



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

HIPERSENSIBILIDAD A VACUNAS COVID O A SUS EXCIPIENTES

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

2021-2022

Autor: Román Betancort de León
Tutor: Alicia Armentia Medina
Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología
Servicio de Inmunopatología y Alergia
Hospital Universitario Río Hortega

Índice:

1 RESUMEN	2
2 INTRODUCCIÓN	3
3 JUSTIFICACIÓN.....	6
4 LIMITACIÓN.....	7
5 HIPÓTESIS DE ESTUDIO Y OBJETIVOS.....	7
6 MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	8
6.2 PACIENTES.....	8
6.3 MÉTODOS.....	9
6.4 ANÁLISIS DE DATOS.....	10
7 RESULTADOS	11
8 DISCUSIÓN	16
9 CONCLUSIÓN.....	19
10 AGRADECIMIENTOS.....	19
11 BIBLIOGRAFÍA.....	19
12 ANEXOS.....	21

1) RESUMEN

Los casos de reacciones adversas a las vacunas del COVID en España son objeto de estudio y discusión. Por este motivo, Un grupo de sanitarios destinados al seguimiento de la vacunación COVID en Valladolid (especialistas de Familia, Preventiva, Alergia) han pretendido detectar, evaluar y valorar las reacciones adversas producidas en nuestro entorno de salud durante la vacunación. Para ello se han seguido los protocolos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, y las normas de la DGSP.

Antecedentes: Los casos de reacciones adversas a las vacunas contra el coronavirus en España han sido muy reducidos y en ningún caso grave La Aemps explicaba que las 374 notificaciones incluyen 831 términos descriptores de acontecimientos adversos.

Registro de Vacunación del Ministerio de Sanidad, el 70% de los vacunados han sido mujeres y en cuanto a la distribución por grupos de edad, el 62% de los inmunizados tienen entre 18 y 64 años y el 38% son mayores de 65 años.

Objetivo: estudiar las reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por la vacuna covid o por sus excipientes, generar una base de datos de reacciones adversas a las diferentes vacunas covid. Analizando los casos de reacciones adversas a la vacunación COVID en nuestra área en Valladolid. Analizar los efectos que determinadas situaciones están relacionadas con un elevado riesgo alérgico a las vacunas como son antecedentes alérgicos, de intolerancia a contrastes, o reacciones a AINES.

Método y materiales: Población diana: Base de datos de pacientes vacunados del área del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. El diseño del estudio será exploratorio observacional de carácter transversal. Análisis alérgico a diferentes moléculas ambientales. Pruebas "in vivo": pruebas con vacunas COVID y excipientes

Resultados: se encontraron diversas reacciones adversas a la vacuna en una inmensa minoría de los pacientes vacunados, posibles reacciones de hipersensibilidad a alguno de sus excipientes. De los pacientes que sí mostraron reacciones de hipersensibilidad fueron de carácter leve. Descartando reacciones mortales o de elevada gravedad.

Conclusión: Las reacciones alérgicas mortales fueron inexistentes, y las graves poco frecuentes, siendo en su mayoría leves o moderadas.

Palabras clave: vacuna, covid-19, Pfizer, alergia, reacción hipersensibilidad.

2) INTRODUCCIÓN

La enfermedad provocada por el SARS-CoV-2 fue proclamada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. Suponiendo una gran amenaza global, para todos los países, que rápidamente vieron desbordados sus sistemas sanitarios, teniendo como resultado un gran número de víctimas mortales alrededor de todo el mundo. (1)

Todas las sociedades científicas del planeta comenzaron desde la aparición de la pandemia con el desarrollo de una vacuna capaz de frenar la expansión del nuevo virus emergente. El proceso de desarrollar una vacuna no es una tarea sencilla, puesto que la media habitual para de su desarrollo abarca un periodo comprendido entre 4 y 7 años, en el que debe superar escrupulosamente numerosos controles de seguridad. No obstante, la urgencia de la situación provocó una excepcional velocidad de desarrollo de esta vacuna contra el SARS-CoV-2. (2) A pesar de la obtención de una vacuna en tiempo récord, el desarrollo de las vacunas frente al Covid-19 han tenido que seguir el mismo procedimiento que el resto de vacunas, demostrando la ausencia de efectos adversos indeseados, comprobando la calidad del medicamento, la toxicidad y la respuesta inmune que producen.

Para poder aprobar la comercialización de dichas vacunas se deben llevar a cabo los ensayos clínicos, llevado a cabo por personas voluntarias.

Distinguiendo las siguientes fases:

Fase I, se busca la seguridad del tratamiento

Fase II, evaluación de la efectividad, buscando la dosis apropiada

Fase III, confirmar hallazgos de seguridad y eficacia en población grande y diversa

Fase IV, observación post-comercialización. Evalúa seguridad y eficacia a largo plazo y en muchas personas

Debido al gran número de participantes en los ensayos clínicos de las distintas vacunas, se ha podido identificar las reacciones adversas más frecuentes. Con

la aprobación de las vacunas para su comercialización no finaliza ahí la vigilancia, sino que continua la farmacovigilancia a través de las agencias de medicamentos.(3)

Casi un año después del inicio de la pandemia, las primeras vacunas del COVID-19 fueron desarrolladas y aprobadas su autorización de uso. Actualmente hay varias vacunas del COVID-19 usadas a nivel global, constituyendo la clave fundamental para reducir las consecuencias sanitarias, económicas y sociales de la pandemia y acelerar el retorno a la normalidad.

Los casos de reacciones adversas a las vacunas contra el coronavirus en España han sido muy reducidos y en ningún caso grave. Así se desprende del primer Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas covid-19, publicado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Aemps). A la fecha de cierre del último informe de Farmacovigilancia (12 de enero), se habían vacunado en España 494.799 personas, habiéndose recibido 374 notificaciones de acontecimientos adversos. Los más frecuentes incluían acontecimientos relacionados con trastornos generales (fiebre, malestar), sistema nervioso central (cefalea, mareos) y aparato digestivo (náuseas, diarrea). (4)

Sin embargo, en varios países los beneficios esperados de las vacunas del COVID-19 se vio obstaculizado por la incertidumbre y dudas, desconfiando de las autoridades por el rápido desarrollo y aprobación de las vacunas. Efectos adversos como anafilaxis post vacunación fueron reportados, presuntamente debido al componente del polietilenglicol de las nuevas vacunas del mRNA, recibiendo una enorme atención y preocupación en las redes sociales.

Los efectos adversos provocados por la vacunación de diversas vacunas habituales no son infrecuentes y en la mayoría de los casos no son graves. Por el contrario, los casos graves y potencialmente mortales de anafilaxia asociados a desenlaces fatales son extremadamente raros tras la vacunación. Se estima que la proporción de anafilaxis provocada por las vacunas del COVID-19 no es superior a algunas de las vacunas habituales. (5)

En la figura 1 muestra la estimación de la proporción de anafilaxis por vacuna estudiada en orden descendente. La tasa media de anafilaxia para todas estas vacunas se obtuvo a partir de los casos de reacciones anafilácticas posteriores a la vacunación contra la COVID-19 notificados a EudraVigilance y VAERS. La vacuna de

la rabia contiene por una inmensa mayoría la mayor proporción de anafilaxis entre todas las vacunas (70.77 casos de anafilaxis por 10^6 dosis) seguida por la vacuna de la encefalitis transmitida por garrapatas, la vacuna contra el sarampión- paperas- rubeola- varicela, la vacuna del virus del papiloma humano (20, 19,8 y 13.65 casos de anafilaxis por 10^6 dosis, respectivamente). La proporción estimada de anafilaxis asociada a la vacuna del COVID-19 la sitúa en la quinta posición (10.67 casos de anafilaxis por 10^6 dosis), por lo que contiene un mayor porcentaje de reacciones que muchas vacunas habituales, pero dentro del rango de las tasas media de anafilaxia de las vacunas administradas con mayor frecuencia (de 1 por 10^6 dosis a 10 por 10^6 dosis dependiendo del tipo de vacuna).(6)

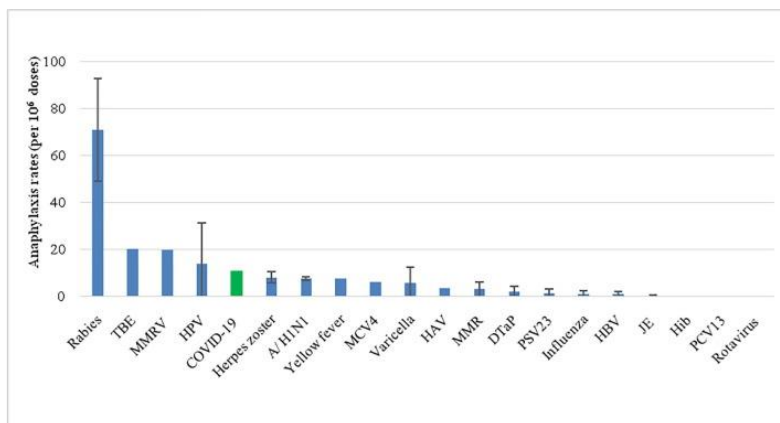


Figura 1. Casos de anafilaxia por vacuna estudiada

Como cualquier otra vacuna, las vacunas contra el COVID (Pfizer-BioNtech, Moderna y Astrazeneca) pueden presentar reacciones adversas alérgicas, con gravedad muy variable, desde insignificante hasta algunos casos concretos de contraindicación absoluta.

Las reacciones alérgicas que pueden aparecer en estas vacunas guardará relación principalmente con algunos de sus componentes, ya sean excipientes o el propio principio activo.

Las vacunas Pfizer y Moderna contienen el mismo principio activo, ARN mensajero que codifica la proteína S (spike), vehiculada al polietilenglicol (excipiente presente en ambas vacunas). Otros excipientes como Trometamol puede estar presente en la Moderna.

A diferencia de las vacunas anteriores, la vacuna AstraZeneca presenta otro principio activo, tratándose de un adenovirus que incluye el gen necesario para la síntesis de la proteína S. Dentro de los excipientes podemos encontrarnos el polisorbato 80.

Ninguna de estas vacunas presenta dentro de sus excipientes trazas de huevo ni otros fármacos como antibióticos.

El Comité de Alergia a Medicamentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica ha establecido unas concisas contraindicaciones desde el punto de vista alergológico. Pacientes que hayan manifestado reacciones alérgicas previas a componentes de estas vacunas y los que tras la administración de la primera dosis hayan sufrido alguna reacción grave. (7)

Estas reacciones alérgicas suponen una ínfima proporción en la población general, suponiendo aproximadamente 1 de cada 100.000 pacientes vacunados. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia (aproximadamente 10%) corresponden principalmente a lesiones leves y consisten en dolor local en punto de inyección, astenia, molestias musculares y febrícula. (8)

3) JUSTIFICACIÓN:

El estudio de nuestro trabajo pretenderá describir un grupo de pacientes con reacciones de hipersensibilidad aparecidas tras la administración de la primera dosis de la vacuna Pfizer, así como investigar los alérgenos causales y realizar un análisis comparado los resultados entre los diferentes grupos.

Tratándose de un tema de vital importancia en la actualidad tanto desde un punto de vista médico como desde un punto de vista social por la novedad, necesidad y urgencia de la utilización de estas nuevas vacunas y la preocupación que estas a nivel mundial.

La elección específica de la vacuna contra el covid en nuestro estudio fue motivado por la trascendental importancia de la vacuna en la actualidad. En la que globalmente se ha llevado cabo una carrera internacional por asegurar la eficacia y seguridad de esta vacuna.

Estudios del mismo ámbito que el nuestro, relacionados con las vacunas del COVID son en la actualidad considerados de gran importancia para la comunidad científica. A

pesar de los pequeños o reducidos que puedan parecer, pueden ser de gran ayuda, ya que pueden contribuir a obtener información adicional de su seguridad y eficacia.

4) LIMITACIÓN

La validez y viabilidad de nuestro estudio podría comprometerse por el hecho de que sólo detectaríamos posibles alérgenos causales en pacientes con un trasfondo atópico, no siendo aplicable a patología originada por otras causas no alérgicas, como podrían ser sobredosis o una enfermedad concomitante.

Otra de las limitaciones que podríamos tener en nuestro estudio sería el hecho de no disponer de una muestra lo suficientemente grande para que pudiésemos asegurar una muestra representativa, de tal manera que presentase las mismas propiedades y proporciones que la de la población objetivo de estudio.

El hecho de disponer de una muestra reducida pudo haberse agravado por la dificultad del procesamiento de los casos, con la imposibilidad de haber estudiado todas las reacciones, ya que muchos pacientes no finalizan el estudio. Debido en gran parte al hecho de que muchos pacientes que presentaron reacciones leves e insignificantes pudieron omitir notificarlas.

Otro de los principales inconvenientes de trabajar con una muestra tan reducida es la dificultad encontrada para la obtención de resultados de análisis estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

La situación de pandemia ha desbordado las capacidades de los centros de registro del HURH y de los centros de Farmacovigilancia, por lo que no se ha podido obtener el registro numérico de dosis administradas de la vacuna Pfizer en el HURH, ni tampoco el número de notificaciones de reacción adversa al servicio de Farmacovigilancia diferenciado por áreas en la provincia de Valladolid.

5) HIPÓTESIS DE ESTUDIO Y OBJETIVOS:

Hipótesis de partida:

La vacunación comenzada en enero de 2021 para atajar la pandemia COVID nos permite una evaluación del impacto de los programas sociales y de salud sobre la cantidad y calidad de vida de la población. Esta evaluación requiere de indicadores objetivos que sinteticen la seguridad de nuevos tratamientos inmunomoduladores involucrados, sin los cuales cualquier comparación en el tiempo o en el espacio sería

casi impracticable. Estos indicadores deben ser también suficientemente sensibles a cambios comerciales y directrices políticas en los aspectos que componen el complejo fenómeno analizado.

A través de datos objetivos de análisis, se podría apreciar la delicada interacción entre los factores que pudieran estar relacionados con las diferentes reacciones a las vacunas COVID

Objetivos

Generar una base de datos de reacciones adversas a las vacunas COVID, que pueda servir para precisar métodos de prevención y posterior tratamiento.

Realizar un estudio en pacientes vacunados de nuestra área de salud que completara los datos existentes y los recogidos por el Registro de Vacunación del Ministerio de Sanidad con el fin de ayudar en la selección de vacunas que se administrarían a determinados pacientes de riesgo.

Detectar y analizar los casos de reacciones adversas a la vacunación COVID iniciada en nuestra área en Valladolid.

Analizar desde el punto de vista epidemiológico y alergológico los efectos que determinadas situaciones están relacionadas con un elevado riesgo alergénico a las vacunas como pudieran ser antecedentes alérgicos, de intolerancia a contrastes o polietilenglicol, o reacciones a AINES.

6) MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio:

Estudio exploratorio observacional de carácter transversal de pacientes que acudieron al servicio de Alergia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

6.2 Pacientes:

Población de estudio: procede de una base de datos de pacientes vacunados del área oeste de Valladolid, asignados al Hospital Universitario Río ortega, con un tamaño total de 511 personas. Del total de pacientes vacunados, fueron 29 los que presentaron reacciones de hipersensibilidad a causa de la vacuna del COVID.

Población de comparación: formado por 29 personas sanas, no fumadoras, ni expuestas a tabaco que nunca han acudido a consulta de alergia, elegidos de forma aleatoria.

Periodo de estudio: comenzó en Enero de 2021, terminando en octubre de ese mismo año.

6.3 Métodos:

Fuente de datos: para la realización de nuestro estudio se inició con la búsqueda eficiente de la bibliografía publicada hasta la fecha mediante filtros metodológicos, intentando ofrecer un servicio de máxima confortabilidad a los pacientes que consientan su inclusión en el estudio, entregándoles inicialmente los consentimientos informados.

Los pacientes que manifestaron reacción de hipersensibilidad a la vacuna fueron seleccionados para los estudios diagnósticos alergológicos; pruebas “in vivo”: pruebas con vacunas COVID y excipientes. Estas respuestas inmunes descontroladas se denominan mecanismo de sensibilidad, basándonos en clasificación de Gell y Coombs, fallas en el control de las respuestas inmunes fisiológicas, produciendo enfermedades en las cuales el mecanismo patógeno primario es inmunológico.(9)

Posteriormente, se realizó una encuesta clínico-epidemiológica, recogiendo dichos datos a través de los programas informáticos Gestor de Informes Clínicos y el Jimena IV en la que se almacenó la información en una base de datos anonimizada. En la que se incluye además de los datos demográficos la marca de la vacuna administrada, el intervalo de tiempo entre su administración y la reacción observada, la descripción clínica de esta reacción, haber padecido previamente la COVID, alergia previa a vacunas, excipientes, fármacos, alérgenos ambientales y alimentarios y las características y origen de su hipersensibilidad, la posible aparición de asma grave (en niños se preguntará a sus padres), potencial implicación de órganos y sistemas y tratamiento requerido.

Se llevaron a cabo exclusivamente pruebas “in vivo” con vacunas covid y excipientes, siguiendo las normas de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC).

Para las pruebas “in vivo”, se utilizaron los siguientes productos:

1. VACUNAS (excedentes del día, 6 horas de actividad. Lectura inmediata. Prick 1:1 e intradérmico 1:100 y 1:10)
2. PEG (Polietilenglicol), preparado en el Servicio de Farmacia: Se utilizaron dos productos: MOVICOL 3.350 disuelto en 250 ml a 1:2 y CASENLAX 4000 disuelto en 250 ml a 1:2
3. Pruebas intradérmicas: sólo en pacientes sin anafilaxia o sin comorbilidades previas, con vía IV.
4. TWEEN 80 en prock e ID: 0,004 mg/ml en agua (SIGMA)
5. TROMETAMOL (contenido en vacunas de MODERNA) en agua (SIGMA). Prick 1:1 e ID (1:1000, 1:100, 1/10)
6. Pruebas cutáneas con alérgenos ambientales y alimentos: Se realizaron con técnica convencional de prick para el caso de alérgenos comercializados. Para la realización de las pruebas de prick se procedió de acuerdo con las normas de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI). Así, tras depositar una gota de cada alérgeno a testar en la zona volar del antebrazo, se realizó una mínima punción, que no debía alcanzar la dermis, a través de la gota con una lanceta. El exceso de extracto se retiró a continuación y tras un tiempo de espera de 30 minutos, se procedió a la lectura del resultado, considerando positiva aquella prueba que produjera un habón cuyo diámetro mayor sea igual o superior a 3 mm. Cada alérgeno se probó por duplicado y los resultados se registraron en una hoja de recogida de datos para su posterior digitalización. A los controles se les administró suero fisiológico e Histamina para evaluar su resultado en la prueba Prick, el cual fue negativo en todos los casos.

6.4 Análisis de datos:

Para el análisis estadístico y la creación de la base de datos, se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics. El grado de asociación existente entre las variables cualitativas (resultado de la prueba Prick y los síntomas) se determinó a través de la prueba de Pearson, con el estadístico de contraste Chi-cuadrado; y el de asociación entre el grado de intensidad y el resultado de la Prick se determinó mediante la prueba T de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. A lo largo del estudio, los datos perdidos fueron tratados estadísticamente como valores

desconocidos. Las variables cualitativas han sido descritas con la media (DE) o mediana (rango intercuartílico p25-p75).

7) RESULTADOS

La frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de alergología del HURH se recoge en la **figura 2**. De los 511 pacientes citados a vacunación, sólo acudieron 459 (el 89,8%). De los cuales, el 93,7% (IC 91,3-96) no padecieron/notificaron reacciones de hipersensibilidad. Del 6,3% restante, el 0,4% (IC 95%, 0,05-1,56) fueron reacciones graves, el 5,9% (IC 95% 3,6-8,1) fueron leves o moderadas, y no hubo ninguna mortal.

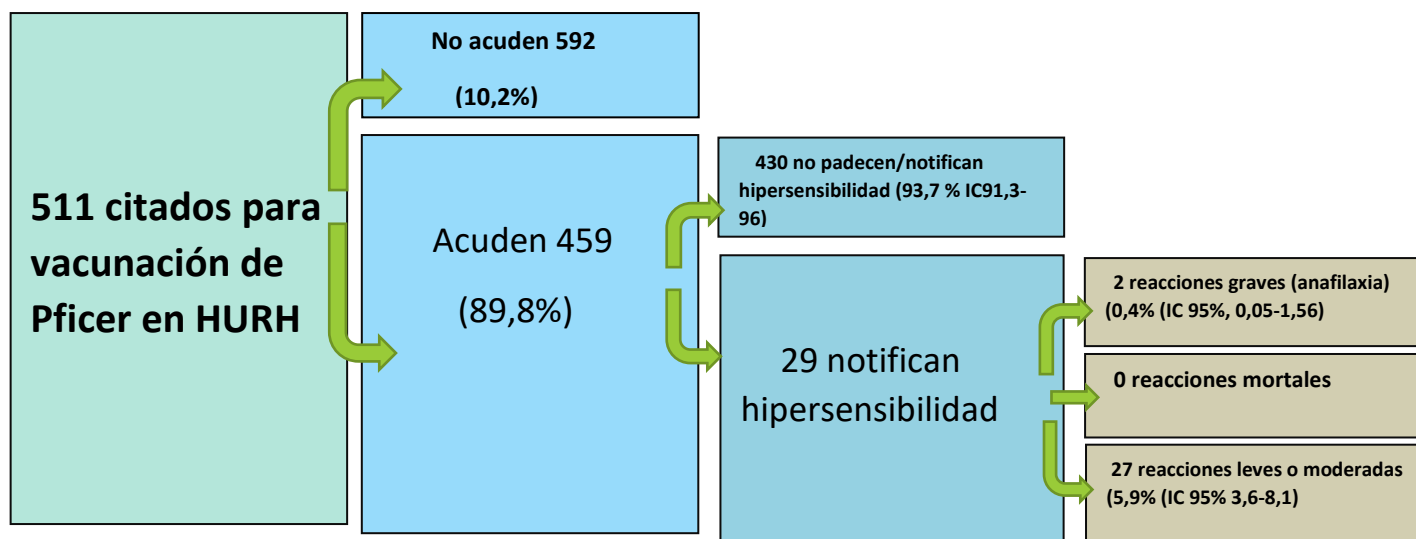


Figura2: Frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas.

La frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de Farmacovigilancia de la provincia de Valladolid se recoge en la **figura 3**

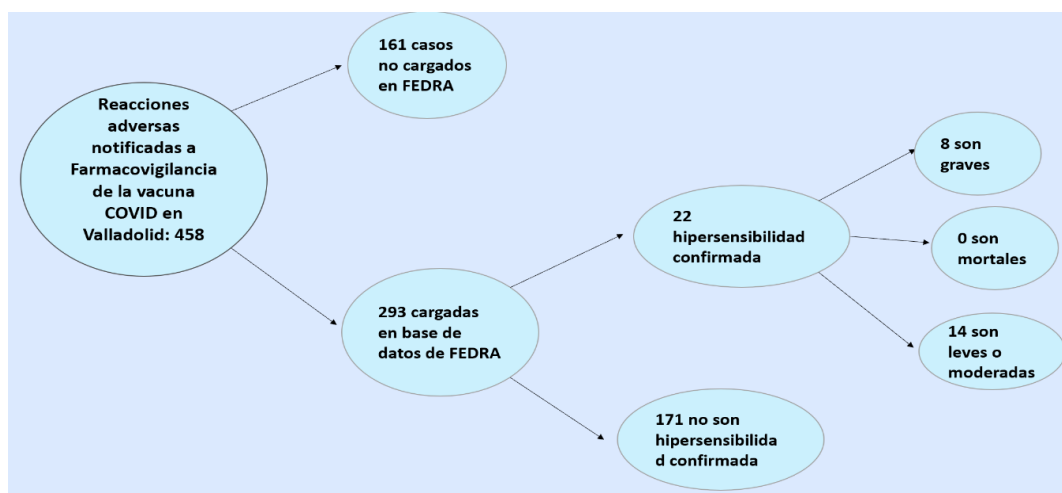


Figura 3. Frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de Farmacovigilancia

La diferencia de pacientes detectados con hipersensibilidad entre los resultados de nuestro estudio y los obtenidos por el servicio de Farmacovigilancia, con un grado de significación estadística $p= 0,023$ se recogen en la **figura 4**.

En nuestro estudio, el 36,4% del total de reacciones de hipersensibilidad notificadas fueron graves, frente a un 6,9% de las recogidas por el Servicio de Farmacovigilancia de Valladolid.

El 63,6% del total de reacciones fueron leves o moderadas en nuestro estudio, en contraposición al 93,1% respecto del total de notificaciones del servicio de Farmacovigilancia.

No se notificó ninguna reacción de anafilaxia en ningún caso

	Nuestro estudio	Farmacovigilancia	Grado de significación
Reacciones graves (anafilaxia)	36,4%	6,9%	P= 0,023
Reacciones mortales	0	0	
Reacciones leves o moderadas	63,6%	93,1%	

Figura 4. Diferencia de datos de notificaciones de hipersensibilidad recogidas por el HURH y por Farmacovigilancia

La relación entre la intensidad de cada síntoma y el porcentaje de pacientes que lo padecieron respecto de la muestra se exponen en la **tabla 1**.

Los síntomas menos frecuentes corresponden en primer lugar la parestesia de la mano con intensidad 4, seguido de anafilaxia, parálisis facial y pesadillas. La diarrea se trata del único síntoma que no parece en ninguna ocasión.

Los síntomas de menor intensidad se corresponden con la parálisis facial y pesadillas (intensidad 2). Por el contrario, los de mayor intensidad (5) fueron el malestar general y la anafilaxia.

La moda corresponde con el síntoma de dolor en el lugar de punción con una frecuencia de 13, seguido por las náuseas con una frecuencia correspondiente de 12.

Los síntomas de mayor intensidad (grado 5) fueron el malestar general y la anafilaxia.

Síntoma	N (%)	Intensidad
Linfadenopatía	6 (20,7%)	4 (3,7 ± 4,2)
Insomnio	7(24,2%)	4 (4 ± 5)
Cefalea	9(31%)	4 (4±4,5)
Nauseas	12 (41,4%)	4 (4±5)
Abdominalgia	10 (34,5%)	4 (4±4)
Diarrea	0	0
Artralgia	8 (27,6%)	4 (3,24±5)
Mialgia	9 (31%)	4 (4±5)
Dolor punción	13 (44,8%)	4 (3,5±4)
Inflamación	8 (27,6%)	4 (3,25±5)
Eritema punción	8 (27,6%)	4 (2,5±5)
Prurito punción	5 (17,2%)	3 (2,5±4,5)
Braquialgia	6 (20,7%)	4 (3,75±4)
Limitación funcional	5 (17,2%)	4 (3±4)
Parestesia mano	1 (3,4%)	4 (4±4)
Astenia	5 (17,2%)	3 (3±5)
Distermia	6 (20,7%)	4 (3,5±5)
Malestar general	9 (31%)	5 (4±5)
Febrícula	7 (24,1%)	4 (3±5)
Fiebre	4 (13,8%)	3 (2±4,75)
Parálisis facial	2 (6,9%)	2 (2±2)
Pesadillas	2 (6,9%)	2,5 (2±3)
Hipersensibilidad	5 (17,2%)	4 (2,5±4,5)
Anafilaxia	2 (6,9%)	5 (5±5)

Tabla 1. Relación entre intensidad de síntoma y porcentaje de pacientes que lo padecieron respecto de la muestra.

Otros síntomas que se presentaron, no incluidos en la encuesta epidemiológica pero considerados de relevancia, por su posible trascendencia a largo plazo, con una frecuencia de 1 fueron:

- HTA 222/116 mmHg y eritema no pruriginoso en región submentoniana y escote
- Edema labial, disfagia, macroglosia e HTA 150/130 mHg
- Epidermiolisis hombro
- Hemi-parestesia derecha y calambres.
- Herpes Zoster
- Lesiones micropapulares de predominio en frente y cuero cabelludo
- Odinofagia
- Prurigo
- Reacción urticarial con compromiso respiratorio
- Rinitis
- Síntomas naso-oculares leves

La relación entre la presencia o no de síntomas y resultado de la prueba Prick se exponen en la **tabla 2**.

Tres resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$): distermia ($p 0,02$), febrícula ($p 0,034$) y fiebre ($p 0,04$).

Presentando la distermia la misma frecuencia de pacientes con Prick positivos que negativo. Mientras que la fiebre obtuvo un mayor número de resultados Prick positivos que negativos, al contrario que la febrícula, que fue más frecuente en pacientes con Prick negativos.

Se reveló una tendencia hacia la presentación de malestar general, especialmente en los pacientes con Prick negativo.

	Prick Negativo	Prick Positivo	Significación
Linfadenopatía	5 (20%)	1 (25%)	1
Insomnio	2 (20%)	2 (50%)	0,238
Cefalea	7 (28%)	2 (50%)	0,568
Nauseas	9 (36%)	3 (75%)	0,279
Abdominalgia	8 (32%)	2 (50%)	0,592
Diarrea			
Artralgia	6 (24%)	2 (50%)	0,3
Mialgia	6 (24%)	3 (75%)	0,076

Dolor punción	11 (44%)	2 (50%)	1
Inflamación	6 (24%)	2 (50%)	0,3
Eritema punción	6 (24%)	2 (50%)	0,3
Prurito punción	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Braquialgia	4 (16%)	2 (50%)	0,18
Limitación funcional	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Parestesia mano	0	1 (25%)	0,138
Astenia	4 (16%)	1 (25%)	0,553
<u>Distermia</u>	3 (12%)	3 (75%)	<u>0,02</u>
Malestar general	6 (24%)	3 (75%)	0,076
<u>Febrícula</u>	4 (16%)	3 (75%)	<u>0,034</u>
<u>Fiebre</u>	1 (4%)	3 (75%)	<u>0,004</u>
Parálisis facial	2 (8%)	0	1
Pesadillas	1 (4%)	1 (25%)	0,261
Hipersensibilidad	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Anafilaxia	2 (8%)	0	1

Tabla 2. Relación entre presencia o no de síntomas y resultado de la prueba Prick

La relación entre la intensidad de los síntomas y el resultado de la prueba Prick se exponen en la **tabla 3**.

En general, se vio una mayor intensidad de los síntomas en los pacientes con Prick positivo, a excepción del insomnio, las náuseas y la linfadenopatía.

	Media ± DE	
	Prick Negativo	Prick Positivo
Linfadenopatía	4,2 ± 4,4	3 ± 4,4
Insomnio	4,2 ± 0,8	3 ± 0
Cefalea	4,14 ± 0,7	4 ± 0
Nauseas	4,11 ± 0,9	3,67 ± 1,5
Abdominalgia	4 ± 0	4 ± 1,4
Diarrea	0	0
Artralgia	4 ± 1	4 ± 1,4
Mialgia	4,33 ± 0,51	4,67 ± 0,57

Dolor punción	3,82 ± 0,6	4 ± 0
Inflamación	4 ± 1,2	4 ± 0
Eritema punción	3,83 ± 1,4	4 ± 0
Prurito punción	3 ± 0,8	5 ± 0
Braquialgia	3,75 ± 0,5	4 ± 0
Limitación funcional	3,5 ± 1	4 ± 0
Parestesia mano	0	4 ± 0
Astenia	4 ± 1,1	3 ± 0
Distermia	3,33 ± 1,1	4,67 ± 0,6
Malestar general	4,33 ± 0,81	4,67 ± 0,6
Febrícula	3,25 ± 0,5	4,33 ± 0,6
Fiebre	2 ± 0	3,67 ± 1,5
Parálisis facial	2 ± 0	0
Pesadillas	2 ± 0	3 ± 0
Hipersensibilidad	3,25 ± 0,97	5 ± 0
Anafilaxia	5 ± 0	0

Tabla 3. Relación entre intensidad de síntomas y resultado de la prueba Prick

8) DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos muestran que una inmensa mayoría de pacientes no han presentado reacciones de hipersensibilidad alguna, y del reducido número de pacientes que sí presentaron reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por ser reacciones bastante leves. Descartando cualquier reacción mortal o de elevada gravedad.

Esto nos habla a favor de la seguridad que tienen las vacunas aprobadas para su comercialización, puesto que cualquier tipo de vacuna ha de pasar unos rigurosos controles de seguridad. Ha pesar de la desconfianza que haya podido generar el hecho de la obtención de una vacuna en tiempo récord, como es el caso de la vacuna de Pficer, podemos ver reflejado que no tiene repercusiones en cuanto a la seguridad de su administración.

Con respecto a la muestra de este estudio de pacientes que sí presentaron reacciones a la primera dosis de la vacuna de Pficer (n=29), la gran mayoría (27) se tratan de reacciones leves e insignificantes en comparación de reacciones graves (2). Lo que nos

muestra que en caso de presentar síntomas serán de muy leve importancia, tales como el dolor en el punto de punción, o náuseas que son los que han presentado una mayor frecuencia.

Otro punto que considerar es el hecho de que además de presentar en su mayoría una clínica leve también es característico que se trate de una sintomatología bastante inespecífica, en la que nos podríamos llegar a plantear si pudiera ser consecuencia de agentes externos a la propia vacuna, como sería el miedo a la propia acción de vacunarse. Algunos autores comentan que además del efecto placebo podría también existir el efecto “nocebo”(11) en la que el paciente conociendo con exactitud los efectos adversos de la vacuna, condicionado por el miedo. Puedan llegar a manifestar síntomas por el hecho de estar sugestionados.



Figura 2. Reacción dérmica en el punto de inoculación de la vacuna

En el momento de vacunarse es normal que los pacientes puedan vivir una situación de estrés, una respuesta inadecuada del organismo ante situaciones de peligro.(12) Aumentando los niveles de cortisol, adrenalina, noradrenalina, ACTH o histamina. El hecho de que se puedan liberar cantidades superiores a las habituales de histamina puede acarrear diversas consecuencias directamente relacionadas la sintomatología manifiesta por estos pacientes. La histaminosis puede provocar la desgranulación masiva de mastocitos, que juegan un papel primordial en los trastornos inmunológicos, ocasionando una inflamación excesiva junto con síntomas alérgicos.(13)

Si comparamos nuestro estudio con los datos recogidos por el Servicio de Farmacovigilancia de Valladolid, podemos apreciar que, aunque los resultados obtenidos en ambos estudios se muestran orientados en el mismo sentido. Una inmensa mayoría de efectos adversos leves en comparación con las reacciones graves. Si que

podemos observar una clara discrepancia en cuanto la proporción, puesto que en nuestro estudio obtenemos un porcentaje de efectos leves mucho menor que el recogido por el Servicio de Valladolid y el número de reacciones graves es considerablemente mayor. Puede ser consecuencia de trabajar con un tamaño muestral muestra mucho más reducido. El tamaño muestral y la precisión de las estimaciones son conceptos inseparables.(14) En nuestro estudio se observa claramente como al disminuir la muestra obtenemos resultados menos precisos. Otro factor a tener en cuenta es el hecho de no haber podido estudiar todas las reacciones que existieron, puesto que un número de personas no llegaron a notificar, defecto en la recogida de la información. Asumimos que los pacientes de lo que no obtuvimos información fue motivado por la ausencia de complicaciones o síntomas insignificantes.

En cuanto a la relación entre los síntomas y las pruebas Prick, obtuvimos tres síntomas con resultados estadísticamente significativos: la fiebre, la distermia y la febrícula. Todos ellos obtuvieron un mayor número de resultados Prick negativos que positivos. Esto nos habla a favor de una ausencia de relación entre estos síntomas y los distintos componentes estudiados de la vacuna.

Si podemos apreciar como algunos síntomas como el malestar general, mialgias y las parestesias en la mano a diferencia de los anteriores no muestran una mayoría de pruebas Pricks negativas. En estos síntomas, obtenemos los mismos resultados tanto en Pricks negativo como positivos. Nos orienta a pensar en una posible asociación con los componentes de la vacuna, tales como polietilenglicol, movicol, trometamol... de igual manera que muchas otras vacunas que contienen estos mismos excipientes.

Otra de las variables estudiadas fue la correlación entre la frecuencia de los síntomas y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la sintomatología, sin haber obtenido resultados de interés. También se evaluó la asociación con otros antecedentes de hipersensibilidad, concretamente de tipo alergia a contrastes radiológicos y anafilaxia a la vacuna triple vírica, no hallando conclusiones de interés. No obstante, no podemos descartar la asociación con antecedentes de atopia.

En nuestro estudio incluimos la gran mayoría de los síntomas más habituales tras la administración de la vacuna en un corto periodo de tiempo. Una de las limitaciones que presenta es el hecho de no estudiar efectos adversos infrecuentes que puedan surgir en un periodo de tiempo más prolongado, como puedan ser una miocarditis, Herpes Zoster, etc.

9) CONCLUSIÓN

La inmensa mayoría de pacientes, 93,7% (IC 91,3-96) a los que se les administró la primera dosis de la vacuna Pfizer no presentó reacción adversa alguna, lo que nos habla a favor de los procesos a los que son sometidos todo tipo de vacuna previo a su comercialización, garantizándonos su seguridad.

Dentro de los pacientes que sí mostraron reacción, la gran mayoría (93,1%) fueron de carácter leve o insignificante. Pudiendo ser ocasionado tanto por los componentes de la propia vacuna como por causas externas. El miedo presente en estos pacientes pudo aumentar los niveles de histamina y favorecer la reacción alérgica.

Los pacientes que si mostraron reacciones graves constituyen un reducido porcentaje, tan sólo el 0,4% (IC 95%, 0,05-1,56) y ninguna de ellas mortal.

No existen grandes limitaciones para la administración de la vacuna, tanto en la población general como en alérgicos.

10) AGRADECIDIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS: A los pacientes por su importante colaboración. A los compañeros de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid quienes llevaron a cabo el estudio, en especial a mi tutora del TFG la Dra. Armentia por su enorme involucración.

11) BIBLIOGRAFÍA

1. Villena R. LAS VACUNAS COMO ESTRATEGIAS DE ERRADICACIÓN Y PREVENCIÓN ... CUÁNTO NOS HAN AYUDADO Y CUÁNTO LAS ESTAMOS APRENDIENDO A VALORAR NUEVAMENTE. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de mayo de 2020;31(3):221-4.
2. Desarrollo de vacunas [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%e2%80%9119/desarrollo-de-vacunas/>
3. Farmacovigilancia de vacunas [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del->

covid%e2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%e2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/

4. 12º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/12o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
5. Documentos COVID-19 archivos [Internet]. Portal SEAIC. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.seaic.org/documentos/categoria-documento/covid-19>
6. Maltezos HC, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, Poland GA, Tsakris A. Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 21 de enero de 2022;40(2):183-6.
7. COMUNICADO-OFICIAL_actualizado08-03-2021.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.areasaludbadajoz.com/docencia_investigacion/biblioteca/Te_puede_in_teresar/COMUNICADO-OFICIAL_actualizado08-03-2021.pdf
8. informe-farmacovigilancia-enero-2021.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/informe-farmacovigilancia-enero-2021.pdf>
9. Jessica Salinas L. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2012;23(4):458-63.
10. Control ??tico en la Actividad Biom??dica. Controles ??ticos en la actividad biom??dica an??lisis de situaci??n y recomendaciones. Madrid: Drug Farma; 2009.
11. Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG, et al. Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 18 de enero de 2022;5(1):e2143955.
12. Guerra EG, Lacosta VV. COVID-19, piel y estrés. *Más Dermatol*. 2020;(32):3-4.
13. Tanaka S, Furuta K. Roles of IgE and Histamine in Mast Cell Maturation. *Cells*. 23 de agosto de 2021;10(8):2170.
14. Chen YHJ, Yuan SS, Li X. Statistical inference following sample size adjustment based on the 50%-conditional-power principle. *J Biopharm Stat*. 2018;28(3):575-87.

12) ANEXOS

Anexo2: Consideraciones éticas

El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, 8 Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones. Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato de lapaciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica. El acceso a la información clínica, en este caso con fines docentes o de investigación, corresponderá únicamente al Tutor/Profesor Asociado en el Centro Sanitario. (10)

Anexo 2: Consentimiento informado

Se está realizando una investigación de alergia a vacuna COVID y le rogamos su consentimiento para realizar en su piel por micropunción y en una muestra de su suero determinación de anticuerpos

(IgE específica) a diferentes alérgenos de la vacuna u otros (pólenes, hongos, vegetales) que pueden estar provocando su enfermedad.

Para ello se le citará a consulta de alergia (Dr^a Armentia, Hospital Río Hortega, puerta 211, teléfono de contacto 983420400, ext. 84211) para la realización de pruebas cutáneas. Estas pruebas se realizarán depositando una gota de extracto de la vacuna COVID, sus excipientes o los alérgenos sospechosos en la superficie de la piel de su antebrazo. Posteriormente se realizará una micropunción para una vez transcurridos 15 minutos comprobar la presencia de un habón que indicaría una respuesta al alérgeno probado.

En el caso de que la respuesta fuera positiva, se le pedirá consentimiento para realizar una extracción de sangre para realizar un estudio molecular a 112 alérgenos en su suero. Esta prueba le beneficiará en el conocimiento del alimento al que puede ser alérgico y puede mejorar sus síntomas

tras su evitación. Las molestias que puede sufrir son locales y leves: Picor en el punto de punción que desaparecerá en 30 minutos. En pocas ocasiones aparece un hematoma en el lugar de extracción. Debe de comunicar si ha tomado alguna medicación que puede modificar la prueba cutánea.

Este documento sirve para que usted o quien lo represente de su consentimiento para estas pruebas y nos autorice a realizarlas. Puede retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a seguir la investigación si no lo desea ya. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad de resto de la atención recibida.

Yo _____ doy mi consentimiento para la realización de estas pruebas, tras ser informado verbalmente y por escrito por el Dr/Dra.. En Valladolid a _____ de _____ de _____ F

HIPERSENSIBILIDAD A VACUNAS COVID O A SUS EXCIPIENTES



Autores: Ana Cano del Amo y Román Betancort de León Tutor: Dra. Alicia Armentia Medina
 Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Servicio de Inmunopatología y alergia
 Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES:

- Los casos de reacciones adversas a las vacunas contra el coronavirus en España han sido muy reducidos y en ningún caso graves.
- Los casos de anafilaxia tras la administración de estas vacunas notificados hasta la fecha giran entorno a los 5 casos por cada millón de habitantes 0,005%

ESTADO ACTUAL:

- En la consulta de Alergia de nuestro Hospital Universitario Río Hortega hemos probado excipientes similares a los contenidos en la Pfizer, usando Moviprep que contiene PEG, molécula al parecer implicada en la reacción de anafilaxia a la vacuna.
- En España la vacuna no está contraindicada en personas con alergias alimentarias, a medicamentos, animales, insectos, alérgenos del ambiente o látex. Sólo existe un caso en el que sí se contraindica, y es la alergia específica al polietilenglicol



FIGURA 1. Lesión dermatológica en el lugar de punción

OBJETIVO

- Generar una base de datos de reacciones adversas a las diferentes vacunas COVID, que pueda servir para precisar métodos de prevención y posterior tratamiento.

- Analizar qué situaciones están relacionadas con un elevado riesgo alérgico a las vacunas como pudieran ser antecedentes alérgicos, de intolerancia a contrastes o polietilenglicol, o reacciones a AINES

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un proyecto de investigación que se configura como un estudio descriptivo observacional de tipo transversal.

511 citados para vacunación Pfizer en HURH

Acudieron 459 (89,8%) No acudieron 52 (10,2%)

29 notificación hipersensibilidad 630 no notificación/hipersensibilidad (93,7% IC 91,3-96)

2 reacciones graves (anafilaxia) (0,4% IC 0,2%-0,9-1,56) 0 reacciones mortales (0%) 27 reacciones leves o moderadas (5,3% IC 3,9%-6,1)

Tabla 1: Frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas

Una vez explicado al paciente el estudio y firmado el consentimiento informado, se realizó el siguiente protocolo:

- Anamnesis y diagnóstico de alergia a vacuna COVID
- Cuestionario clínico-epidemiológico
- Selección aleatoria de pacientes y revisión de criterios de inclusión. Pruebas cutáneas en Prick con extractos de vacuna y aeroalérgenos.

Prick test

- Vacunas
- PEG
- Pruebas intradérmicas
- TWEEN 80 en prick e ID
- Trometamol
- Pruebas cutáneas con alérgenos



FIGURA 2. Lesión Reacción por Herpes Zoster

RESULTADOS

Reacciones adversas notificadas a Farmacovigilancia de la vacuna COVID en Valladolid: 458

293 cargadas en base de datos de FEDRA 161 casos no cargados en FEDRA

22 con hipersensibilidad confirmada 171 no con hipersensibilidad confirmada (no graves)

1 sin graves 0 sin mortales 14 con leves o moderadas

Tabla 2: Frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de Farmacovigilancia

Sistema	Nº	Intensidad
Linfadenopatía	6 (20,7%)	4 (3,7 + 4,2)
Insomnio	7(24,2%)	4 (4 + 5)
Cefalea	9 (31%)	4 (4(4,5)
Nariceas	12 (41,4%)	4 (4(5)
Mialdomegalgia	10 (34,3%)	4 (4(4)
Diarrea	0	0
Artralgia	9 (27,6%)	4 (3,2(4,5)
Malgia	9 (31%)	4 (4(5)
Dolor punción	8 (27,6%)	4 (3,5(4)
Inflamación	8 (27,6%)	4 (3,2(4,5)
Eritema punción	8 (27,6%)	4 (2,5(5)
Prurito punción	5 (17,2%)	3 (2,5(4,5)
Respiración	5 (20,7%)	4 (3,7(5,4)
Limitación funcional	5 (17,2%)	4 (3(4)
Parotiditis mano	1 (3,4%)	4 (4(4)
Astenia	5 (17,2%)	3 (3(5)
Malestar general	6 (20,7%)	4 (3,5(5)
Dictermia	6 (20,7%)	5 (4(5)
Fiebrícula	7 (24,3%)	4 (3(5)
Fiebre	1 (3,4%)	3 (3(4,5)
Prurito facial	2 (6,9%)	2 (2(3)
Pruritis	5 (17,2%)	2,5 (2(3)
Hipersensibilidad	5 (17,2%)	4 (2,5(4,5)
Anafilaxia	2 (6,9%)	5 (5(5)

Tabla 4: Relación entre intensidad de sintoma y porcentaje de pacientes que lo padecieron con respecto a la muestra

CONCLUSIONES

- El 93,7% (IC 91,3-96) de los pacientes objeto de estudio no tuvo reacciones de hipersensibilidad.
- De los que sí tuvieron, sólo el 0,4% (IC 95%, 0,05-1,56) fueron graves, y ninguna mortal.
- No existen grandes limitaciones a la administración de la vacuna COVID en la población alérgica ni atópica.
- Cabe esperar, tras la administración de la vacuna, la aparición de dolor en el punto de punción de intensidad elevada.
- Puede que exista asociación entre la presencia de fiebre y el resultado positivo de las pruebas inmuoalérgicas.



	Nuestro estudio	Farmacovigilancia	Grado de significación
Reacciones graves	36,4%	6,9%	P=0,23%
Reacciones mortales	0%	0%	
Reacciones leves o moderadas	53,6%	93,1%	

Tabla 3: Diferencia de datos de notificaciones de hipersensibilidad recogidas por el HURH y por Farmacovigilancia

	Prick Positivo	Prick Negativo	Significación
Linfadenopatía	5 (20%)	1 (25%)	1
Insomnio	2 (20%)	2 (50%)	0,238
Cefalea	7 (28%)	2 (50%)	0,346
Nariceas	9 (36%)	3 (75%)	0,279
Abdominomegalgia	8 (32%)	2 (50%)	0,392
Sinurra	4 (24%)	3 (75%)	0,3
Artralgia	6 (24%)	2 (50%)	0,276
Malgia	6 (24%)	2 (50%)	0,276
Dolor punción	11 (44%)	2 (50%)	1
Inflamación	6 (24%)	2 (50%)	0,3
Eritema punción	6 (24%)	2 (50%)	0,3
Prurito punción	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Respiración	4 (16%)	2 (50%)	0,38
Limitación funcional	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Parotiditis mano	0	1 (25%)	0,338
Astenia	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Malestar general	3 (12%)	3 (75%)	0,02
Dictermia	6 (24%)	3 (75%)	0,076
Fiebrícula	4 (16%)	3 (75%)	0,034
Fiebre	1 (4%)	3 (75%)	0,004
Prurito facial	2 (8%)	0	1
Pruritis	1 (4%)	1 (25%)	0,261
Hipersensibilidad	4 (16%)	1 (25%)	0,553
Anafilaxia	2 (8%)	0	1

Tabla 5: Relación entre presencia o no de sintoma y resultado de la prueba Prick

Estudio fase 1/2: las reacciones locales y sistémicas transitorias con la vacuna COVID-19 AstraZenca disminuyeron ligeramente con paracetamol y se produjeron con menor frecuencia después de la segunda dosis.

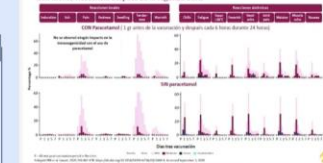


FIGURA 3. Incidencia de reacciones transitorias con la vacuna COVID AstraZenca con y sin la administración de paracetamol

BIBLIOGRAFIA DESTACADA

- World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/20200312-sitrep-02-covid-19.pdf?sfvrsn=2b63c0_2
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 7214 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020.
- Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med. Sci 35(10):e112.
- Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh E, et al. COVID-19: Pandemic contingency planning for the Allergy and Immunology Clinic. J Allergy Clin Immunol In Practice. 2020 (in press)