

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
REUMATOLOGÍA

“FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A VACUNACIÓN EN
PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:
DRA. VANESSA BALDERAS REYES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ

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

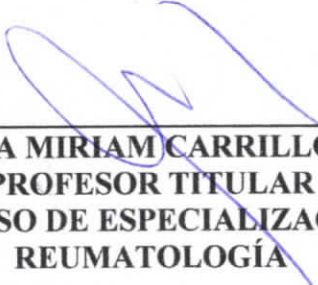
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**“FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A VACUNACIÓN EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS”**

AUTOR: DRA. VANESSA BALDERAS REYES

Vo. Bo.



DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
REUMATOLOGÍA

Vo. Bo.





DR. ISRAEL DAVID PÉREZ MORENO
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**“FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A VACUNACIÓN EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS”**

Vo. Bo.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above a solid horizontal line.

**DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
REUMATOLOGÍA**

DEDICATORIAS

A Dios, por ser mi camino.

A mi familia, por ser mi impulso.

A mis profesores, por ser mi guía y apoyo.

FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

RESUMEN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes (AIRD) e inflamatorias crónicas (cln-RD), como enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis afectan al menos al 1-2% de la población mundial ². Se ha evidenciado que los pacientes con AIRD / cln-RD tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves debido a la disregulación del sistema inmunológico y el uso de medicamentos inmunosupresores², por tanto, la vacunación es particularmente importante en los pacientes con AIRD, lo que potencialmente se traduce en una menor tasa de ingresos hospitalarios debido a infecciones, visitas a la sala de emergencias y la tasa de enfermedades infecciosas invasivas. Las enfermedades infecciosas que son potencialmente prevenibles mediante vacunación, de acuerdo a las recomendaciones de EULAR en 2019, son: influenza, neumonía por neumococo, tétanos, hepatitis, herpes zóster, virus del papiloma humano⁴, y recientemente, el Colegio Americano de Reumatología recomienda la prevención de infección por SARS-COV-25. Hay poca información sobre los efectos adversos de las vacunas en pacientes con enfermedades reumáticas, entre la literatura disponible ha reportado que el total de efectos adversos posterior a la vacuna contra influenza ha sido de 42% en pacientes con artritis reumatoide y de 60% en el caso de los pacientes con enfermedades reumáticas vacunados contra SARS-COV-2 ²⁴ y ²⁵.

Objetivo: Describir la frecuencia con la que se presentaron eventos adversos asociados a vacunación posterior a la aplicación de la vacuna contra influenza, neumococo, tétanos,

hepatitis, virus de papiloma humano y SARS-COV-2 en los pacientes con enfermedades reumáticas del Hospital Regional 1° de Octubre.

Metodología: Se realizará un estudio Observacional, Descriptivo, Transversal, Prospectivo mediante la aplicación de una encuesta a los pacientes de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Regional 1° de Octubre. Se realizará descripción estadística de cada variable mediante medidas de resumen tales como porcentajes y para el análisis comparativo de las frecuencias de variables cualitativas nominales, se utilizará la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de frecuencia menor a 5).

ÍNDICE

Título del proyecto	2
Resumen.....	2
Abreviaturas.....	5
Introducción	6
Antecedentes.....	9
Planteamiento del problema.....	23
Pregunta de investigación.....	24
Justificación	24
Hipótesis (si es el caso).....	25
Objetivo General	25
Objetivos particulares	25
Metodología de la Investigación	26
Aspectos éticos.....	30
Consentimiento informado.....	38
Condiciones de bioseguridad.....	39
Recursos.....	39
Cronograma de actividades programadas.....	40
Resultados	41
Discusión	47
Conclusiones	51
Referencias bibliográficas.....	52
Anexos.....	57

ABREVIATURAS

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AEFI: Evento adverso posterior a vacunación

AIRD: Enfermedades reumáticas autoinmunes

cln-RD: Enfermedades reumáticas autoinflamatorias crónicas

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo

FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FARMEsc: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales

FARMEb: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológico

FARMEt: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

JAK: Janus cinasa

LES: Lupus eritematoso sistémico

LD: Dosis baja

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SD: Dosis estándar

TNF: Factor de necrosis tumoral

VPH: Virus del papiloma humano

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de patologías con más de doscientos diagnósticos específicos ¹, mismas que se pueden ser divididas, a grosso modo, en autoinmunes y no autoinmunes.

Las enfermedades reumáticas autoinmunes (AIRD) e inflamatorias crónicas (cln-RD), como enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis afectan al menos al 1-2% de la población mundial ²; en México se reportó la prevalencia de las enfermedades reumáticas más frecuentes como lo son: Osteoartritis 10.5%, artritis reumatoide 1.6%, fibromialgia 0.4%, gota 0.3%, espondilitis anquilosante 0.14%, lupus eritematoso sistémico 0.07%, esclerodermia 0.02% ³.

Se ha evidenciado que los pacientes con AIRD / cln-RD tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves debido a la disregulación del sistema inmunológico y el uso de medicamentos inmunosupresores², incluidos los glucocorticoides (GC), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME): FARME sintéticos convencionales (FARMEsc), biológicos (FARMEb) y sintéticos dirigidos (FARMEt). Por tanto, la prevención de infecciones es crucial en el manejo de pacientes con AIRD. La vacunación previene las infecciones al inducir y / o mejorar la inmunidad protectora. La vacunación es particularmente importante en los pacientes con AIRD, lo que potencialmente se traduce en una menor tasa de ingresos hospitalarios debido a infecciones, visitas a la sala de emergencias y la tasa de enfermedades infecciosas invasivas. Sin embargo, la población con AIRD sufre de una aceptación subóptima de vacunas, en parte debido a una baja tasa de derivación para la vacunación por parte de los reumatólogos y otros médicos tratantes, otro factor importante se relaciona con las

preocupaciones de los pacientes sobre la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas⁴.

Las enfermedades infecciosas que son potencialmente prevenibles mediante vacunación, de acuerdo a las recomendaciones de EULAR en 2019, son: influenza, neumonía por neumococo, tétanos, hepatitis, herpes zóster, virus del papiloma humano (VPH)⁴, y recientemente, el ACR recomienda la prevención de infección por SARS-COV-2. Esta última cobra especial relevancia ante la actual pandemia por SARS-COV-2, agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19 por sus siglas en inglés), ya que aquellos pacientes con enfermedades reumáticas en general tuvieron mayor riesgo de desarrollar neumonía severa y hospitalización por COVID-19 que el resto de la población con un OR1.91 (IC95% 1.41-2.61), siendo la artritis reumatoide (OR 2.01 1.23–3.28) , lupus eritematoso sistémico (OR 3.38 1.28–8.95), síndrome de Sjögren (OR 4.90 1.86–12.94), vasculitis (OR 3.90 1.27–11.99) y polimialgia reumática (OR 2.71 1.23–6.02) las enfermedades con mayor riesgo; también el tipo de tratamiento administrado en éstos pacientes incrementó las posibilidades de COVID-19 severo siendo el rituximab (OR 12.88 5.82–28.51) y los inhibidores de JAK (OR 7.36 1.06–51.22) los de mayor riesgo⁶.

Los datos sobre COVID-19 en México son relevantes ya que (hasta el 27 de agosto de 2021) se han reportado 3,311,317 casos confirmados y 257,150 defunciones ⁷. Dado que no hay un tratamiento específico, la actual estrategia contra dicha pandemia, está siendo la aplicación de diversas vacunas contra SARS-COV-2, siendo así que el Colegio Americano de Reumatología recomienda que los pacientes con enfermedades reumáticas deben recibir la vacuna a pesar del riesgo teórico de brote en enfermedades reumáticas autoinmunes o empeoramiento de la enfermedad después la aplicación de

dicha vacuna, ya que el beneficio de la vacuna COVID-19 para pacientes con esas enfermedades supera al riesgo potencial de autoinmunidad de nueva aparición⁵. Este riesgo teórico tiene su origen desde que se han descrito eventos adversos inmunológicos relacionados con vacunas; por ejemplo, la evidencia de un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré después de la vacuna contra la influenza , una asociación entre la vacuna contra el papiloma como desencadenante de lupus eritematoso sistémico en pacientes susceptibles, y los episodios de desmielinización inmune después de la vacuna contra la hepatitis B se sugirieron previamente, aunque la causalidad directa es discutible ⁸. En el contexto de la vacunación contra COVID-19, en Israel, se han reportado 8 casos de fenómenos autoinmunes después de la aplicación de la vacuna tales como poliartritis simétrica, oligoartritis, panuveítis como exacerbación de la enfermedad de Behcet, pericarditis (de nueva aparición y recurrente), miocarditis, enfermedad similar a la arteritis temporal y fiebre de origen desconocido, lo que sugiere una posible asociación entre estas vacunas y la autoinmunidad⁹.

En este sentido, y relacionando las enfermedades autoinmunes con la probable exacerbación provocada por las vacunas es importante conocer lo que está sucediendo en México en cuanto a la administración de las vacunas utilizadas en la Estrategia Nacional de Vacunación; cuyos efectos adversos más frecuentes son dolor en el sitio de inyección, cefalea, debilidad, mialgias, artralgias, mareo, escalofríos incluso fiebre, de acuerdo a lo reportado por la Secretaría de Salud^{10,11}.

ANTECEDENTES

La vacunación segura implica que la vacunación no tiene efectos adversos graves y no exacerba la enfermedad subyacente. Especialmente para las vacunas vivas atenuadas, la seguridad es una preocupación importante⁴. Con base en los datos de seguridad de las diferentes vacunas, EULAR⁴ y ACR⁵ recomiendan lo siguiente: 1) Se debe considerar seriamente la vacunación contra la influenza y antineumocócica para la mayoría de los pacientes con AIRD, 2) los pacientes con AIRD deben recibir la vacuna antitetánica de acuerdo con las recomendaciones para la población general, 3) la vacuna contra la hepatitis A y la hepatitis B debe administrarse a los pacientes con AIRD en riesgo, 4) se puede considerar la vacunación contra el herpes zóster en pacientes de alto riesgo con AIRD, 5) los pacientes con AIRD, en particular los pacientes con LES, deben recibir vacunas contra el VPH de acuerdo con las recomendaciones para la población general, y 6) los pacientes con enfermedades reumáticas deben recibir la vacuna contra SARS-COV-2 a pesar del riesgo teórico de brote en enfermedades reumáticas autoinmunes o empeoramiento de la enfermedad después la aplicación de dicha vacuna (como se mencionó previamente).

En una cohorte Italiana se reportó una incidencia de casos confirmados de COVID-19 de 0.62% en pacientes con enfermedades reumáticas¹², y en el registro REUMACOV Brasil se encontró que el uso de glucocorticoides y ciclofosfamida tienen asociación con desenlaces desfavorables por COVID-19¹³.

Dado lo anterior, la aplicación de vacunas contra SARS-COV-2, es la mejor medida para disminuir el riesgo de infección y aún más, el riesgo de la forma grave de la enfermedad.

En México las vacunas disponibles son Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Sputnik V, Sinovac, Cansino y Janssen; cuyos efectos adversos más frecuentes son dolor en el sitio

de inyección, cefalea, debilidad, mialgias, artralgias, mareo, escalofríos incluso fiebre, de acuerdo a lo reportado por la Secretaría de Salud¹⁰ y ¹¹.

Para la aprobación de estas vacunas se realizaron estudios en los que se demostró su eficacia y seguridad. En el caso de la vacuna BNT162b2 también conocida como Pfizer-BioNTech (termino que se empleará en adelante), se realizó un ensayo clínico aleatorizado¹⁴, en el que incluyeron a personas mayores de 16 años de edad, sanas o con alguna enfermedad crónica estable, excluyendo a aquellos pacientes con terapia inmunosupresora o con diagnóstico de alguna enfermedad que condicionara inmunodepresión. Los participantes recibieron 2 inyecciones con 21 días de diferencia entre cada una, ya fuera de vacuna o de placebo; el primer objetivo principal fue la eficacia de la vacuna contra COVID-19 confirmado iniciando por lo menos 7 días después de la segunda dosis aquellos participantes sin evidencia de infección por SARS-COV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis; el segundo objetivo principal fue la eficacia en participantes con o sin evidencia de infección. En cuanto a la seguridad evaluaron la presencia de efectos secundarios locales y sistémicos, así como el uso de antipiréticos y analgésicos con una mediana de seguimiento de 2 meses. Un total de 43,448 participantes fueron incluidos, de los cuales 37,706 tuvieron seguimiento de 2 meses, de éstos, 18,860 recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech y 18,846 recibieron placebo. Como resultados encontraron 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes asignados la vacuna Pfizer-BioNTech y 162 casos entre los asignados a placebo; la vacuna Pfizer-BioNTech fue 95% efectivo en la prevención de Covid-19 (intervalo de confianza del 95%, 90,3 a 97,6). Se observó una eficacia similar de la vacuna (generalmente del 90 al 100%) en todos los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal de referencia y la presencia

de enfermedades coexistentes. Entre los 10 casos de Covid-19 grave de inicio después de la primera dosis, 9 ocurrieron en receptores de placebo y 1 en un receptor de vacuna. El perfil de seguridad de la vacuna Pfizer-BioNTech se caracterizó por la presencia de dolor en el sitio de inyección hasta en un 83% de los cuales el 50% presentó dolor leve, los eventos sistémicos de mayor frecuencia fueron fatiga y cefalea con un 59 y 52% respectivamente. Se informaron cuatro eventos adversos graves relacionados entre los receptores de la vacuna Pfizer-BioNTech (lesión del hombro relacionada con la administración de la vacuna, linfadenopatía axilar derecha, arritmia ventricular paroxística y parestesia del miembro pélvico derecho). Murieron dos receptores de la vacuna (uno por arteriosclerosis, uno por paro cardíaco), al igual que cuatro receptores de placebo (dos por causas desconocidas, uno por evento cerebrovascular hemorrágico y uno por infarto miocárdico). Los investigadores consideraron que ninguna muerte estaba relacionada con la vacuna o el placebo. No se observaron muertes asociadas a Covid-19. El control de seguridad continuará durante 2 años después de la administración de la segunda dosis de vacuna.

La evaluación de la seguridad y eficacia de la vacuna AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) se realizó mediante el análisis intermedio de 4 ensayos clínicos aleatorizados cegados en 3 países¹⁵: COV001 (fase 1/2; Reino Unido), COV002(fase 2/3; Reino Unido), COV003 (fase 3; Brasil) y COV005(fase 1/2; Sudáfrica) en los que incluyeron a participantes mayores de 18 años de edad para recibir 2 dosis de la vacuna AstraZeneca o de placebo; se evaluó la aplicación de distintas dosis, uno grupo en el que recibieron las dosis estándar(SD / SD); y otro que recibió media dosis como primera dosis (dosis baja) y una dosis estándar como segunda dosis (cohorte LD / SD).El análisis de la eficacia incluyó participantes seronegativos que desarrollaron COVID-19 confirmado

posterior a 14 días después de la segunda dosis. En total incluyeron 23,848 participantes de los cuales 11,636 participantes se incluyeron en el análisis de eficacia primario provisional (7548 en el Reino Unido y 4088 en Brasil). En los participantes que recibieron dos dosis estándares, la eficacia de la vacuna fue 62.1% (IC95% 41-75.7) y en los participantes que recibieron una dosis baja seguida de una dosis estándar, la eficacia fue 90%. Eficacia general de la vacuna en ambos grupos fue del 70,4% (IC95% IC 54,8-80,6). A partir de los 21 días posteriores a la primera dosis, hubo 10 casos que requirieron hospitalización por COVID-19, todos en el brazo de control; dos fueron clasificados como COVID-19 severo, incluyendo una muerte. 175 eventos adversos graves ocurrieron en 168 participantes, 84 eventos en el grupo de la vacuna AstraZeneca y 91 en el grupo control. Tres eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con una vacuna: uno en el grupo ChAdOx1 nCoV-19, uno en el grupo control, y uno en un participante que permanece enmascarado a la asignación de grupo. Concluyeron que la vacuna AstraZeneca tiene un perfil de seguridad aceptable y se ha demostrado que es eficaz contra COVID-19 sintomático en este análisis intermedio de los ensayos clínicos.

En Rusia, hicieron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac)¹⁶, en el que incluyeron participantes de al menos 18 años, con PCR e IgG/IgM negativos para el SARS-CoV-2 y, sin enfermedades infecciosas en los 14 días anteriores a la inscripción y sin otras vacunas en los 30 días anteriores inscripción. Los participantes fueron asignados al azar (3: 1) para recibir la vacuna o el placebo. La vacuna fue administrada con dosis de refuerzo con 21 días de diferencia entre ambas dosis. El desenlace primario fue identificar la proporción de participantes con COVID-19 confirmado por PCR desde el día 21 después de recibir la primera dosis. Se evaluaron los eventos adversos graves en todos los

participantes que habían recibido al menos una dosis, y se evaluaron los eventos adversos raros en todos los participantes que habían recibido dos dosis. Incluyeron 21,977 adultos de los cuales 16 501 fueron asignados al azar al grupo de vacuna y 5476 al grupo placebo. Un total de 19866 recibieron dos dosis de vacuna o placebo y se incluyeron en el análisis del desenlace primario. Se confirmó el diagnóstico de COVID-19 en el 0,1% de los participantes en el grupo de la vacuna vs 13% del grupo placebo; la eficacia de la vacuna fue del 91,6%(IC95% 85.6–95.2). La mayoría de los eventos adversos notificados fueron de grado 1 (94%). Los efectos adversos graves se presentaron en un 0.3% de los participantes en el grupo de la vacuna y 0.4% en el grupo de placebo; ninguno se consideró asociado con la vacunación. Se informaron cuatro muertes durante el estudio (tres participantes en el grupo de la vacuna y uno en el grupo placebo), ninguno de los cuales se consideró relacionado con la vacuna.

La vacuna Sinovac (CoronaVac) fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego¹⁷, en el que incluyeron a voluntarios de 18 a 59 años sin antecedentes de COVID-19. Los criterios de exclusión incluyeron (pero no se limitaron a) la terapia inmunosupresora (incluidos los esteroides) dentro de los últimos 6 meses, trastornos hemorrágicos, asplenia y recepción de hemoderivados o inmunoglobulinas dentro de los últimos 3 meses. La cohorte K1 estaba formada por trabajadores de la salud (asignados al azar en una proporción de 1: 1) e individuos distintos a los trabajadores de la salud también fueron reclutados en la cohorte K2 (aleatorizados en una proporción de 2: 1). Los participantes recibieron vacuna o placebo los días 0 y 14. El desenlace primario de eficacia fue la prevención de COVID-19 confirmado por PCR al menos 14 días después de la segunda dosis. Incluyeron a 10 214 participantes; durante un período de

seguimiento medio de 43 días (IQR 36-48), 9 casos en el grupo de vacuna presentaron COVID-19 confirmado por PCR, y en el grupo placebo se notificaron 32 casos 14 días o más después la segunda dosis, con una eficacia de la vacuna de 83.5% (IC95% 65.4–92.1). Las frecuencias de cualquier adverso fueron de 18.9% en el grupo de la vacuna y 16.9% en el grupo de placebo, no se reportaron muertes ni eventos adversos de grado 4. El evento adverso sistémico más común fue la fatiga en 8,2 de los participantes del grupo de vacuna y 7% en el grupo de placebo, p El dolor en el lugar de la inyección fue el adverso local más frecuente en 2.4% en el grupo de vacuna y 1.1% en el grupo de placebo; concluyendo que la vacuna Sinovac tiene una alta eficacia contra COVID-19 con un buen perfil de seguridad.

La vacuna de Johnson & Johnson (Ad26.COV2. S) fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado¹⁸, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron a participantes adultos en una proporción de 1: 1 para recibir una dosis única de la vacuna de Johnson & Johnson o placebo. Los puntos finales primarios fueron la eficacia de la vacuna contra COVID 19 de moderada a grave con un inicio después de 14 días y 28 días después de la administración de la vacuna y también se evaluó la seguridad. Se incluyeron 19,630 participantes que recibieron la vacuna y 19,691 que recibieron placebo. La vacuna protegió contra Covid-19 moderado a grave-crítico con inicio al menos 14 días después de su administración en 116 casos en el grupo de vacuna frente a 348 en el grupo de placebo; la eficacia fue del 66,9% (IC95% 59 a 73.4) y al menos 28 días después de la administración en 66 frente a 193 casos; con una eficacia del 66,1% (IC95% 55 a 74.8). La eficacia de la vacuna fue mayor contra Covid-19 grave-crítico en un 76,7% (IC95% 54.6 a 89.1) para el inicio en ≥ 14 días y 85,4% (IC95% 54.2 a 96.9) para el inicio a los 28 días. La reactogenicidad fue mayor con la vacuna que con placebo, pero en general

fue leve a moderado y transitorio. La incidencia de eventos adversos graves se equiparó entre los dos grupos. Se produjeron tres muertes en el grupo de la vacuna (ninguna estuvo relacionada con Covid-19), y 16 en el grupo de placebo (5 estaban relacionados con Covid-19).

La Organización Mundial de la Salud define como evento adverso posterior a vacunación (AEFI por sus siglas en inglés) a cualquier evento médico que sigue a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable, involuntario, síntoma o enfermedad. Además, lo clasifica como AEFI no grave, el cual no representa un riesgo potencial para la salud del receptor y AEFI grave que es un evento que causa la muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en una discapacidad / incapacidad persistente o significativa, o es una anomalía congénita / defecto congénito 19. La Secretaría de Salud en México define los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación y/o Inmunización (ESAVI) como manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización; así también define vacuna como un compuesto formado por microorganismos completos, ya sea muertos o atenuados o por fracciones moleculares de éstos en forma de toxoides, o de proteínas que tienen como finalidad la activación del sistema inmune de las personas que los reciben, para la producción de anticuerpos y/o de linfocitos T32.

Es importante mencionar que en México existe la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-201233, Instalación y operación de la farmacovigilancia que clasifica los efectos adversos de la siguiente manera:

De acuerdo a la severidad:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.
- Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

De acuerdo al desenlace:

- Graves (serias). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que causan la muerte de paciente, ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- No graves. A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad mencionados previamente.

La notificación de los eventos adversos, de acuerdo con la Calidad de la información entendiéndolo por ello la exhaustividad e integridad de los datos que contiene, se clasifican en:

Grado 0. Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.

Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha del evento adverso y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

La notificación se llevará a cabo durante la atención médica, en los estudios clínicos fase I, II, III y IV de intervención, durante las actividades del plan de manejo de riesgos, durante el Programa Nacional de Vacunación, en el caso de los estudios clínicos, la obligación de la notificación recae conjuntamente en el patrocinador y el investigador principal que dirige el estudio. La notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) será solamente por una de las dos partes y previo acuerdo de ambas.

Los medios de envío de notificaciones serán los siguientes:

- Por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx
- Por teléfono: (55) 50805200 extensión: 1452.
- A través del Centro Integral de Servicios (CIS) en Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, C.P. 03810, Deleg. Benito Juárez, México, D.F.
- A través de la página de la COFEPRIS. www.cofepris.gob.mx

Las notificaciones deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:

- Graves (serio), en un periodo de no más de 15 días naturales posteriores a su identificación.

- No graves (leves, moderadas y severas), en un periodo de no más de 30 días naturales posteriores a su identificación.

En México se han reportado que, hasta el 27 de agosto de 2021, 57 millones 343 mil 646 personas mayores de 18 años, es decir 64% de la población, han recibido al menos una dosis de vacuna contra el virus SARS-CoV-2. Del total de personas vacunadas, 33 millones 220 mil 439, que representan 58%, completaron esquema de inmunización, mientras que 24 millones 123 mil 207, que son el 42% del total, cuentan con medio esquema²⁰.

Como se mencionó previamente, existen efectos adversos relacionados con la vacuna y su frecuencia en la población general, pero se sabe poco de estos efectos en los pacientes con enfermedades reumáticas, ya que no fueron incluidos en los ensayos clínicos realizados para la autorización de las vacunas, a pesar de esto, han sido publicados algunos estudios que describen este aspecto (tabla 1) siendo así que en Holanda²¹ se aplicó una encuesta a pacientes con enfermedades autoinmunes (entre las que destacan artritis reumatoide y esclerosis múltiple) que recibieron la primer dosis de la vacuna COVID-19 comparándolo con pacientes sanos, las vacunas aplicadas fueron AstraZeneca, Pfizer-BioNTech y Moderna, encontrando que el 51% de los vacunados presentaron al menos un efecto adverso leve, y 21% reportaron efectos adversos moderados, y 1% con efectos adversos severos; de todos los efectos adversos, el más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección en un 39%; además se presentaron efectos adversos sistémicos en un 44% de los pacientes, siendo los más frecuentes la fatiga y la cefalea en un 28% y 25% respectivamente, cabe destacar que la frecuencia de estos síntomas presentó la misma distribución en los 3 tipos de vacunas; además se

presentaron artralgia en un 10%, y deterioro de la enfermedad autoinmune solo se reportó en 5%.

Otro estudio realizado en Italia²², aplicaron un cuestionario sobre efectos adversos posterior a la aplicación de la vacuna COVID-19 en 325 pacientes con enfermedades reumáticas, incluyendo enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis, lupus eritematoso sistémico) y enfermedades no autoinmunes (osteoporosis, osteoartrosis, fibromialgia) encontrando efectos adversos en 42% posterior a la primer dosis y 26% posterior a la segunda dosis, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de infección en 17%, 12% cefalea, 12% fiebre, 10% mialgia y 10% fatiga. Las recaídas de las enfermedades autoinmunes se reportaron en 2.2%, los pacientes con enfermedad controlada presentaron efectos adversos en 29%, aquellos con actividad leve de la enfermedad reportaron 57% y aquellos con actividad moderada-severa los presentaron en 63%.

En estudio transversal multicéntrico basado en una encuesta²³, buscaron la frecuencia con la que se presentaron efectos adversos de las vacunas COVID-19 en pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), incluyeron a 696 pacientes de 30 países, la vacuna que fue aplicada con mayor frecuencia fue Pfizer-BioNTech (57%), seguida de Sinovac (22%), AstraZeneca 10% y por último Moderna (8%). Los efectos adversos se presentaron en un 45% después de la primer dosis, y en 53% después de la segunda dosis, solo el 3% presentó un brote de la enfermedad confirmado por médico; dentro de los síntomas durante el brote se encuentran los siguientes: artralgias/mialgias/artritis 90%, fatiga 86%, fiebre 48%, anemia/trombocitopenia/leucopenia 38%, daño renal 10%, pleuritis 5%, pericarditis 5% y manifestaciones neuropsiquiátricas 0%; además reportaron la frecuencia de efectos

adversos por cada vacuna informando que AstraZeneca fue la vacuna con mayor cantidad de efectos adversos en un 64.4%, segunda de Moderna con 61.4%, Pfizer-BioNTech 42.4% y Sinovac 37.8%.

En India²⁴ encuestaron a 724 pacientes con enfermedades reumáticas quienes habían recibido al menos una dosis de vacuna AstraZeneca o Covaxin, analizaron 2 grupos, aquellos con AIRD y otro con enfermedades reumáticas no autoinmunes (NAIRD), encontrando los siguientes efectos adversos: Fatiga 17.93% vs 17.06% NAIRD, Fiebre 18.32% vs 19.90%, Mialgia 9.55% vs 12.32%, Cefalea 13.84% vs 11.37%, Total de efectos adversos 59.6% vs 60.6%.

Al hablar sobre la seguridad del resto de las vacunas, podemos mencionar que, en el 2010, en Italia, reportaron la seguridad de la vacuna contra influenza en pacientes con artritis reumatoide tratados con agentes anti-TNF (perteneciente a FARMEb), realizaron una cohorte donde únicamente encontraron efectos adversos leves sin diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos siendo del 42% en pacientes con artritis reumatoide y de 40% de los sujetos del grupo control²⁵.

En Boston²⁶ hicieron un estudio retrospectivo sobre seguridad de la vacuna contra herpes zoster en pacientes con enfermedades reumáticas, evaluaron a 403 pacientes de los cuales el 5.7% presentaron brote de la enfermedad después de la primera dosis y el 2.3% después de la segunda dosis, y solo el 0.2% tuvieron brote con la aplicación de ambas dosis.

Por último, es relevante mencionar que una de las herramientas para obtener información sobre la presentación de AEFI, es la encuesta creada por EULAR, la cual está diseñada para ser aplicada por personal de salud, motivo por el cual no fue requerida la validación de la misma, dicha encuesta está dirigida a pacientes con enfermedades reumáticas que han recibido la aplicación de al menos una dosis de vacuna, interrogando el diagnóstico de la enfermedad de base, el tratamiento que usa, la presencia de síntomas posterior a la aplicación de la vacuna, datos sociodemográficos³¹; dicha encuesta se describe a detalle en anexo 2.

TABLA 1. RESUMEN DE ARTÍCULOS SOBRE AEFI

ESTUDIO/AUTOR	MUESTRA	VACUNAS	RESULTADO: EFECTOS ADVERSOS																		
²¹ BOEKEL, Laura, et al.	505 Pacientes con enfermedades autoinmunes	AstraZeneca Pfizer-BioNTech Moderna	<ul style="list-style-type: none"> • 51% al menos un efecto adverso leve • 21% efectos adversos moderados • 1% efectos adversos severos • 5% deterioro de la enfermedad autoinmune 																		
²² ROTONDO, Cinzia, et al.	325 Pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes y no autoinmunes	AstraZeneca Pfizer-BioNTech	<ul style="list-style-type: none"> • 42%: pacientes después de la primera dosis de vacuna • 26% pacientes después de la segunda dosis • 2.2% recaídas de las Enfermedades Reumáticas 																		
²³ FELTEN, Renaud, et al.	696 Pacientes con LES	Pfizer-BioNTech Sinovac AstraZeneca Moderna	<ul style="list-style-type: none"> • 45% pacientes después de la primera dosis de vacuna • 53% pacientes después de la segunda dosis de vacuna • 3% presentaron Brote de LES después de la vacunación <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas durante el brote: <table> <tr> <td>Fiebre</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Artralgia, mialgia, artritis</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>Pleuritis</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Pericarditis</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Daño renal</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Manifestaciones neuropsiquiátricas</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anemia, trombocitopenia, leucopenia</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>86%</td> </tr> </table> 	Fiebre	48%	Artralgia, mialgia, artritis	90%	Pleuritis	5%	Pericarditis	5%	Daño renal	10%	Manifestaciones neuropsiquiátricas	0	Anemia, trombocitopenia, leucopenia	38%	Fatiga	86%		
Fiebre	48%																				
Artralgia, mialgia, artritis	90%																				
Pleuritis	5%																				
Pericarditis	5%																				
Daño renal	10%																				
Manifestaciones neuropsiquiátricas	0																				
Anemia, trombocitopenia, leucopenia	38%																				
Fatiga	86%																				
²⁴ CHERIAN, Somy, et al.	724 Pacientes con AIRD y NAIRD	ASRAZENECA COVAXIN	<table> <thead> <tr> <th></th> <th>AIRD</th> <th>NAIRD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fatiga</td> <td>(17.93%)</td> <td>(17.06%)</td> </tr> <tr> <td>Fiebre</td> <td>(18.32%)</td> <td>(19.90%)</td> </tr> <tr> <td>Mialgia</td> <td>(9.55%)</td> <td>(12.32%)</td> </tr> <tr> <td>Cefalea</td> <td>(13.84%)</td> <td>(11.37%)</td> </tr> <tr> <td>Total de efectos adversos</td> <td>(59.6%)</td> <td>(60.6%)</td> </tr> </tbody> </table>		AIRD	NAIRD	Fatiga	(17.93%)	(17.06%)	Fiebre	(18.32%)	(19.90%)	Mialgia	(9.55%)	(12.32%)	Cefalea	(13.84%)	(11.37%)	Total de efectos adversos	(59.6%)	(60.6%)
	AIRD	NAIRD																			
Fatiga	(17.93%)	(17.06%)																			
Fiebre	(18.32%)	(19.90%)																			
Mialgia	(9.55%)	(12.32%)																			
Cefalea	(13.84%)	(11.37%)																			
Total de efectos adversos	(59.6%)	(60.6%)																			

²⁵ Salemi, S., et al	28 pacientes con AR tratados con anti-TNF vs 20 sanos	INFLUENZA	AR	SANOS
			Total de eventos adversos	42% 40%
²⁶ STEVENS, Emma, et al.	403 pacientes con enfermedades reumáticas	HERPES ZÓSTER	Primer dosis Segunda dosis Ambas dosis	BROTE 5.7% 2.3% 0.2%
²⁷ MOK, Chi Chiu, et al	50 pacientes con lupus eritematoso sistémico	Virus del papiloma humano	Locales Rash Cefalea	6% 2% 2%
²⁸ DONALISIO, Maria Rita, et al	78 individuos	Neumococo	Locales Malestar general Fiebre Cefalea	67.9% 6.4% 2.6% 3.8%
²⁹ HABER, Penina, et al	1,798 individuos	Toxoide tetánico	Locales Fiebre Dolor Cefalea	57% 18% 15% 11%
³⁰ WOO, Emily Jane, et al.	305 individuos	Hepatitis	No serias Serias	42% 35%

Fuente:

- BOEKEL, Laura, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *The Lancet Rheumatology*, 2021.
- ROTONDO, Cinzia, et al. Preliminary Data on Post Market Safety Profiles of COVID 19 Vaccines in Rheumatic Diseases: Assessments on Various Vaccines in Use, Different Rheumatic Disease Subtypes, and Immunosuppressive Therapies: A Two-Centers Study. *Vaccines*, 2021, v ol. 9, no 7, p. 730.
- FELTEN, Renaud, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *The Lancet Rheumatology*, 2021.
- CHERIAN, Somy, et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatology international*, 2021, p. 1-5.
- Salemi, S., et al. "Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNF α blockers: safety and immunogenicity." *Clinical immunology* 134.2 (2010): 113-120.
- STEVENS, Emma, et al. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR open rheumatology*, 2020, v ol. 2, no 6, p. 357-361.
- MOK, Chi Chiu, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013, v ol. 72, no 5, p. 659-664.
- DONALISIO, Maria Rita, et al. Adverse events after pneumococcal vaccination. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2007, v ol. 33, p. 51-56.
- HABER, Penina, et al. Safety review of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccines (Tdap) in adults aged \geq 65 years, Vaccine Adverse Event reporting System (VAERS), United States, September 2010–December 2018. *Vaccine*, 2020, v ol. 38, no 6, p. 1476-1480.
- WOO, Emily Jane, et al. Adverse events after hepatitis AB combination vaccine. *Vaccine*, 2006, v ol. 24, no 14, p. 2685-2691.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aplicación de vacunas, es una medida preventiva recomendada en los pacientes con enfermedades reumáticas para reducir el riesgo de padecer infecciones graves, sin embargo, su uso es debatido ya que existe un riesgo potencial de causar brote de la

enfermedad de base, así como el riesgo de presentar más eventos adversos que la población general. Dada la controversia entre riesgo y beneficio se han realizado algunos estudios que reportan la frecuencia de AEFI en pacientes con enfermedades reumatológicas, sin embargo, la información existente es escasa, y con respecto a México, aún no hay reportes al respecto.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia con la que se presentan los eventos adversos asociados a vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas?

JUSTIFICACIÓN

En México, está disponible la aplicación de vacunas contra influenza, SARS-COV-2, neumococo, tétanos, hepatitis y virus de papiloma humano en toda la población, incluidos los pacientes con enfermedades reumatológicas de la consulta externa de reumatología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, de los cuales existe una proporción que han referido AEFI (dolor en el sitio de aplicación, fatiga, mialgia, artralgia, cefalea, fiebre), sin embargo, se desconoce la frecuencia

con la que se han presentado.

Al realizar este estudio se puede conocer la frecuencia con la que se han presentado los AEFI lo que podría favorecer la consejería médica que reciben los pacientes con respecto a la aplicación de dichas vacunas.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: los pacientes con enfermedades reumatológicas que se aplican alguna de las vacunas contra influenza, neumococo, tétanos, hepatitis, virus de papiloma humano o SARS-COV-2 no presentan mayor frecuencia de AEFI (<60%) en comparación a la población general.

Hipótesis alterna: los pacientes con enfermedades reumatológicas que se aplican alguna de las vacunas contra influenza, neumococo, tétanos, hepatitis, virus de papiloma humano o SARS-COV-2 presentan mayor frecuencia de AEFI (<60%) en comparación a la población general.

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de eventos adversos asociados a vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir el porcentaje de los pacientes mayores de 18 años con enfermedades reumatológicas que tienen esquema completo de vacunación

Describir la frecuencia de AEFI en cada tipo de vacuna aplicada en pacientes mayores de 18 años con enfermedades reumatológicas

Comparar la frecuencia de AEFI de acuerdo al tipo de enfermedad reumática

Describir con qué frecuencia se presentan AEFI grave y no grave

Describir la frecuencia de AEFI según la presencia de comorbilidades

Describir el número de pacientes con AEFI con tratamiento a base de FARME biológicos o sintéticos dirigidos.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, en pacientes consecutivos con enfermedades reumáticas de la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE, en un periodo comprendido de febrero a mayo 2022, incluyendo a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico establecido de enfermedad reumatológica no autoinmune y autoinmune, así como diagnóstico de enfermedades no transmisibles (cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas) que hayan recibido al menos una dosis de vacuna corroborada mediante cartilla de vacunación, comprobante digital o comprobante otorgado por el personal de salud que aplicó la vacuna, en tratamiento con FARME sintéticos convencionales, sintéticos dirigidos o biológicos que hayan presentado al menos un evento adverso (manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación); se excluyeron a los pacientes que no tengan comprobante de vacunación o aquellos con datos incompletos.

Se realizó un cálculo de muestra basado la fórmula para estimar el tamaño de muestra de la prevalencia de un evento para un grupo usando una proporción esperada de 60%²⁴ obteniendo un valor de 95 pacientes.

La descripción de las variables se muestra en la tabla 2.

TABLA 2. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
SEXO	INDEPENDIENTE	Características genotípicas de un individuo en relación a su función reproductiva	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
EDAD	INDEPENDIENTE	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años cumplidos
ENFERMEDAD REUMÁTICA	INDEPENDIENTE	Diagnóstico establecido de acuerdo a criterios de clasificación; incluyen enfermedades musculoesqueléticas y enfermedades autoinmunes	Cualitativa nominal	SI NO
Enfermedad no transmisible	INDEPENDIENTE	Diagnóstico establecido de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes o enfermedades pulmonares crónicas	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARMACONVENCIONALES	INDEPENDIENTE	Metotrexato Penicilamina Azatioprina Leflunomida Ciclosporina o Cloroquina	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARMACOSINTÉTICOS	INDEPENDIENTE	Baricitinib Tofacitinib	Cualitativa nominal	SI NO

USO DE FARME BIOLÓGICOS Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)	INDEPENDIENTE	Adalimumab Certolizumab, pegol Etanercept Golimumab. Infliximab.	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARME BIOLÓGICOS Anti-CD20	INDEPENDIENTE	Rituximab	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARME BIOLÓGICOS Anti-BLyS	INDEPENDIENTE	Belimumab	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARME BIOLÓGICOS Inhibidor IL1	INDEPENDIENTE	Anakinra	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARME BIOLÓGICOS Inhibidor IL6	INDEPENDIENTE	Tocilizumab	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARME BIOLÓGICOS Inhibidor IL17	INDEPENDIENTE	Secukinumab	Cualitativa nominal	SI NO
USO DE FARME BIOLÓGICOS Co-estimulador CD80-CD86	INDEPENDIENTE	Abatacept	Cualitativa nominal	SI NO

VACUNACIÓN	INDEPENDIENTE	Aplicación de al menos un producto inmunizante (vacuna) contra SARS-COV-2, influenza, neumococo, tétanos, hepatitis, herpes zóster o virus del papiloma humano.	Cualitativa nominal	Si No
AEFI	DEPENDIENTE	Manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurre después de la vacunación.	Cualitativa ordinal	No grave Grave

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Los participantes se invitaron a participar en el protocolo cuando acudieron a su consulta en el servicio de reumatología durante los meses de febrero a mayo 2022

El investigador asociado entregó el consentimiento informado (ANEXO 1) a cada participante.

Una vez que el participante otorgó su consentimiento por escrito, el investigador asociado procedió a aplicar la encuesta (ANEXO 2).

Los datos otorgados por cada paciente fueron registrados en la hoja de recolección de datos (ANEXO 3), para después se realizó el análisis estadístico.

PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó descripción estadística de cada variable mediante medidas de resumen tales como porcentajes, media, mediana, moda.

Para el análisis comparativo de las frecuencias de variables cualitativas nominales, se utilizó la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de frecuencia menor a 5).

ASPECTOS ÉTICOS

Principio de beneficencia:

Al realizar este protocolo obtendremos información sobre la frecuencia de AEFI por cada vacuna, así como por enfermedades reumáticas lo que favorecerá la consejería médica con respecto a la aplicación futura de vacunas de refuerzo o actualización de esquemas de vacunación. Además, al ser una encuesta, se reduce al mínimo el daño y las condiciones de riesgo, malestar y dolor.

Durante este protocolo se obtendrá información sobre eventos adversos mediante la aplicación de una encuesta, por lo que en ese momento no se realizará consejería, sin embargo, los datos obtenidos en este protocolo serán utilizados para orientar a los pacientes sobre el momento adecuado para la aplicación de las vacunas tomando en consideración el estado de su enfermedad de base, así mismo se considerará el tipo de FARME, y el tipo de vacuna sugerida para su aplicación.

En caso de detectar un evento adverso grave se enviará al servicio de urgencias, del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, y se hará la notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro de un periodo no mayor a 15 días naturales posteriores a

su identificación; dicha notificación se realizará a través de cualquiera de los siguientes medios:

- Por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx
- Por teléfono: (55) 50805200 extensión: 1452.
- A través del Centro Integral de Servicios (CIS) en Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, C.P. 03810, Deleg. Benito Juárez, México, D.F.
- A través de la página de la COFEPRIS. www.cofepris.gob.mx

Principio de justicia: Se invitará a participar en este protocolo a los pacientes de la consulta externa de reumatología, sin discriminar a nadie por raza, religión, género, orientación sexual, origen, condición social, ideología o condición física, ni por ningún otro motivo.

Principio de autonomía: Se refiere a la capacidad personal de decidir sobre sus fines personales, actuando baso decisión propia. Todos los pacientes tendrán la libertad de aceptar o rechazar la aplicación de la encuesta.

Principio de no maleficencia: En este protocolo se realizará una encuesta en la que no se solicitará nombre ni número de expediente, únicamente se identificará al paciente por folio consecutivo según el orden de participación, con lo que se busca proteger los datos personales de cada paciente.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MÉDICOS EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS.

Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29a Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por las Asambleas Médicas

Mundiales 35a (Venecia, 1983), 41a (Hong Kong, 1989), 48a. Sommerset West / África del Sur (1996) y 52a. Edimburgo / Escocia (2000).

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente" y el Código Internacional de Ética Médica afirma que. "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar su condición mental o física".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben

ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en

experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información de control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para su revisión, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una

persona con capacitación médica y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para

reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención

médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo, deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo o ningún tratamiento en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y cuando sea oportuno, publicada.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se solicitará autorización, para participar en el estudio, mediante consentimiento informado (ANEXO 1).

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD: Riesgo bajo

RECURSOS

1. Materiales:

- a. Instalaciones: el Hospital donde se registrarán a los pacientes y donde se aplicará la encuesta que es el Hospital 1° de Octubre ISSSTE.
- b. Máquinas y equipo: se utilizará una computadora para la realización y almacenaje de la base de datos; una impresora para imprimir las encuestas.
- c. Recursos materiales renovables: energía eléctrica.
- d. Bienes muebles y objetos de oficina: mesa, sillas, escritorio, cesto de basura, estantes, folders, hojas de papel, plumas, lápices, sacapuntas, borradores.

2. Humanos:

- a. Gestión de la Compensación y el Desempeño: autoridades hospitalarias.
- b. Especialistas en formación y desarrollo: médico adscrito del servicio.
- c. Especialistas en reclutamiento: médico residente

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad/Fecha	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept
Presentación de protocolo ante los comités de investigación y de ética											
Reclutamiento de pacientes											
Análisis de la información											
Elaboración del informe final y divulgación de resultados											

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 118 pacientes de los cuales se excluyeron 3 por no tener datos completos, quedando un total de 115 pacientes a los que se les aplicó la encuesta. Los datos demográficos se presentan en la tabla 1, donde se observa que el 85.2% fueron mujeres; con una edad media de 57.9 años; el 61.7% tenían artritis reumatoide seguido por lupus eritematoso sistémico con el 13.9% del total de los pacientes, y espondilitis anquilosante con 7%. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (31.3%) y en segundo lugar diabetes tipo 2 (18.3%). El 55.6% de los pacientes estaban tratados con esteroide, 52.2% tenían FARME biológico, 48.7% estaba en tratamiento con FARME convencional, y solo el 13% usaban inmunosupresor.

Los pacientes se aplicaron varias vacunas de las cuales la más frecuente fue contra COVID-19 en el 99.1%, e influenza en un 30.4% (tabla 2).

Las vacunas contra COVID-19 que se aplicaron con más frecuencia fueron AstraZeneca, Sputnik-V y Pfizer con el 95.6%, 64% y 53.5% respectivamente (tabla 3).

El 78% de los pacientes que se aplicaron al menos una dosis de alguna vacuna contra COVID-19 presentaron al menos un evento adverso, el resto de las vacunas tuvieron eventos adversos con baja frecuencia (tabla 4).

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS	
SEXO	FRECUENCIA (%)
HOMBRE	17 (14.8)
MUJER	98 (85.2)
EDAD	
MEDIA (DE)	57.9 (12.3)
18-29	2 (1.75)
30-39	6 (5.2)
40-49	17 (14.9)
50-59	38 (33.3)
60-69	32 (28)
70-79	18 (15.7)
80-89	2 (1.75)
ENFERMEDAD REUMÁTICA	
Artritis reumatoide	71 (61.7)
Lupus eritematoso sistémico	16 (13.9)
Espondilitis anquilosante	8 (7)
Osteoartrosis	7 (6.1)
Otras*	13 (11.3)
COMORBILIDADES	
Hipertensión arterial sistémica	36 (31.3)
Diabetes tipo 2	21 (18.3)
Hipotiroidismo	19 (16.5)
Otros +	34 (29.5)

(continuación tabla 1) TRATAMIENTO	
ESTEROIDE	64 (55.6)
Deflazacort	30 (26.1)
Prednisona	34 (29.6)
FARMEb	60 (52.2)
Anti-TNF	28 (24.3)
Golimumab	12 (10.4)
Adalimumab	7 (6.3)
Certolizumab	5 (4.3)
Etanercept	2 (1.7)
Infliximab	2 (1.7)
Tocilizumab	16 (13.9)
Rituximab	6 (5.2)
Abatacept	6 (5.2)
Belimumab	1 (0.9)
FARMEc	56 (48.7)
Metotrexato	31 (27.0)
Leflunomida	24 (20.9)
Otros++	11 (9.5)
INMUNOSUPRESOR	15 (13)
Ácido micofenólico	9 (7.8)
Azatioprina	6 (5.2)
*EITC, Sx de Sjögren, fibromialgia, artritis psoriásica, esclerosis sistémica, Enf. de Still. + Obesidad, dislipidemia, neumopatía intersticial, trombofilia, dermatitis atópica, asma, cáncer de mama, ansiedad/depresión, cirrosis hepática, prediabetes, enf. Parkinson, glaucoma, insuficiencia venosa periférica, hipertensión pulmonar, hepatitis B, hiperplasia prostática benigna, colitis ulcerativa crónica inflamatoria. ++ Sulfasalazina, hidroxicloroquina	

TABLA 2. VACUNAS APLICADAS	
	FRECUENCIA (%)
COVID	114 (99.1)
1dosis	8 (7)
2 dosis	48 (41.7)
3 dosis	58 (50.4)
INFLUENZA	35 (30.4)
NEUMOCOCO	4 (3.5)
HEPATITIS B	2 (1.7)
RABIA	1 (0.9)

TABLA 3. NÚMERO DE DOSIS DE CADA VACUNA CONTRA COVID				
	1° DOSIS	2°DOSIS	3° DOSIS	TOTAL
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)
AstraZeneca	34 (29.6)	35 (30.4)	40 (34.8)	109 (95.6)
Sputnik-V	31 (27.0)	30 (26.1)	12 (10.4)	73 (64.0)
Pfizer	29 (25.2)	30 (26.1)	2 (1.7)	61 (53.5)
CanSino	12 (10.4)	1 (0.9)	0 (0)	13 (11.4)
Sinovac	6 (5.2)	6 (5.2)	1 (0.9)	13 (11.4)
Moderna	1 (0.9)	4 (3.5)	3 (2.9)	8 (7.01)
Johnson	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
Total	114	106	58	278

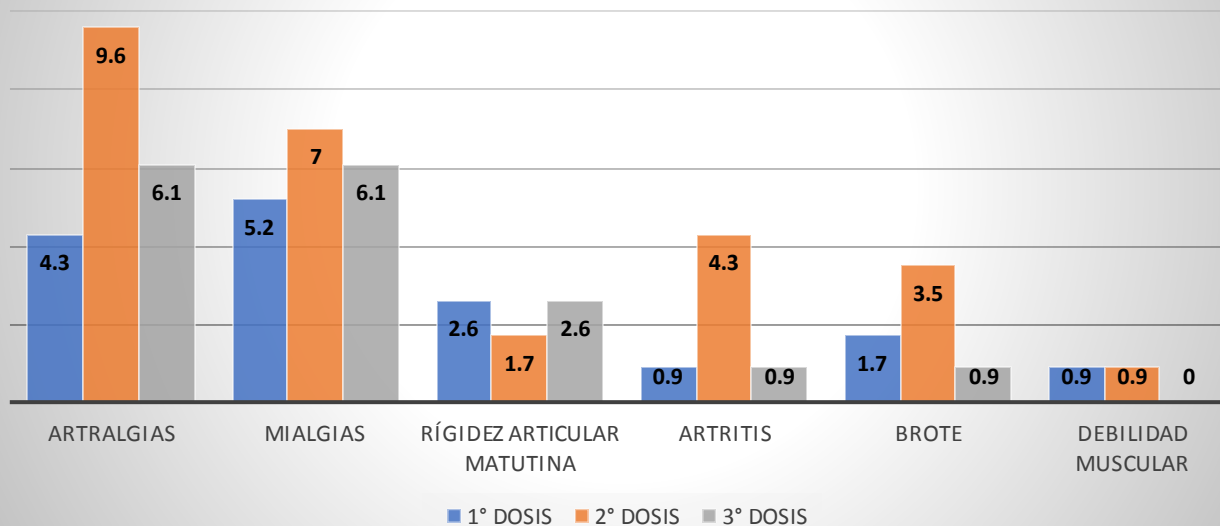
TABLA 4. EVENTOS ADVERSOS POR VACUNA	
VACUNA	FRECUENCIA (%)
COVID	89 (78.0)
INFLUENZA	6 (5.2)
HEPATITIS B	1 (0.9)
RABIA	1 (0.9)
NEUMOCOCO	0 (0)

Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron dolor en el sitio de inyección, cefalea y fatiga (tabla 5); además las reacciones secundarias relacionadas con síntomas musculoesqueléticos fueron artralgias, mialgias, rigidez articular matutina, artritis, brote de la enfermedad de base, debilidad muscular, de éstos tuvieron mayor frecuencia con la aplicación de la segunda dosis (figura 1).

TABLA 5. EVENTOS ADVERSOS (%)				
	1° DOSIS	2° DOSIS	3° DOSIS	TOTAL
DOLOR LOCAL	30 (26.1)	41 (35.7)	21 (18.3)	92 (80.1)
CEFALEA	16 (13.9)	13 (11.3)	6 (5.2)	35 (30.7)
FATIGA	14 (12.2)	11 (9.6)	10 (8.7)	35 (30.7)
FIEBRE	7 (6.1)	11(9.6)	6 (5.2)	24 (21)
ARTRALGIAS	5 (4.3)	11 (9.6)	7 (6.1)	23 (20)
MIALGIAS	6 (5.2)	8 (7)	7 (6.1)	21 (18.4)
MALESTAR GENERAL	3 (2.6)	3 (2.6)	4 (3.5)	10 (8.7)
RÍGIDEZ ARTICULAR MATUTINA	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.6)	8 (7.0)
ARTRITIS	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (0.9)	7 (6.1)
BROTE	2 (1.7)	4 (3.5)	1 (0.9)	7 (6.1)
RINORREA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	4 (3.5)

(Continuación tabla 5) EVENTOS ADVERSOS (%)				
	1° DOSIS	2° DOSIS	3° DOSIS	TOTAL
ESCALOFRIOS	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.6)
DIARREA	1 (0.9)	2 (1.7)	0	3 (2.6)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
ANSIEDAD	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
DEBILIDAD MUSCULAR	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
TAQUICARDIA	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)
HIPERTRANSAMINASEMIA	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
NÁUSEA	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
VÉRTIGO	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
FOTOFOBIA	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
HIPERSOMNIA	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
TOS	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
FENÓMENO DE RAYNAUD	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
POLIDIPSIA	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
INSOMNIO	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
VÓMITO	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ODINOFAGIA	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
DISNEA	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

Figura 1. Eventos adversos Musculoesqueléticos



La edad no influyo para presentar mayor cantidad de eventos adversos. Sin embargo, no se presentó ningún evento adverso en los mayores de 80 años (p 0.047) (tabla 6). Ninguna de las enfermedades reumáticas confirió mayor relación con los eventos adversos, a pesar de esto, la enfermedad en la que se presentó la mayor frecuencia de eventos adversos fue artritis reumatoide sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa (tabla 7).

TABLA 6. EVENTOS ADVERSOS POR EDAD		
EDAD	FRECUENCIA (%)	VALOR DE p
18-29	2 (1.75)	1
30-39	6 (5.2)	0.182
40-49	13 (67.0)	0.863
50-59	31 (71.4)	0.522
60-69	23 (62.9)	0.318
70-79	14 (68.1)	0.974
80-89	0 (0)	0.047

TABLA 7. EVENTOS ADVERSOS POR ENFERMEDAD REUMÁTICA		
ENFERMEDAD REUMÁTICA	FRECUENCIA	VALOR DE p
Artritis reumatoide	56	0.790
Lupus eritematoso sistémico	14	0.326
Espondilitis anquilosante	4	0.068
Osteoartrosis	6	0.614

EL 77.3% de los pacientes estaban en remisión al momento de la aplicación de la vacuna tuvieron eventos adversos, 74% de los que estaban en actividad leve, 70% en actividad moderada, y 2.6% en actividad severa, de todos ellos el 77.3%, 74%, 70% y 100% respectivamente, presentaron eventos adversos (tabla 8).

TABLA 8. EVENTOS ADVERSOS POR ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD			
ENFERMEDAD REUMÁTICA	FRECUENCIA (n)	EVENTOS ADVERSOS (n)	VALOR DE p
Remisión	75	58	0.792
Leve	27	20	0.566
Moderada	10	7	0.518
Severa	3	3	0.352

Los hipertensos tuvieron el 69.4% de los eventos adversos, los diabéticos el 80.9%, y los hipotiroideos fueron los que más tuvieron eventos adversos con un 89.4% (tabla 9).

TABLA 9. EVENTOS ADVERSOS POR COMORBILIDAD			
ENFERMEDAD REUMÁTICA	FRECUENCIA (n)	EVENTOS ADVERSOS (n)	VALOR DE p
Hipertensión arterial sistémica	36	25	0.130
Diabetes tipo 2	21	17	0.724
Hipotiroidismo	19	17	0.188

Los pacientes que presentaron eventos según el tratamiento utilizado fueron 80% con esteroide, 73% con biológico, 80.3% con FARME convencional y con el 93% los inmunosupresores (tabla 10).

TABLA 10. EVENTOS ADVERSOS POR TRATAMIENTO			
ENFERMEDAD REUMÁTICA	FRECUENCIA (n)	EVENTOS ADVERSOS (n)	VALOR DE p
ESTEROIDE	64	51	0.637
FARMEb	60	44	0.198
FARMEc	56	45	0.562
INMUNOSUPRESOR	15	14	0.125

Los pacientes que recibieron la vacuna AstraZeneca presentaron eventos adversos en el 76.1%, los que recibieron Sputnik-v el 80% y de Pfizer el 76% sin que fuera una diferencia estadísticamente significativa (tabla 11).

TABLA 11. EVENTOS ADVERSOS POR VACUNA COVID			
ENFERMEDAD REUMÁTICA	Pacientes que recibieron vacuna (n)	EVENTOS ADVERSOS (n)	VALOR DE p
AstraZeneca	63	48	0.590
Sputnik-V	36	29	0.663
Pfizer	30	23	0.829

DISCUSIÓN

Hay antecedentes de indecisión para la aplicación de vacunas originado por la impredecibilidad de las reacciones adversas lo que confiere una percepción de riesgo³⁴, ésto genera la demora o rechazo de la vacunación a pesar de sus beneficios³⁵, los pacientes con enfermedades reumáticas no son la excepción, como lo reporta Inés Colmegna y col.³⁶, quienes encontraron que los pacientes con artritis reumatoide mencionaron una experiencia negativa previa o de terceros con la vacunación ya sea por eventos secundarios graves o exacerbaciones graves posteriores a la vacunación influyendo negativamente en la decisión de vacunarse contra influenza o neumococo.

Esto cambia cuando se investigó sobre la intención de vacunarse contra COVID-19 encontrando que es alta (61.1%) como se reporta en el estudio realizado por Jiali Chen y col.³⁷, quienes realizaron una cohorte en china en la que aplicaron una encuesta a 2921 pacientes con enfermedades reumáticas que no estaban vacunados, del 38.9% que desconfiaron de las vacunas, 45% tenían duda y el 14.8% no estaban dispuestos a aplicársela; para aquellos que expresaron que no se vacunarían o que dudaban en hacerlo, la causa principal fue la preocupación sobre el agravamiento de su enfermedad (63%), los eventos adversos (19.9%), y la falta de investigación a largo plazo (6.1%).

En México, la aceptación de la vacuna es alta, como lo reportan Guaracha-Basañez y col.³⁸, quienes aplicaron una encuesta en dos hospitales de la Ciudad de México a

pacientes con enfermedades reumáticas y encontraron que el 72.2% aceptaban la aplicación de la vacuna esto en relación con el nivel de estudios, la percepción de gravedad de la pandemia tener un trabajo y acceso a seguridad social.

En nuestro estudio encontramos que la vacuna que se aplicaron con más frecuencia los pacientes con enfermedades reumáticas fue contra COVID-19 por lo que es de particular interés ya que los ensayos clínicos realizados para aprobar esas vacunas no incluyeron a dichos pacientes, pero ahora que ya se aplicaron vacunas en esa población se han reportado eventos adversos con las distintas vacunas.

Nosotros reportamos resultados muy similares a los del estudio publicado Jorge Antonio Esquivel- Valerio y col.³⁹, realizado en Monterrey, donde encontraron a 225 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmune en su mayoría con artritis reumatoide seguido de lupus eritematoso sistémico, igual que nuestra población; la vacuna más frecuente fue Pfizer seguida de cansino, moderna, AstraZeneca, coronavac y Johnson & Johnson en ese orden de frecuencia, cabe recalcar que en México la aplicación de vacunas fue diversa de acuerdo a la región geográfica por lo que la cantidad de vacunas por cada marca no fue homogénea, en Monterrey el evento adverso más frecuente fue el dolor local seguido de fatiga y cefalea, ningún evento adverso fue grave.

Encontramos que las vacunas más comunes fueron AstraZeneca, Sputnik-V y Pfizer de las cuales la que más eventos adversos presentó fue Spuntik-V, sin embargo no fue una diferencia estadísticamente significativa, este resultado fue contrario a lo que sucedió en Hungría en donde Gábor J. Szebeni y col.⁴⁰, realizaron un estudio observacional prospectivo para evaluar la seguridad de las vacunas Sputnik-V, AstraZeneca, Pfizer y Moderna después de la segunda dosis, en adultos con enfermedades reumáticas

autoinmunes, resultando que Sputnik-V fue la que presentó menor cantidad de eventos secundarios y Pfizer la que más los reportó, en ninguna de las vacunas se reportaron eventos adversos graves ni se reportaron brotes.

Comparando nuestros resultados con otros estudios hay controversia entre la vacuna que más eventos adversos provoca, sin embargo todos coinciden en que las reacciones secundarias más comunes son leves como el estudio de Yolanda Braun-Moscovici y col.⁴¹, que evaluó, en Jerusalén, la seguridad de seguridad de Pfizer después de la primera dosis, reclutaron a 264 pacientes en donde se reportaron efectos secundarios leves tales como dolor o enrojecimiento local (58%), seguido por fatiga (30%) y cefalea (20%), sin encontrar brotes.

Somy Cherian y col.²⁴, en India, evaluaron la seguridad de AstraZeneca en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (AIRD) y no autoinmunes, reclutaron 724 y 211 respectivamente, de los cuales 86% recibieron AstraZeneca y el 10%r covaxin, después de la primera dosis el 60 y 61% de AIRD y no AIRD respectivamente tuvieron al menos un efecto adverso ninguno grave, siendo el más frecuente dolor en el sitio de inyección con el 24%, fiebre 19%, y fatiga 17% siendo similar para ambos grupos.

En el resto del mundo también se comportó de la misma manera; Sebastian Eduardo Sattui y col.⁴², reportaron en su estudio transversal multicéntrico e internacional que el 47.9% de 2860 adultos con enfermedad reumática sistémica que recibieron al menos una dosis de alguna de las vacunas contra covid-19 presentaron al menos un evento adverso siendo la fatiga/somnolencia (33.4%) fue el más frecuente seguido de cefalea (27.7%) y mialgias/artralgias (22.8%), y el 4.6% de los pacientes reportaron brote de la

enfermedad; la vacuna que más efectos secundarios presentó fue Jonhson y Johnson seguida de Moderna, AstraZeneca y Pfizer.

En este estudio, los eventos adversos musculoesqueléticos fueron más frecuentes posterior a la segunda aplicación de las vacunas, esto debe tomarse con reserva dado que las encuestas fueron aplicadas de febrero a mayo 2022, y al inicio de ese periodo algunos pacientes aun no recibían la tercera dosis (o dosis de refuerzo) siendo el esquema completo de dos dosis.

Cinco pacientes fueron los que presentaron brote de la enfermedad de base, 4 con artritis reumatoide uno de ellos lo presentó con la primer y segunda dosis de Pfizer, el segundo lo presentó con la segunda dosis de Pfizer y con el refuerzo (tercer dosis) de Sputnik-V, el tercer paciente lo presentó con la segunda dosis de AstraZeneca y la cuarta con la segunda dosis de Sputnik, el quinto paciente tenía diagnóstico de esclerodermia y presentó brote (caracterizado por debilidad muscular, artralgia, artritis rigidez articular e mayor intensidad del fenómeno de Raynaud) con una duración de 2 semanas, con la primer dosis de Sputnik-V.

Encontramos mayor frecuencia de eventos adversos en comparación con el estudio realizado en Jerusalén, india y en el estudio multicéntrico internacional, dado que el 78% de nuestros pacientes presentaron al menos un evento adverso y de éstos el dolor local se presentó en el 80%; en el caso de India, es el país con menor cantidad de reacciones secundarias, es probable esto se deba que la política del gobierno fue entregar 2 tabletas de acetaminofén por pacientes y les recomendó tomar una dosis 3 hrs después de la vacunación y otra tableta al día siguiente se desarrollaban algún evento adverso.

A pesar de que en este estudio no se encontró relación entre las distintas variables (enfermedades reumáticas, tipo de tratamiento o tipo de vacuna aplicada) y las presentación de los eventos adversos, es necesario conocer que las limitantes de este estudio son el tamaño de la muestra así como su propio diseño transversal, además de que la definición de brote de la enfermedad se basó en lo referido por el paciente, sin lograr confirmarlo clínicamente en la consulta consecutiva en la que se realizó la encuesta. Y las fortalezas corresponden a hecho de dirigir este estudio a pacientes con enfermedades reumáticas, así como la inclusión de diversas vacunas.

CONCLUSIÓN

Los eventos adversos asociados a vacunación se presentaron con más frecuencia que lo reportado en estudios internacionales, sin embargo, no son más graves, por lo que la intervención de la consejería medica es importante para la aceptación de las vacunas, así como la posible administración de antiinflamatorios no esteroideos previo a la aplicación de la vacuna para disminuir la presencia de dichos efectos secundarios.

I. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARDIEL, M. H.; ROJAS-SERRANO, J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clinical and experimental rheumatology*, 2002, vol. 20, no 5, p. 617-624.
2. ROTONDO, Cinzia y col. Preliminary Data on Post Market Safety Profiles of COVID 19 Vaccines in Rheumatic Diseases: Assessments on Various Vaccines in Use, Different Rheumatic Disease Subtypes, and Immunosuppressive Therapies: A Two-Centers Study. *Vaccines* , 2021, vol. 9, no 7, pág. 730.
3. PELÁEZ-BALLESTAS, Ingris, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement* , 2011, vol. 86, pág. 3-8.
4. FURER, Victoria, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020, vol. 79, no 1, p. 39-52.
5. CURTIS, Jeffrey R. y col. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis & Rheumatology*, 2021, pp 1–16
6. BACHILLER-CORRAL, Javier, et al. Risk of Severe COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. *The Journal of Rheumatology*, 2021.
7. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>

8. SEGAL, Yahel; SHOENFELD, Yehuda. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cellular & molecular immunology*, 2018, vol. 15, no 6, p. 586-594
9. ISHAY, Yuval y col. Autoimmune phenomena following SARS-CoV-2 vaccination. *International Immunopharmacology*, 2021, vol. 99, pág. 107970 .
10. <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna/>
11. <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/eventos-adversos/>
12. Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, et al. Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1600–6.
13. MARQUES, CDL; KAKEHASI, AM; PINHEIRO, MM High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID 19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open* 2021;7:e001461.
14. POLACK, Fernando P., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2020.
15. VOYSEY, Meryn, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 2021, vol. 397, no 10269, p. 99-111.
16. LOGUNOV, Denis Y., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, 2021, vol. 397, no 10275, p. 671-681.

17. TANRIOVER, Mine Durusu, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*, 2021, vol. 398, no 10296, p. 213-222.
18. SADOFF, Jerald, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021, vol. 384, no 23, p. 2187-2201.
19. World Health Organization 2020 COVID-19 VACCINES:SAFETY SURVEILLANCE MANUAL
20. <https://www.gob.mx/salud/prensa/57-3-millones-de-personas-adultas-cuentan-con-al-menos-una-dosis-contra-covid-19>
21. BOEKEL, Laura, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *The Lancet Rheumatology*, 2021.
22. ROTONDO, Cinzia, et al. Preliminary Data on Post Market Safety Profiles of COVID 19 Vaccines in Rheumatic Diseases: Assessments on Various Vaccines in Use, Different Rheumatic Disease Subtypes, and Immunosuppressive Therapies: A Two-Centers Study. *Vaccines*, 2021, vol. 9, no 7, p. 730.
23. FELTEN, Renaud, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *The Lancet Rheumatology*, 2021.
24. CHERIAN, Somy, et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatology international*, 2021, p. 1-5.

25. Salemi, S., et al. "Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNF α blockers: safety and immunogenicity." *Clinical immunology* 134.2 (2010): 113-120.
26. STEVENS, Emma, et al. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR open rheumatology*, 2020, vol. 2, no 6, p. 357-361.
27. MOK, Chi Chiu, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case–control study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013, vol. 72, no 5, p. 659-664.
28. DONALISIO, Maria Rita, et al. Adverse events after pneumococcal vaccination. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2007, vol. 33, p. 51-56.
29. HABER, Penina, et al. Safety review of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccines (Tdap) in adults aged ≥ 65 years, Vaccine Adverse Event reporting System (VAERS), United States, September 2010–December 2018. *Vaccine*, 2020, vol. 38, no 6, p. 1476-1480.
30. WOO, Emily Jane, et al. Adverse events after hepatitis AB combination vaccine. *Vaccine*, 2006, vol. 24, no 14, p. 2685-2691.
31. https://www.eular.org/eular_covax_registry.cfm
32. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Versión 2021. México
33. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

34. SALMON, Daniel A., et al. Vaccine hesitancy: causes, consequences, and a call to action. *Vaccine*, 2015, vol. 33, p. D66-D71.
35. MACDONALD, Noni E., et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no 34, p. 4161-4164.
36. COLMEGNA, Inés, et al. Barriers and facilitators to influenza and pneumococcal vaccine hesitancy in rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Rheumatology*, 2021, vol. 60, no 11, p. 5257-5270.
37. CHEN, Jiali, et al. The COVID-19 vaccine: Attitudes and vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology & Autoimmunity*, 2022, p. 1-10.
38. GUARACHA-BASAÑEZ, Guillermo Arturo, et al. Factors associated to COVID-19 vaccine acceptance in Mexican patients with rheumatic diseases: A cross-sectional and multicenter study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2022, p. 1-10.
39. ESQUIVEL-VALERIO, Jorge Antonio, et al. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Rheumatology international*, 2021, vol. 41, no 12, p. 2105-2108.
40. SZEBENI, Gábor J., et al. Humoral and cellular immunogenicity and safety of five different SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases in remission or with low disease activity and in healthy controls: a single center study. *Frontiers in Immunology*, 2022, vol. 13.
41. BRAUN-MOSCOVICI, Yolanda, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the rheumatic diseases*, 2021, vol. 80, no 10, p. 1317-1321.

42. SATTUI, Sebastian Eduardo, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. RMD open, 2021, vol. 7, no 3, p. e001814.

ANEXOS

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



2020
LEONA VICARIO
COMUNIDAD Y SALUD EN LA PRÁCTICA

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

Consentimiento Informado para participar en
un estudio de Investigación en Salud

Título de Protocolo: FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Investigador Principal: Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE. Teléfono dónde localizarlo: 55866011

Investigador Asociado: Dra. Vanessa Balderas Reyes

Médico residente de primer año de Reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE. Teléfono dónde localizarlo: 55866011

A Usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido en qué consistirá su participación en el estudio y, si Usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este formato de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: En México, está disponible la aplicación de vacunas contra influenza, SARS-COV-2, neumococo, tétanos, hepatitis y virus de papiloma humano en toda la población, incluidos los pacientes con enfermedades reumatológicas de la consulta externa de reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, de los cuales existe una proporción que han referido AEFI (dolor en el sitio de aplicación, fatiga, mialgia, artralgia, cefalea, fiebre), sin embargo, se desconoce la frecuencia con la que se han presentado.

Al realizar este estudio se puede conocer la frecuencia con la que se han presentado los AEFI lo que podría favorecer la consejería médica que reciben los pacientes con respecto a la aplicación de dichas vacunas

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Describir la frecuencia de eventos adversos asociados a vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas.

PROCEDIMIENTO:

Los participantes que acudan a su consulta en el servicio de reumatología durante los meses de diciembre, enero, febrero y marzo, serán invitados a participar en el protocolo y el investigador entregará el consentimiento informado a cada participante. En caso de que el participante otorgue su consentimiento, el investigador procederá a aplicar la encuesta.



No hay molestias asociadas al estudio, ya que únicamente consiste en responder preguntas que el investigador realizará.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

La descripción de la frecuencia de efectos adversos asociados a las distintas vacunas relacionada con las diversas enfermedades reumáticas, permitirá realizar recomendaciones individualizadas en cada paciente, con respecto al momento adecuado para su aplicación dependiendo del estado clínico de su enfermedad, del tipo de tratamiento utilizado, o incluso recomendar la separación de aplicación de fármaco y vacuna; todo esto con la finalidad de poder ofrecer protección contra enfermedades infecciosas mediante la aplicación de las diversas vacunas y la favorecer condiciones adecuadas para disminuir la presencia de eventos adversos posterior a vacunación.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

No hay riesgos a la salud o integridad del paciente ya que consta en responder preguntas realizadas por el investigador.

GARANTÍAS:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación en este o en algún otro estudio.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- Se aclararán todas las dudas que le surjan durante la aplicación de la encuesta.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

ACEPTACIÓN:

Una vez que leído esta información y han sido aclaradas sus dudas ¿Acepta de manera voluntaria participar en esta investigación?

SI _____ NO _____

ANEXO 2. ENCUESTA

ENCUESTA DE EFECTOS ADVERSOS POSTERIOR A VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

FOLIO: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Teléfono: _____

1. ¿Ha recibido alguna vacuna durante el año 2021?
2. ¿Qué vacuna recibió?
3. Número de dosis de la vacuna recibidas:
 - Fecha de 1er aplicación:
 - Fecha de 2da aplicación:
4. ¿Padeció COVID-19 previo a la vacuna?
 - En caso afirmativo favor de anotar la fecha del diagnóstico:
5. ¿Padeció COVID-19 posterior a la vacuna?
 - En caso afirmativo favor de anotar la fecha del diagnóstico:
6. ¿Qué enfermedad reumática padece?
7. ¿Tiene otra enfermedad reumática secundaria? ¿Cuál?
8. ¿Padece alguna enfermedad crónica no reumática? ¿Cuál?
9. Grado de actividad de la enfermedad reumática autoinmune en el momento de la aplicación de la vacuna.
a) En remisión b) Leve c) Moderada d) Severa
10. ¿Qué tratamiento usó en el mes previo a la vacunación (12 meses en caso de rituximab)?
11. ¿Presentó brote de la enfermedad reumática autoinmune después de la vacuna?
a)SI b)NO
12. ¿Presentó algún síntoma atribuido a la aplicación de la vacuna? En caso afirmativo, favor de especificar.

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE	ETIQUETA	VALORES
GÉNERO	GÉNERO DEL PACIENTE	1, HOMBRE; 2, MUJER
EDAD	EDAD DEL PACIENTE	Ninguno
VACUNA	VACUNA ADMINISTRADA	1, SARS-COV-2; 2, INFLUENZA; 3, NEUMOCOCO; 4 HEPATITIS; 5 TETANOS; 6 VPH
ENFERMEDAD REUMÁTICA	DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD REUMÁTICA	1 OSTEOARTRITIS; 2 ARTRITIS REUMATOIDE; 3 LUPUS; 4 FIBROMIALGIA; 5 ESCLERODERMIA; 6 VASCULITIS; 7 GOTA
FARME	FARMACO ANTIRREUMATICO MODIFICADOR DE LA ENI	1 BIOLÓGICO, 2 CONVENCIONAL, 3 MOLECULA PEQUEÑA
AEFI	EVENO ADVERSO POSTERIOR A VACUNACION	1. LOCALES, 2 SISTEMICAS, 3 BROTE DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA