproximadamente, a las 6 horas este porcentaje incrementa al 30% y entre 24 y 30 horas aproximadamente el 100% de las células del cultivo celular se encuentran infectadas. La replicación viral no necesariamente tiene elementos citolíticos, sino que puede causar una infección persistente, o reinfectarse, dependiendo del tipo de coronavirus y el tipo de célula hospedera. <sup>11</sup>

Ante la futilidad de las medidas terapéuticas, se realizó un esfuerzo internacional conocido por la iniciativa COVAX para desarrollar una vacuna para evitar el contagio y disminuir la incidencia, fueron múltiples laboratorios los que iniciaron el desarrollo de candidatos a vacunas en diversas plataformas de inmunización llegando a ser mas de 200 propuestas de vacuna. Para desarrollar vacunas contra enfermedades infecciosas existen estadios bien definidos en su desarrollo, la primera es el estadio exploratorio en donde se realiza trabajo de laboratorio y computacional para diseñar una molécula candidata, el segundo es el estadio de estudios preclínicos en donde se prueba esa molécula en cultivos de células, tejidos o modelos animales en donde se demuestra su seguridad e inmunogenicidad, el tercer estadio es el estadio clínico en donde se empieza utilizar la molécula candidata en humanos, está dividido en fases, en la fase 1 se experimenta con un número reducido de personas (5 – 50) para vigilar su bioseguridad, en la fase dos se experimenta con mayor número de personas (ej 50 – 500) de diversas características demográficas (hombres, mujeres, jóvenes, adultos, ancianos) y se intenta determinar los efectos adversos, su bioseguridad dependiendo de la dosis y su respuesta inmunológica, en la fase 3 se realizan ensayos con un mayor número de personas (miles) y se determina la eficacia de la inmunización. Una vez que ha concluido las fases clínicas se hace una revisión y aprobación por cuerpos regulatorios de vigilancia de medicamentos (Ej. COFEPRIS en México, FDA en E.U.A.) para su posterior manufactura y vigilancia post comercialización. <sup>12</sup>

Ante esta situación se buscó implementar tecnologías nobel, las vacunas en plataformas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) son una prometedora alternativa a los métodos tradicionales de vacunación, pese a que esta tecnología se describe como nobel en la medicina en humanos, desde 1990 se publicó como un ARNm creado in vitro que codificaba para una proteína fue inyectado en un ratón y se detectó la proteína de interés en la sangre de este; posteriormente en 1992 se administró ARNm que codificaba vasopresina en un hipotálamo de ratas

*knockout* para el gen codificador de esta proteína y se evidenció la producción de la hormona. Las posibles aplicaciones de estas plataformas en el humano eran prometedoras en los campos de las enfermedades infecciosas y neoplásicas, pero su desarrollo fue retardado; el ARNm es un paso intermedio entre el ácido desoxirribonucleico (ADN) codificante de proteínas y la producción de las proteínas por los ribosomas, pero la llegada de un ARNm a los ribosomas de las células desde el exterior requiere que sea protegido de las enzimas catalíticas de los ácidos nucleicos del suero, es por eso que se desarrollaron diversos sistemas de protección y entrega que aseguran que el ARNm sintético llegue intacto a las células como su asociación a protamina, nanoemulsión catiónica, liposomas protectores, capsulas de polisacáridos, polímeros catiónicos y nano partículas lipídicas. La producción de la proteína codificada por el ARNm administrado puede ser asegurada mediante elementos que aumenten su replicabilidad e inmunogenicidad de la vacuna producida por el ARNm esto puede ser agregándoles una cobertura inmunogénica en su extremo 5' o en la adición de varias copias de polimerasa en el extremo 3' aumentando la producción de la proteína deseada y su disposición para el sistema inmune.<sup>13</sup>

En Mayo del 2020 había 8 candidatos de vacuna en ensayos de fase 1 de diversos diseños para COVID-19 los cuales eran de vacunas en plataforma de ADN (Inovio Pharmaceuticals), ARNm (mRNA-1273 de Moderna y BTN162B-1y2 de BioNTech/Pfizer), en vectores virales (AZD1222 de AstraZeneca/Oxford y Adenovirus vector tipo 5 de CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology) y de virus vivos atenuados (SARS-CoV-2 desactivado de Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm y SARS-CoV-2 desactivado con aluminio adjuvante de Sinovac), de todos estos candidatos el que tuvo un curso más ágil por las fases clínicas fue BTN162b2 de BioNTech/Pfizer.<sup>14</sup>

La vacuna está compuesta por ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de una sola cadena, producido por transcripción (in vitro) libre de células a partir de plantillas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que tiene la información que codifica la producción de la proteína viral S ("Spike") del SARS-CoV-2, La vacuna faculta a las células de las personas vacunadas, para producir la proteína S, en ausencia del virus SARS-CoV-2, activando así al sistema inmune de las personas vacunadas, para la producción de anticuerpos neutralizantes específicos contra este virus, que al unirse a la proteína S viral, impiden que el virus se acople a los receptores ACE2 de las células de las personas vacunadas, dificultando su entrada a las células. BioNTech y Pfizer realizaron un programa de desarrollo y comparación de 4 candidatos para vacuna en Alemania (BTN162-01) y E.U.A. (c4591001), diseñados para elegir al mejor candidato y la dosis más eficaz, las

vacunas fueron diseñadas en una plataforma de ARNm modificado sin partículas lipídicas y fueron evaluados en un estudio de fase 1 en E.U.A. BTN162b1 estaba compuesta de RNA que codificaba el dominio de unión a receptor de la proteína S de SARS-CoV-2 de inmunidad amplificada por multimerización unida por un dominio de enlace t4 de fibritina y BNT162b2 de BioTECH/Pfizer que codificaba para la proteína S de manera completa con 2 mutaciones de prolina. en el ensayo clínico comparativo entre estas 2 vacunas (nct04368728) de fase 1 que se llevó a cabo entre mayo y agosto del 2020 se analizó la comparación de dosis de 10, 20, 30 µg de ambas vacunas en paciente de 18 a 65 años de edad de ambas vacunas, se realizaron 2 grupos de 15 pacientes (1 por cada vacuna) en donde se aplicó la vacuna a 12 individuos y a 3 les aplicaron placebo en donde se determinó que ambas vacunas tienen el mismo potencial inmunogénico pero BNT162b2 de BioTECH/Pfizer tenía menos efectos adversos en especial en los pacientes mayores de 60 años por lo que fue seleccionada para estudios de fase 2. <sup>14</sup>

El desarrollo de vacunas en estas nuevas plataformas de ARNm ofrece muchas ventajas, se ha determinado como meta internacional en la presente pandemia que el tiempo que pasa entre la detección de un antígeno de una enfermedad viral emergente y el uso de una nueva vacuna en estas plataformas en ensayos clínico en humanos son 16 semanas, superar los ensayos clínicos y la producción de 100,000 vacunas para su comercialización se estima que sucede en 30 semanas, la bioseguridad y la tolerancia de estas vacunas parece ser alta y parece ser mejor que las vacunas que utilizan vectores virales inactivos, no necesitan de cultivos virales para su producción aumentando su perfil de bioseguridad, se han buscado realizar vacunas de este tipo para diversas enfermedades como rabia, virus de inmunodeficiencia humana, diversos tipos de influenza entre otros, se debe determinar la eficacia y costo efectividad del desarrollo de este tipo de vacunas para diversos patógenos con ensayos clínicos. La presente pandemia fue la oportunidad adecuada para probar este tipo de vacunas frente a la contingencia de salud. <sup>15</sup>

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado de fase II/III contra placebo de la vacuna BNT162b2 de BioTECH/Pfizer, se aleatorizaron 43,548 pacientes de 152 centros de atención en el mundo (en estados unidos de América, Alemania, Argentina, Turquía, Brasil y Sudáfrica) de los cuales 18,556 recibieron 2 dosis de BNT162b2 de BioTECH/Pfizer separadas por 21 días y 18,530 recibieron dosis de placebo, los desenlaces principales que evaluaron fueron la disminución de incidencia de COVID-19 y la bioseguridad de la vacuna. Se encontraron 8 casos de COVID-19 dentro de los 7 primeros días de la segunda dosis del grupo de BNT162b2 de BioTECH/Pfizer y 162 del grupo que recibió placebo, la efectividad en el grupo de

la vacuna fue de (95% intervalo creíble, 90.3 to 97.6), los efectos adversos fueron más común en el grupo de la vacuna 27% y 12 % en el grupo placebo, los efectos adversos más comunes se encontraron lo primeros 7 días posteriores a la infección siendo más común los locales como dolor en sitio de punción (el más común) y sistémicos (fiebre, fatiga 4.2% , cefalea 2.4%, escalofrió 1.7%, vómito , diarrea, dolor muscular, dolor articular y requerimiento de antipiréticos), fueron más comunes los efectos adversos en pacientes de 18<sup>a</sup> 55 años que en los mayores de 55 años, de los inusuales; 64 persona que recibieron la vacuna 0.3% y 6 (0.1) de placebo reportaron linfadenopatía, 4 personas del grupo de la vacuna tuvieron efectos adversos graves (lesión de hombro derecho, linadenopatía axilar, arritmia ventricular paroxística, parestesia de pierna derecha), durante el seguimiento 2 personas del grupo de la vacuna murieron (evento cardiovasculares) y 4 del grupo placebo (evento vascular hemorrágico, infarto y 2 desconocidos), ninguna muerte se consideró secundaria a la vacuna, este estudio continua por 2 años de seguimiento. <sup>16</sup>

La vacuna BNT162b2 de BioTECH/Pfizer se presenta en frasco ampola de 0.45 mL que, una vez reconstituido, contiene 5 dosis de 30 microgramos (µg) cada una, de mRNA. Los frascos ampola de la vacuna congelada, pueden mantenerse hasta por 6 meses a una temperatura de -80 °C a -60 °C. Durante el almacenamiento se debe minimizar la exposición a la luz de la habitación y evitar la exposición a la luz solar directa y ultravioleta. Una vez descongelada, la vacuna sin diluir puede almacenarse hasta por 5 días (120 horas) entre 2°C y 8°C. <sup>17</sup>

Se han generado gran diversidad de mutaciones de SARS-Cov-2, la más preocupante es n501y que alteraba el sitio de unión a receptor de la proteína s, fue identificada en reino unido y en Sudáfrica que confería al virus mayor infecto contagiosidad , se ha demostrado que las variedades con proteína s y501 son neutralizadas de la misma manera por la vacuna BNT162b2 de BioTECH/Pfizer in vitro con suero de paciente inmunizado. <sup>18</sup>

En una revisión sistemática publicada en una revista de la India de los ESAVI de la inmunización para SARS-CoV-2, después de una búsqueda sistemática en bases de datos se encontraron 11 artículos que reportan de manera fehaciente efectos adversos de las vacunas en donde ninguna vacuna tuvo efectos adversos graves mayores al 0.01% de los participantes en estudios de fase 2 y 3, así mismo se encontró protección para enfermedad severa de COVID-19 superior al 95% en todas la plataformas, En BTN162b2 de 43,448 pacientes en los que se aplicó solo 4 tuvieron efectos adversos severos atribuibles a la vacuna, sienta la vacunación una estrategia eficaz y segura para combatir la pandemia. <sup>19</sup>

Según el manual de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) vigente en nuestra nación, publicado en 2014 publicado conjunto por la Secretaría de Salud (SS) y el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y de la Adolescencia (CeNSIA), se estableció el termino ESAVI para el reporte de eventos adversos, este programa sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de medicamentos y se integró, en 1999, al Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con sede en Uppsala, Suecia. <sup>20</sup>

Para garantizar la seguridad y calidad de una vacuna, los países deben contar con una Autoridad Reguladora Nacional, en caso de México es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) que trabaja en conjunto con el Programa de Vacunación Universal (PVU), estos establecen los parámetros de seguridad del proceso de vigilancia de los ESAVI desde la etapa de precomercialización (aprobación de estudios clínicos y evaluación de seguridad).  
20

Se define como ESAVI se definen como: manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización. Se clasifican como ESAVI graves cuando cumplen 1 de los siguientes criterios: Causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida del paciente en el momento que se presentan, hacen necesario la hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido. ESAVI no grave todos los eventos que no cumplen con los criterios de un evento grave. Se establece que el ESAVI grave se debe reportar dentro de las primeras 24 horas que suceda y el No grave a través del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de forma semanal. <sup>20</sup>

Para asegurarse de que el evento está asociado con la inmunización se debe de determinar la causalidad de este con los criterios de Austin Bradford Hill que permiten delinear las condiciones mínimas necesarias para establecer una relación causal entre dos elementos. Los criterios de Bradford son los siguientes: la relación temporal, plausibilidad biológica, fuerza de asociación, especificidad, ausencia de explicaciones alternativas y la relación dosis-respuesta. <sup>20</sup>

En el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) del gobierno federal mexicano del 2021 que se redactó para el manejo de la aplicación de inmunizaciones en la contingencia por Covid19 describen el concepto de conglomerado de ESAVI; Dos o más ESAVI asociados con un

proveedor en particular, centro de salud, y/o un vial de vacuna o un lote de vacunas. Para efectos operativos, en este manual se utiliza el término “brote” para la activación del proceso de detección, notificación, estudio y clasificación de tipo de ESAVI, en los casos de los conglomerados de ESAVI; también se nos describen las actividades por desarrollar ante la identificación u ocurrencia de un conglomerado de ESAVI que consiste en la identificación, investigación y notificación de la existencia de dos o más eventos asociados epidemiológicamente del mismo lote de la vacuna, laboratorio productor, presentación, fecha de caducidad (biológico y diluyente) y lote (biológico y diluyente). <sup>21</sup>

Ante la ocurrencia de un conglomerado, el médico o personal de salud que identifica el evento es el responsable de realizar la notificación a la jurisdicción sanitaria correspondiente de forma inmediata (primeras 24 horas posterior a su conocimiento) mediante el Formato para la Notificación y Estudio Epidemiológico de Conglomerados de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (DGE-CONG-ESAVI); de igual manera, debe realizar la clasificación de los ESAVI (No Grave o Grave). Posteriormente, corresponde al epidemiólogo jurisdiccional verificar y confirmar la existencia del conglomerado y remitir la información al nivel estatal, mediante la Plataforma NOTINMED, o en su caso por el medio más expedito. La información se envía a través del Formato para la Notificación y Estudio Epidemiológico de Conglomerados de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (DGE-CONG-ESAVI) y Formato “Estudio Epidemiológico de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)”. <sup>21</sup>

La investigación del conglomerado la realiza el epidemiólogo jurisdiccional y se debe iniciar en las primeras 48 horas posteriores a la identificación por la unidad médica; de igual manera, es quien revisa, valida y analiza la información en conjunto con el responsable jurisdiccional del Programa de Vacunación Universal (PVU). Juntos deberán verificar y validar el nombre de la vacuna, laboratorio productor, lote de la vacuna y diluyente y fecha de caducidad. La información previamente validada por la jurisdicción sanitaria se enviará al epidemiólogo estatal, quien será el responsable de compartir con el responsable estatal del PVU y el responsable estatal de farmacovigilancia. La investigación del conglomerado debe considerar los antecedentes de la vacunación, antecedentes del caso y el seguimiento del caso. <sup>21</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El creciente número de casos de infección por SARS-CoV-2 es alarmante, COVID 19 es una enfermedad altamente contagiosa con transmisión por gotas, y con menor frecuencia por vía aérea y contacto, la cual no tiene tratamiento curativo. Esta pandemia es el problema de salud global más importante de nuestros tiempos y una de las medidas preventivas efectivas es la vacunación.

Esfuerzos científicos internacionales han logrado la rápida disponibilidad de diversas vacunas para la atención de población prioritaria y vulnerable, el personal de salud al tener una exposición constante al patógeno convierte en prioritaria su inmunización para poder seguir atendiendo la pandemia. El personal de salud fungió como población piloto para aplicación de estas nuevas inmunizaciones, pese a esto no hay reportes claros de su efecto en población Mexicana.

Las nuevas plataformas de vacunas de ARNm para producción de proteínas son una tecnología noble que no se conoce de manera fehaciente sus efectos adversos a corto, mediano y largo plazo, es importante el seguimiento y reporte de los eventos supuestamente asociados a vacunación (ESAVI) en los trabajadores inmunizados del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la prevalencia los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización que presentan los trabajadores inmunizados con BNT162b2 del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" del CMN La Raza?



## JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 es un problema de salud global, el número creciente de casos en las diversas olas de contagio es preocupante por su velocidad y facilidad de transmisión.

Las estrategias de disminución de contagios establecidas por la OMS y los gobiernos del mundo tuvieron una efectividad limitada para combatir la pandemia; y la vacunación, pese a la aparición de variantes problema del virus, es uno de los mecanismos más eficientes para disminuir de manera drástica el contagio, con un importante impacto social y económico de la pandemia.

Los trabajadores de salud que laboran en centros designados para la atención de pacientes con COVID-19 son considerados como sujetos con alto riesgo de infección. El Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza, en la Ciudad de México, es un centro de atención de casos de COVID-19 así como otros centros de alta especialidad en el país, por lo que sus trabajadores (médicos, enfermeras y otro personal de apoyo) están expuestos y con alto riesgo de adquirir la enfermedad como ha sucedido en otros países.

Entre diciembre 2020 y marzo del 2021 el personal del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza fue inmunizado con la vacuna BNT162b2 de Biotech/Pfizer.

Por las características demográficas de nuestro personal, conocer la prevalencia de ESAVI en esta población muestra nos permite contribuir con información y un análisis más confiable del efecto en población mexicana.

## OBJETIVOS

### 1. Objetivo general:

- a. Se determinó la prevalencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en los trabajadores inmunizados con BNT162b2 del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza.

### 2. Objetivos específicos:

- a. Se determinó prevalencia de ESAVI *no grave local, no grave sistémicos y graves* en los trabajadores del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza. inmunizados con BNT162b2 dentro de las 48 horas y 60 días después de la inmunización.
- b. Se determinó prevalencia de ESAVI en los trabajadores del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza. inmunizados con BNT162b2 en la primera dosis y segunda dosis.
- c. Se determinó la relación entre prevalencia de antecedentes de atopia y antecedente de vacunación en los últimos 60 días con los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización de los trabajadores del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza. inmunizados con BNT162b2.

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis alterna:**

- a. Los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en los trabajadores del Hospital de infectología la Raza “Dr. Daniel Méndez Hernández” inmunizados con BNT162b2 son mayores al 27% (*Pollack et al.*).<sup>14</sup>

### **Hipótesis nula:**

- a. Los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en los trabajadores del Hospital de infectología la Raza “Dr. Daniel Méndez Hernández” inmunizados con BNT162b2 son similares a los reportados por la literatura (27% según estudio de *Pollack et al.*).<sup>14</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **a) DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, mono céntrico, analítico, clínico, no aleatorizado, no cegado, de prevalencia.

### **b) LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO**

Hospital de Infectología La Raza.

### **c) CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **Criterios de inclusión:**

- Trabajador de la salud que brinda atención en Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” iimmunizados con BNT162b2 (Médicos, enfermeras, técnicos radiólogos, personal de laboratorio, inhalo terapeutas, trabajadores administrativos, trabajadores sociales, asistentes médicos, personal de conservación y mantenimiento) que hayan recibido las dos dosis de la vacuna BTN162b2.
- Hombres y mujeres de 18 - 70 años.
- Que acepten participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión:**

- Quienes decidan no continuar o retirar su consentimiento informado.

#### **Criterios de eliminación:**

- Personas que se registre de manera incompleta o errónea su cuestionario.
- Personas que hayan recibido otra vacuna para Covid19 dentro del seguimiento.
- Personas que hayan presentado enfermedad por Covid19 posterior a la vacunación.

## d) DEFINICIÓN DE VARIABLES.

### Variables dependientes:

- **ESAVI no grave local**

**Definición conceptual:** Aparición de signos y síntomas en relación con el sitio de aplicación de una vacuna o biológico.

**Definición operacional:** al interrogatorio directo, presencia dentro de las primeras 48 horas y de 3 hasta 20 días de uno o más de los siguientes signos o síntomas: **a)** eritema (enrojecimiento en el sitio de aplicación), **b)** dolor en sitio de aplicación dolor (sensación desagradable, como un pinchazo, hormigueo, picadura, ardor o molestia constante o intermitente en el sitio de aplicación), **c)** edema(aumento de volumen en sitio de aplicación), **d)** infección local: (edema, eritema y secreción purulenta en sitio de aplicación).

**Tipo de variable:** cualitativa

**Naturaleza de la variable:** nominal

**Indicador:** SI / NO

- **ESAVI no grave sistémico**

**Definición conceptual:** Aparición de signos y síntomas sin relación con el sitio de aplicación de una vacuna o biológico.

**Definición operacional:** al interrogatorio directo, presencia dentro de las primeras 48 horas y de 3 hasta 20 días, de uno o más de los siguientes signos o síntomas: **a)** cefalea (dolor de cabeza), **b)** fiebre (Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal), **c)** somnolencia (Estado en el que se tiene sensación de cansancio, pesadez, sueño, embotamiento de los sentidos y torpeza en los movimientos), **d)** malasia (malestar general, disminución en la vitalidad, fatiga), **e)** artralgias (dolor articular inespecífico), **f)** mialgias (dolor muscular generalizado) y **g)** adenopatías generalizadas (Aparición de nódulos subcutáneos móviles en cualquier parte del cuerpo).

**Tipo de variable:** cualitativa

**Naturaleza de la variable:** nominal

**Indicador:** SI / NO

- **ESAVI grave.**

**Definición conceptual:** Aparición de signos y síntomas que ponen en peligro la vida del paciente, hacen necesario la hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa posteriores a la aplicación de una vacuna o biológico.

**Definición operacional:** al interrogatorio directo, presencia dentro de las primeras 48 horas y de 3 hasta 20 días, síntomas o signos descritos que hayan llevado al paciente a ser hospitalizado o exista un reporte médico u hospitalario que los corrobore.

**Tipo de variable:** cualitativa.

**Naturaleza de la variable:** nominal

**Indicador:** SI / NO

## **Variables Independientes.**

### **Antecedente de Atopia:**

**Definición conceptual:** Carácter hereditario de una persona que presenta reacciones alérgicas con una frecuencia anormalmente elevada.

**Definición operacional:** Al interrogatorio directo, la presencia del antecedente de enfermedad atópica: dermatitis, conjuntivitis, asma, alergia a los alimentos, medicamentos o elementos ambientales.

**Tipo de variable:** cualitativa.

**Escala de medición:** nominal

**Indicador:** Presencia o ausencia

### **Antecedente de ESAVI grave:**

**Definición conceptual:** Aparición de signos y síntomas que ponen en peligro la vida del paciente, hacen necesario la hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa posteriores a la aplicación de una vacuna o biológico.

**Definición operacional:** al interrogatorio directo, presencia de síntomas o signos descritos que hayan llevado al paciente a ser hospitalizado posterior a la aplicación de alguna vacuna o biológico en el pasado.

**Tipo de variable:** cualitativa.

**Escala de medición:** nominal

**Indicador:** Presencia o ausencia

**Antecedente de anafilaxia:**

**Definición conceptual:** Reacción de hipersensibilidad sistémica grave, de inicio generalmente súbito y potencialmente fatal con compromiso respiratorio y/o circulatorio, con o sin afectación mucocutánea y con o sin estado de choque.

**Definición operacional:** al interrogatorio directo que se refiera historia de una o varios eventos de reacción anafiláctica por: a) medicamento oral, b) medicamento inyectado, c) vacuna, d) producto biológico, e) otro.

**Tipo de variable:** cualitativa.

**Escala de medición:** nominal

**Indicador:** Presencia o ausencia

**Antecedente de inmunización de otra vacuna**

**Definición conceptual:** Historia de administración de una vacuna, por el que una persona se hace inmune o resistente a una enfermedad infecciosa.

**Definición operacional:** Al interrogatorio directo, que se refiera aplicación de una vacuna o biológico diferente al BTN162b2. Por ejemplo: Influenza, neumococo, tétanos-difteria, hepatitis B, entre otras, en los últimos 3 a 6 meses previos a la primera dosis de BTN162b2.

**Tipo de variable:** cualitativa.

**Escala de medición:** nominal

**Indicador:** Presencia o ausencia

**Otras variables.**

**Edad:**

**Definición conceptual:** Años que un ser ha vivido desde su nacimiento.

**Definición operacional:** Años de vida que tiene el paciente al momento del estudio.

**Tipo de variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición:** Razón

**Indicador:** años

**Sexo:**

**Definición conceptual:** Conjunto de características biológicas que caracterizan a los individuos de una especie.

**Definición operacional:** Fenotipo al momento del interrogatorio, se identificará como: hombre o mujer.

**Tipo de variable:** Cualitativa.

**Escala de Medición:** Nominal. Masculino o femenino.

Indicador. Hombre / Mujer

**Categoría laboral:**

**Definición conceptual:** Clasificación del puesto de trabajo específico

**Definición operacional:** Al interrogatorio directo, según refiera el trabajador:

a) medico no familiar; b) enfermera(o) (auxiliar, general, especialista, jefe de piso y subjefe); c) auxiliar universal de oficinas; d) básicos o higiene y limpieza; e) manejador de alimentos; f) dietista; g) laboratorista; h) químico; j) asistentes médicos; k) trabajador(a) social; l) camillero; m) otros administrativos

**Tipo de variable:** Cualitativa.

**Escala de Medición:** Nominal

**Indicador.** a) medico no familiar;

b) enfermera(o)

c) auxiliar universal de oficinas

d) básicos o higiene y limpieza

e) manejador de alimentos;

f) dietista;

g) laboratorista;

h) químico;

j) asistentes médicos;

k) trabajador(a) social;

l) camillero

m) otros administrativos



## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se solicitó al servicio de SPPTIMSS censo de trabajadores inmunizados con vacuna BNT162b2 de BioTECH/Pfizer.

Se invitaron a todos los trabajadores (personal médico, enfermería, inhalo terapia, técnicos radiólogos, personal de laboratorio, personal administrativo, personal de limpieza y conservación) que cumplan los criterios de inclusión de nuestro estudio, que hayan recibido inmunización completa (2 dosis) con vacuna BioTECH/Pfizer BTN162b2 hasta completar la muestra calculada de 235.

Con previo consentimiento informado realizo cuestionario de manera verbal y capturando en los formatos aceptados por el comité. Los datos generados a partir de un cuestionario se almacenaron en una hoja de cálculo del programa Excel (Microsoft Office®). Esta base se exportó al paquete estadístico SPSS versión 27.0 para Mac OS (IBM® SPSS Statistics 27.0.1.0), para ser analizados acorde a su naturaleza. Las variables de tipo cualitativo (nominales), se reportan en frecuencias, recuentos y/o porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas (discretas) se reportan como sumas, medias y rangos. Para aquellos casos en que aplicó se utilizó un intervalo de confianza (IC) al 95%. Se consideró como significativo una  $p \leq 0.05$ .

## TAMAÑO DE MUESTRA

Se realiza cálculo de tamaño de muestra con la fórmula para población finita:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

$n$ : tamaño de la muestra.

$N$ : tamaño de la población (**745**).

$Z$ : valor de  $Z$  crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal (nivel de confianza) (**1.96**).

$p$ : proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia (**0.27**)\*.

$q$ : proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1-p) (**0.73**).

$d$ : nivel de precisión absoluta (**0.06**).

$n = 210$  trabajadores

Considerando un 10% de pérdidas  **$n = 231$**

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de 235 sujetos con esquema completo de la vacuna BNT16b2, inoculados entre diciembre de 2020 (Primer sujeto inoculado: 24/12/20) y julio del 2021 (Último sujeto inoculado: 14/07/21). Los datos fueron recabados por medio de un cuestionario realizado entre junio y agosto de 2021 (días transcurridos entre el interrogatorio y la primera y segunda dosis:  $176.8 \pm 29.3$  días y  $147.5 \pm 36.4$  días).

**Tabla 1. Distribución de la muestra en los trabajadores del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza. inmunizados con BNT162b2**

Variable	No. (%)
<b>Edad</b>	38.4 $\pm$ 8.74
<b>Sexo</b>	
Mujer	143 (60.9)
Hombre	92 (39.1)
<b>Categoría</b>	
Enfermería	38 (16.2)
Auxiliar de Enfermería	37 (15.7)
Médicos	34 (14.5)
Residentes	25 (10.6)
A.L.H.	16 (6.8)
Químico Clínico	11 (4.7)
Camillero	10 (4.3)
Otros	64 (27.2)
<b>Antecedentes</b>	
<b>Atopía:</b>	75 (31.9)
Dermatitis	11 (4.7)
Conjuntivitis	11 (4.7)
Asma	4 (1.7)
Alimentos	20 (8.5)
Ambientales	33 (14.0)
<b>Antecedentes de Anafilaxia</b>	
<b>Anafilaxia:</b>	15 (6.4)
Oral	5 (2.1)
Inyectado	3 (1.3)
Biológico	7 (3.0)
<b>Inmunización previa</b>	
Ninguna	44 (18.7)
Influenza Estacional	191 (81.3)
<b>ESAVI grave a otra vacuna<sup>1</sup></b>	1 (0.4)
Para edad valor en media $\pm$ desviación estándar (D.E.) de la muestra. Para el resto de las variables, valores en porcentaje (frecuencia). N= 235 sujetos. <sup>1</sup> SIRA a influenza estacional.	

## **Prevalencia de ESAVI**

Se reportaron un total de 1486 ESAVI en 225 sujetos de 235 participantes, correspondiendo a una prevalencia del 95.7%. Posterior a la primera dosis aplicada, se documentaron 723 ESAVI en 194 participantes, con una prevalencia de 82.6%. En la segunda dosis se presentaron 763 ESAVI en 183 sujetos con una prevalencia del 77.9%.

### **Locales y sistémicos primera dosis:**

Se registraron 560 ESAVI en las primeras 48 horas tras la primera dosis, de los cuales 224 fueron locales (en 184 participantes con una prevalencia de 78.29%) y 336 fueron sistémicos (en 119 participantes, prevalencia de 50.63%).

Se registraron 163 ESAVI en el periodo de 3 a 20 días posterior a la primera dosis, se presentaron 69 ESAVI locales en 55 participantes con una prevalencia de 23.4% y 32 participantes experimentaron 94 ESAVI no grave sistémicos con una prevalencia de 13.61%.

### **Locales y sistémicos segunda dosis:**

En la segunda dosis se encontró 610 ESAVI en las primeras 48 horas tras la aplicación, de los cuales 176 fueron locales y 434 fueron sistémicos. La prevalencia de ESAVI no grave local en las primeras 48 horas de segunda la dosis fue de 65.53% (154 participantes). De la misma forma, 132 de los encuestados refirieron presentar un ESAVI no grave sistémico para ese mismo periodo, correspondiendo a una prevalencia del 56.17%.

Considerando el periodo de 3 a 20 días se identificaron 153 ESAVI, 35 participantes mencionaron la presencia de uno o más ESAVI no grave local y 32 para ESAVI no grave sistémico, con lo cual se obtuvo una prevalencia de 14.89% y 13.61%, respectivamente. En cada uno de ellos se contabilizó un total de 43 y 110 eventos.

### ESAVI grave:

Únicamente se registró 1 ESAVI grave (prevalencia 0.004) de taquicardia que tuvo que ser atendida en departamento de urgencias y requirió cardioversión farmacológica, este ocurrió dentro de las primeras 48 horas después de la aplicación de la segunda dosis en un participante hombre de 52 años de edad con antecedente de atopía sin antecedentes de comorbilidades.

Tabla 2. Prevalencia por tipo de ESAVI en trabajadores del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza inmunizados con BNT162b2 en la primera dosis y segunda dosis.

CARACTERÍSTICA	Dosis 1				Dosis 2			
	No.		(%)		No.		(%)	
<b>TOTAL PACIENTES</b>	194		(82.6)		183		(77.9)	
TIPO ESAVI	≤ 48h	(%)	3 a 20 días	(%)	≤ 48h	(%)	3 a 20 días	(%)
<b>1. NO GRAVE LOCAL</b>	184	(78.29)	55	(23.4)	154	(65.5)	35	(14.9)
<b>2. NO GRAVE SISTEMICO</b>	119	(50.63)	32	(13.6)	132	(56.2)	32	(13.6)
<b>3. GRAVE</b>	1	(0.4)						

## DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE ESAVI

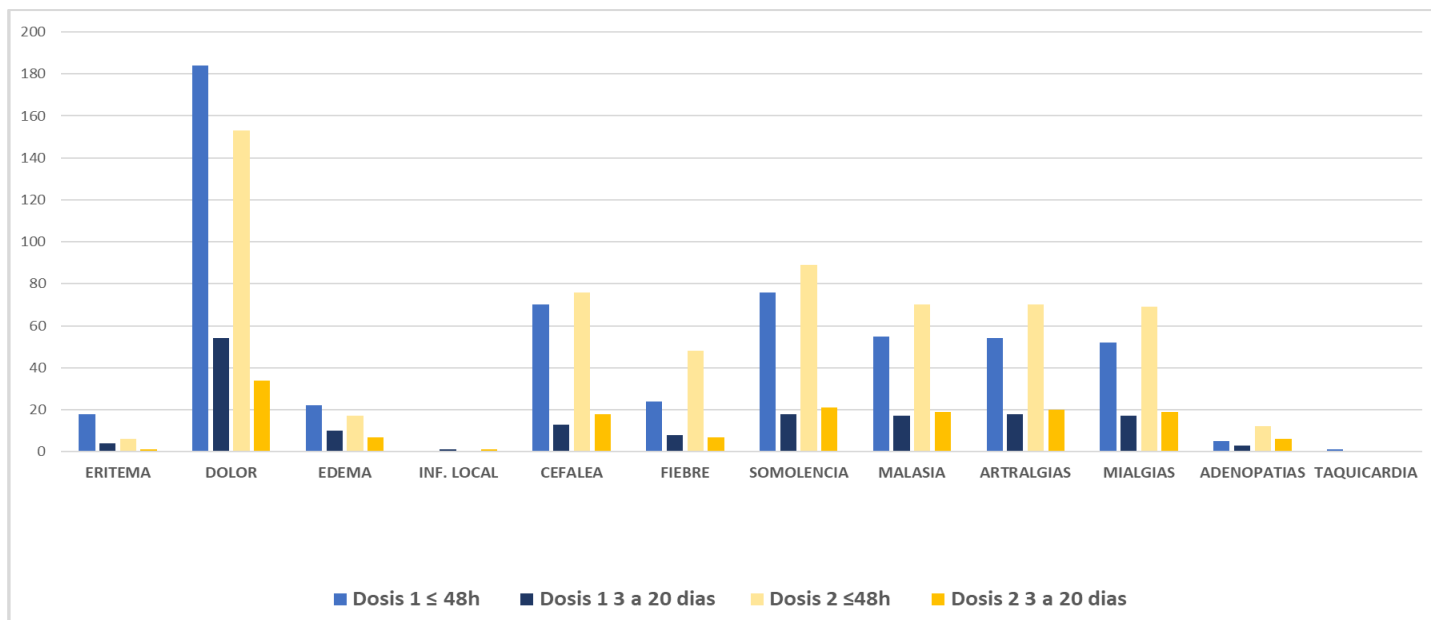
El principal evento referido por los trabajadores inmunizados correspondió a un ESAVI no grave local que correspondió a dolor, el cual tuvo la mayor prevalencia tanto en la primera como en la segunda dosis con 78.3%; seguido de un ESAVI no grave sistémico que fue somnolencia con una prevalencia de 32.3%, como a continuación se menciona.

Tabla 3. Prevalencia de ESAVI (signos y síntomas) en trabajadores del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza inmunizados con BNT162b2

TIPO ESAVI	SIGNOS/SINTOMAS	Dosis 1				Dosis 2			
		≤ 48h (%)		3 a 20 días (%)		≤ 48h (%)		3 a 20 días (%)	
NO GRAVE LOCAL	ERITEMA	18	(7.7)	4	(1.7)	6	(2.6)	1	(0.4)
	DOLOR	184	(78.3)	54	(23.0)	153	(65.1)	34	(14.5)
	EDEMA	22	(9.4)	10	(4.3)	17	(7.2)	7	(3.0)
	INF. LOCAL	0	(0)	1	(0.4)	0	(0)	1	(0.4)
NO GRAVE SISTEMICO	CEFALEA	70	(29.8)	13	(5.5)	76	(32.3)	18	(7.7)
	FIEBRE	24	(10.2)	8	(3.4)	48	(3.4)	7	(3.0)
	SOMOLENCIA	76	(32.3)	18	(7.7)	89	(20.4)	21	(8.9)
	MALASIA	55	(23.4)	17	(7.2)	70	(29.8)	19	(8.1)
	ARTRALGIAS	54	(23)	18	(7.7)	70	(29.8)	20	(8.5)
	MIALGIAS	52	(22.1)	17	(7.2)	69	(29.4)	19	(8.1)
	ADENOPATIAS	5	(2.1)	3	(1.3)	12	(5.1)	6	(2.6)
GRAVE	TAQUICARDIA	1	(0.4)						

en la primera dosis y segunda dosis.

Fig. 1. Distribución de ESAVI por dosis de vacunación y tiempo de inicio de signos y síntomas.



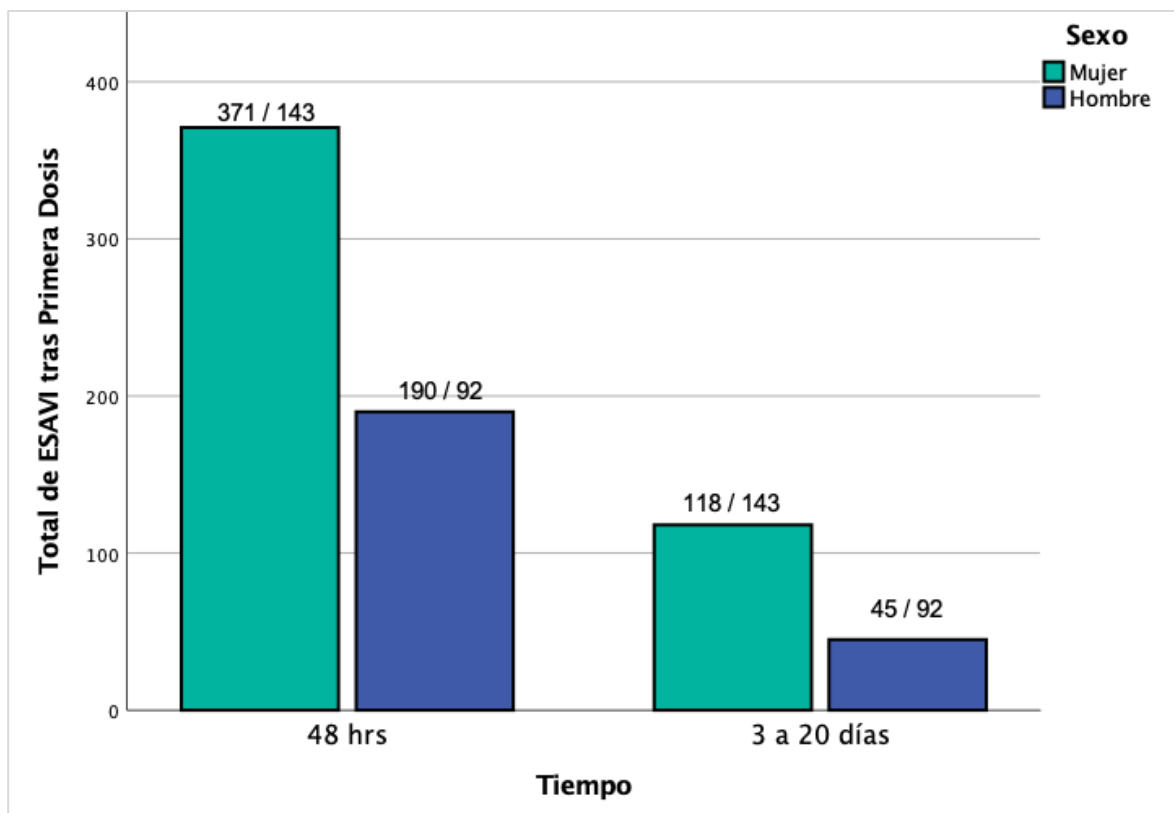
## DISTRIBUCIÓN POR SEXO

### ESAVI presentados en la Primera Dosis

Las mujeres, reportaron un total de 489 ESAVI en la primera dosis respecto a 235 reportados por los hombres. El valor medio  $\pm$  D.E. en las mujeres fue  $3.42 \pm 3.7$  respecto a  $2.55 \pm 3.0$  en los hombres, siendo estadísticamente mayor la prevalencia en mujeres ( $t(233)=1.895$ ,  $p=0.030$ ).

El número de ESAVI reportados fue estadísticamente menor a los 3 a 20 días respecto a los reportados a las 48 horas independientemente del sexo ( $t(234)=14.822$ ,  $p<0.001$ ). En la Figura 2 se muestra el total de ESAVI para la primera dosis de la vacuna a las 48 horas y a los 3 a 20 días.

Figura 2. ESAVI reportados para la primera dosis de la vacuna BNT16b2, para mujeres (barras verdes) y hombres (barras azules). Las barras muestran el total de ESAVI. (Mujer,  $n=143$ ; Hombre,  $n=92$ ).



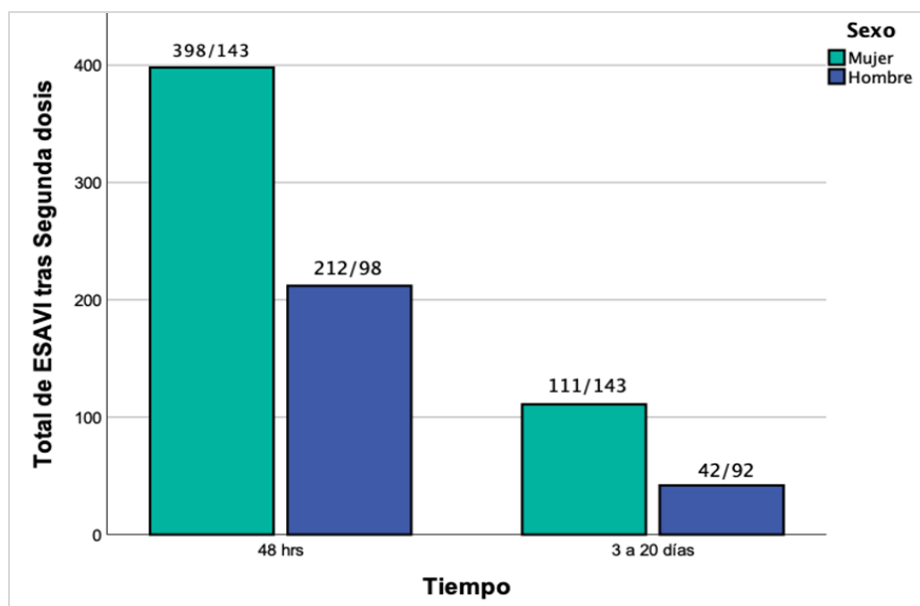
Con respecto a los tipos de ESAVI reportados, los más frecuentes en las primeras 48 horas fueron: dolor en el sitio de la inyección (78.3%), somnolencia (32.3%), y cefalea (29.8%). Mientras que, entre los 3 a 20 días posteriores a la primera dosis únicamente 23.0% continuó presentando dolor en el sitio de la inyección, somnolencia y artralgias estos dos últimos se presentaron en menos del 10% de los sujetos (7.7%). La Tabla 4 muestra la frecuencia de ESAVI reportados en los sujetos inmunizados con la vacuna BNT16b2 categorizados con base en el sexo. La presencia de malasia ( $p=0.018$ ), artralgias ( $p=0.026$ ), y mialgias ( $p=0.024$ ) fueron estadísticamente significativas en mujeres respecto a los hombres dentro de las 48 horas posteriores a la inmunización.

### ESAVI presentados en la Segunda Dosis

De los 763 ESAVI reportados tras la segunda dosis de la vacuna BNT16b2, las mujeres, reportaron 509 ESAVI respecto a 254 reportados por los hombres. El valor medio  $\pm$  D.E. en las mujeres fue  $3.56 \pm 3.7$  respecto a  $2.76 \pm 3.1$  en los hombres, siendo nuevamente estadísticamente mayor el número de ESAVI presentados en las mujeres ( $t(233)=1.721$ ,  $p=0.043$ ).

También, el número de ESAVI reportados a los 3 a 20 días fue estadísticamente menor respecto a los reportados a las 48 horas independientemente del sexo ( $t(234)=13.098$ ,  $p<0.001$ ). En la Figura 2 se muestra el total de ESAVI para la segunda dosis de la vacuna a las 48 horas y a los 3 a 20 días.

**Figura 3. ESAVI reportados para la segunda dosis de la vacuna BNT16b2, para mujeres (barras verdes) y hombres (barras azules). Las barras muestran el total de ESAVI. (Mujer,  $n=143$ ; Hombre,  $n=92$ ).**





Nuevamente los tipos de ESAVI reportados más frecuentes en las primeras 48 horas fueron: dolor en el sitio de la inyección (65.1%), somnolencia (37.9%), y cefalea (32.3%). Mientras que, entre los 3 a 20 días posteriores a la segunda dosis únicamente el 14.5% continuó presentando dolor en el sitio de la inyección, el 8.9% somnolencia y el 8.5% artralgias. La **Tabla 4** muestra la frecuencia de ESAVI reportados en los sujetos inmunizados con la vacuna BNT16b2 categorizados con base en el sexo.

La prevalencia de artralgias ( $p=0.040$ ) y mialgias ( $p=0.041$ ) fue estadísticamente mayor en mujeres respecto a los hombres dentro de las 48 horas posteriores a la inmunización; mientras que, la prevalencia de cefalea ( $p=0.046$ ) fue estadísticamente mayor en mujeres respecto a los hombres dentro de 3 a 20 días posteriores a la inmunización.

**Tabla 4 . Prevalencia de ESAVI en trabajadores de la salud del del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza inmunizados con la vacuna BNT16B2 distribuidos por sexo.**

TIPO ESAVI	SIGNOS/SINTOMAS	Dosis 1						Dosis 2					
		≤ 48h			3 a 20 días			≤ 48h			3 a 20 días		
		MUJER (%)	HOMBRE (%)		MUJER (%)	HOMBRE (%)		MUJER (%)	HOMBRE (%)		MUJER (%)	HOMBRE (%)	
NO GRAVE LOCAL	ERITEMA	11 (4.7)	7 (3.0)	2 (0.9)	2 (0.9)		6 (2.6)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)			
	DOLOR	111 (42.2)	73 (31.1)	39 (16.6)	15 (6.4)		91 (38.7)	62 (26.4)	25 (10.6)	9 (3.8)			
	EDEMA	13 (5.5)	9 (3.8)	7 (3.0)	3 (1.3)		11 (4.7)	6 (2.6)	5 (2.1)	2 (0.9)			
	INF. LOCAL	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)			
NO GRAVE SISTEMICO	CEFALEA	45 (19.1)	25 (10.6)	10 (4.3)	3 (1.3)		52 (22.1)	24 (10.2)	15 <sup>a</sup> (6.4)	3 (1.3)			
	FIEBRE	16 (6.8)	8 (3.4)	5 (2.1)	3 (1.3)		25 (10.6)	23 (9.8)	3 (1.3)	4 (1.7)			
	SOMOLENCIA	51 (21.7)	25 (10.6)	14 (6.0)	4 (1.7)		60 (25.5)	29 (12.3)	17 (7.2)	4 (1.7)			
	MALASIA	41 <sup>a</sup> (17.4)	14 (6.0)	13 (5.5)	4 (1.7)		46 <sup>a</sup> (19.6)	24 (10.2)	13 (5.5)	6 (2.6)			
	ARTRALGIAS	40 <sup>a</sup> (17.0)	14 (6.0)	13 (5.5)	5 (2.1)		50 <sup>a</sup> (21.3)	20 (8.5)	14 (6.0)	6 (2.6)			
	MIALGIAS	39 <sup>a</sup> (16.6)	13 (5.5)	12 (5.1)	5 (2.1)		49 (20.9)	20 (8.5)	13 (5.5)	6 (2.6)			
	ADENOPATIAS	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)		8 (3.4)	4 (1.7)	5 (2.1)	1 (0.4)			
GRAVE	TAQUICARDIA	1 (0.4)											

## ESAVI Y ANTECEDENTES DE RELEVANCIA

En el análisis bivariado, no se encontró relación entre prevalencia de antecedentes de atopia y antecedente de vacunación en los últimos 60 días con los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización de los trabajadores de la unidad hospitalaria inmunizados, ya que en ninguno de los casos hubo significancia estadística.

En los casos que refirieron antecedente de atopia existió un riesgo de 1.26 veces más de presentar algún ESAVI, sin embargo no fue significativo ( $p=0.735$ ). De la misma forma ocurrió, para el antecedente de inmunización con otro biológico (anti-Influenza estacional, anti-Neumococo, anti-Hepatitis B, anti-tetánica), ya que presentó un exceso de riesgo del 24% sin representar un resultado significativo ( $p=0.787$ ).

**Tabla 5 . Relación entre presencia de ESAVI y antecedentes de atopia e inmunización previa (< 60 días) a la primera aplicación de la vacuna BNT16B2 en trabajadores de la salud del del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza**

Variables	ESAVI		RMP	Chi <sup>2</sup>	IC 95%	p
	SI	NO				
<b>Sexo</b>						
Hombre	88	4	1.13	0.38*	(0.32-3.98)	0.84
Mujer	136	7				
<b>Edad</b>						
20 - 40 años	137	9	2.86	1.92 <sup>¥</sup>	(0.6-13.5)	0.168
≥ 41 años	87	2				
<b>Categoría</b>						
Administrativos	29	1				
Clínicos	195	10	1.49	0.14 <sup>¥</sup>	(0.48-12.05)	0.708
<b>Antecedentes</b>						
<b>a) Atopia</b>						
Si	72	3	1.26	0.11 <sup>¥</sup>	(0.34-4.58)	0.735
No	152	8				
<b>b) Inmunización previa (&lt; 60 días)</b>						
Si	34	2	1.24	0.073 <sup>¥</sup>	(0.26-5.99)	0.787
No	190	9				

## DISCUSIÓN

Por las características del estudio se aprecian debilidades inherentes al diseño como sesgos de memoria en los participantes o la cualidad interpretativa que le pueden dar los participantes a los síntomas que les describimos al interrogatorio, al ser trabajadores de la salud podemos considerar que este sesgo es de menor proporción en comparación con población general al estar más informados del tema. La población que se analizó tuvo una edad promedio de 38 años aproximadamente por las características demográficas de los trabajadores de salud en nuestro centro, esto podría causar un sesgo de selección y no se pueden transpolar los resultados del presente estudio a poblaciones de grupos etarios diferentes. Pese a esto se encontraron datos muy interesantes y diferencias significativas con respecto a la literatura.

El análisis de los datos obtenidos a partir del interrogatorio realizado entre junio y agosto de 2021 a 235 sujetos con esquema completo de la vacuna BNT16b2, inoculados entre diciembre de 2020 y julio del 2021, encontró que el 95.7% de los sujetos encuestados presentaron al menos un ESAVI; este resultado difiere de los reportado en el estudio *Pollack et al.*<sup>14</sup> en el cual solo se encontró ESAVI en 27% de los participantes.

Se reportaron en total 1487 ESAVI, 724 se presentaron tras la aplicación de la primera dosis (48.7%), y 763 en tras la segunda (51.3%). Tras cada inoculación se presentaron aproximadamente 3 ESAVI por sujeto.

Al categorizar la muestra por sexo, las mujeres presentaron un número mayor de ESAVI en cada inoculación respecto a los hombres. Sin embargo, el factor sexo no resultó ser un riesgo asociado a la presencia de ESAVI. Es importante tener en cuenta, que el número de ESAVI reportados fue de manera retrospectiva. Al momento de realizar el interrogatorio habían transcurrido aproximadamente 177 días de la primera dosis y 148 de la segunda, aunque este intervalo de tiempo no fue estadísticamente significativo entre sexos, pudo haber influido en el número de eventos reportados en los sujetos entrevistados.

También el número de ESAVI reportados fue mayor en las primeras 48 horas posteriores a cada inoculación respecto a los presentados entre los 3 y 20 días posteriores a esta.

Finalmente, la mayoría de los ESAVI fueron de intensidad leve. Solo un ESAVI presentado tras las primeras 48 horas posteriores a la aplicación de la primera dosis fue grave (taquicardia que requirió atención en urgencias).

## **CONCLUSIÓN:**

Los resultados de este estudio pese a sus debilidades nos ayudan a dimensionar los eventos adversos atribuibles a vacunación por la vacuna BTN162b2 en una población de trabajadores de la salud mexicanos, la mayor proporción de eventos adversos leves tanto locales como sistémicos y su mayor incidencia en mujeres son datos radicalmente distintos a los reportado previamente y son de utilidad para vislumbrar el efecto que tendría la vacuna en nuestra población.

El presente estudio solo valoro la incidencia de los efectos adversos en la población de estudio, se requieren más estudios a futuro para ver si existe diferencias significativas en de la efectividad, costo efectividad y bioseguridad de la vacuna frente a la Covid19 y sus variantes en nuestra población local en contraste con lo reportado a la literatura.

## Bibliografia:

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, Lancet 2020 Feb 15;395(10223):497-506
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565-74.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-33.
4. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 2020. 7: e35797
5. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. PLoS Pathog 2013. 9:e1003205
6. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE, Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2016. 188: 567-574
7. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020 May 12;323(18):1843-1844.
8. Gallagher, T. M. & Buchmeier, M. J. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. Virology 2021 279, 371–374
9. Li M, Moore WJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003, 426:450-454.
10. Ng ML, Tan SH, See EE, Ooi EE, Ling AE: Proliferative growth of SARS coronavirus in Vero E6 cells. J Gen Virol 2003, 84:3291-3303.
11. Vincent MJ1, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005 Aug 22;2:69.
12. Sharma, Omna et al. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Front Immunol. 2020 Oct 14;11:585354.
13. Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 17, 261–279 (2018).
14. Edward E. Walsh, M.D., Robert W. Frenck, Jr M.D., Ann R. Falsey, M.D., Nicholas Kitchin. Safety and immunogenicity of two rna-based covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med 2020; 383:2439-2450.
15. Sandbrink JB and Shattock RJ (2020) RNA Vaccines: A Suitable Platform for Tackling Emerging Pandemics? Front. Immunol. 11:608460
16. Polack, Thomas, Kitchin, Absalon. "Safety and efficacy of the BTN162b2 mRNA Covid-19 vaccine" N Engl j med 2020; 383:2603-2615 31/12.

17. Veras Godoy Miriam, Díaz Ortega José Luis. Guía técnica de aplicación de vacuna bnt162b2 pfizer/biontech contra el virus sars-cov-2, ss/censia 2021. Primera Versión, Actualizada enero 2021, Ciudad de México.
18. Xuping Xie, Jing Zou, Camila F. Fontes-Garfias, Hongjie Xia, Kena A. Swanson. "neutralization of n501y mutant sars-cov-2 by bnt162b2 vaccine-elicited sera" *Inm H* 2021, 162:188
19. Rimple Jeet Kaur, Siddhartha Dutta, Pankaj Bhardwaj, Jaykaran Charan, Sameer Dhingra, Prasenjit Mitra, Kavita Singh, Dharmveer Yadav, Praveen Sharma, Sanjeev Misra. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review *Indian J Clin Biochem.* 2021 Mar 27;1-13.
20. Mercedes Juan López, Luis Rubén Durán Fontes, Pablo Kuri Morales, Marcela Velasco González, Gabriel O'Shea Cuevas, Mikel Andoni Arriola Peñalosa, Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos, Rodrigo Reina Liceaga, Nelly Haydee Aguilera Aburto, , Fernando Gutiérrez Domínguez, Carlos Sandoval Leyva, Ignacio Federico Villaseñor Ruíz, Verónica Carrión Falcón, César Misael Gómez Altamirano, Paulina M. Saldaña Hernández, Eliazer Sánchez Hidalgo, Teresita Angélica Ramón Rivera, Emilia Cain Harari, Jenny Maribel Cortés Ibáñez, Jessica Giselle Domínguez Muñoz, Linda Donaji García Rocha. Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, SS México 2014. Primera edición, junio 2014. Ciudad de México.
21. Jorge Alcocer Varela, Alejandro Vargas García, Hugo López - Gatell Ramírez, Pedro Flores Jiménez, José Luis Alomía Zegarra, Santa Elizabeth Ceballos Liceaga, Ana Lucia de la Garza Barroso, Gabriela del Carmen Nucamendi Cervantes. "Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)". Versión 2021. Ciudad de México.

# ANEXOS:

## Anexo 1. Instrumento de recolección de datos:

Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de vacuna BNT162b2 en personal de salud del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza

FECHA DE INTERROGATORIO: _____	Folio: _____
CATEGORIA: _____	NSS: _____
EDAD: _____	SEXO: _____
FECHA DE VACUNACIÓN: _____	1A DOSIS: _____ 2A DOSIS: _____

<b>1. PRESENCIA DE ESAVI</b>									
DATOS CLÍNICOS:		Primera dosis				Segunda dosis			
		≤ 48 horas		3- 20 días		≤ 48 horas		3- 20 días	
Presencia o ausencia de:		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NO GRAVE LOCAL	Eritema								
	Dolor en el sitio de aplicación								
	Edema								
	Infección local								
NO GRAVE SISTÉMICO	Cefalea								
	Fiebre								
	Somnolencia								
	Malasia								
	Artralgias								
	Mialgias								
GRAVE	Adenopatías generalizadas								
	Otro que haya ameritado Hospitalización:								
	Especifique:								
	Especifique:								

<b>2. ANTECEDENTES</b>					
Atopia:		SI	NO		
a) Dermatitis				Anafilaxia:	SI
b) Conjuntivitis				a) Medicamento oral:	NO
c) Asma				b) Medicamento inyectado:	
d) Alimentos:				c) Vacuna:	
e) Medicamentos:				d) Producto biológico:	
f) Elementos ambientales:				e) Otro:	
				e) Otro:	
ESAVI grave con otra vacuna o biológico:		SI	NO	Inmunización previa con otra vacuna:	SI
Especifique reacción:				Indicar vacuna:	NO
Tipo de vacuna o biológico:				Fecha de aplicación:	

Realizo el interrogatorio: Dr. Luis Fernando Zepeda Palacio

Firma: \_\_\_\_\_

## Anexo 2. Carta consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<b>Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de vacuna BNT162b2 en personal de salud del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza</b>
Lugar y fecha:	Hospital de Infectología “Dr. Manuel Hernández Mendez” de Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México. Se llevará a cabo de Marzo a Mayo del 2021.
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Los trabajadores de salud que laboran en centros designados para la atención de pacientes con COVID-19 son considerados como sujetos con alto riesgo de infección. Por las características de nuestro personal, conocer la prevalencia de ESAVI nos permitirá ver con mayor exactitud esta información y un análisis más confiable.</p> <p>Determinar prevalencia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en los trabajadores inmunizados con BNT162b2 del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza.</p>
Procedimiento:	Se solicitará al servicio de SPPTIMSS el censo de trabajadores inmunizados con vacuna BioTECH/Pfizer BTN162B2. Se invitará a todos los trabajadores (personal médico, enfermería, inhala terapia, técnicos radiólogos, personal de laboratorio, personal administrativo, personal de limpieza y conservación) que cumplan los criterios de inclusión de nuestro estudio, que hayan recibido inmunización completa (2 dosis) con vacuna BioTECH/Pfizer BTN162B2. Si usted acepta participar y firma este consentimiento informado se solicitará que conteste un cuestionario de manera verbal, las dudas que surjan durante el interrogatorio serán aclaradas por el investigador.
Posibles riesgos y molestias:	No hay riesgos
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No percibirá ningún beneficio económico por participar en esta investigación, sin embargo podrá conocer los resultados de la investigación y por lo tanto, la frecuencia del evento, lo cual ayudará en un futuro para una mejor toma de decisiones.
Posibles beneficios para la sociedad	BNT162b2 es una vacuna nobel de mRNA y fue la vacuna que se aplicó a la primera línea de atención en la contingencia Covid19 tanto en el Instituto Mexicano del Seguro Social como en otros componentes públicos del sector salud, se ha reportado como una de las más efectivas en el mercado, la realización de este estudio es un sólido aporte científico para nuestra sociedad para conocer los ESAVI en una población representativa Mexicana, el conocimiento de la frecuencia y características de los ESAVI no permite entender la seguridad con la cual se puede



	<p>aplicar al resto de los Mexicanos y justificar su costo efectividad en comparación contra otras vacunas del mercado.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>Los datos obtenidos se codificarán de tal manera que no se usarán datos personales, se mantendrá la privacidad y confidencialidad, respetando la dignidad, bienestar y derechos del paciente según lo estipulado en la Ley General de Salud.</p>
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<p>Dr. Luis Fernando Zepeda Palacio, "Hospital de Infectología", Centro Médico Nacional la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo La Raza 02990 Ciudad de México. Teléfono: 5548228299 E-mail: <a href="mailto:zepalu00@gmail.com">zepalu00@gmail.com</a></p>
Colaboradores:	<p>Dra. María del Carmen Silva Escamilla, "Hospital de Infectología", Centro Médico Nacional la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo La Raza 02990 Ciudad de México. Teléfono: 5528854937 E-mail: <a href="mailto:maria.silvae@imss.gob.mx">maria.silvae@imss.gob.mx</a></p>
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	<p>Comité de ética 35028 de esta unidad ubicado en Jacarandas Esquina con Vallejo s/n Azcapotzalco CP 02990 Ciudad de México en el tercer piso de la consulta externa en la división de investigación, Teléfono (55) 57 14 59 00 extensión 24431, Correo electrónico <a href="mailto:comiteetica35028@imss.gob.mx">comiteetica35028@imss.gob.mx</a>.</p>
<p>Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído el contenido de este formato de consentimiento a mi satisfacción. Al firmar este formato estoy de acuerdo con participar en la investigación que aquí se describe.</p>	
<p>_____ Nombre y firma del sujeto</p>	<p>_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>
<p>_____ Testigo 1</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____ Testigo 2</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p><b>Clave: 2810-009-013</b></p>	