

HIPERSENSIBILIDAD A VACUNAS COVID O A SUS EXCIPIENTES

Ana Cano del Amo. Grado en Medicina. Curso 2021-2022

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Tutor: Dra Alicia Armentia



Universidad de Valladolid



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ANTECEDENTES

2.2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

3. JUSTIFICACIÓN

4. LIMITACIONES

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

5.2 SUJETOS DEL ESTUDIO

5.3 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

6. RESULTADOS

7. DISCUSIÓN

8. CONCLUSIONES

9. REFERENCIAS

10. AGRADECIMIENTOS

1. RESUMEN / ABSTRACT

La administración de la vacuna del COVID a una gran población en un período corto de tiempo hace que la detección de reacciones adversas adquiera un carácter especialmente importante en términos de seguridad y eficacia. Pese a que aún se desconocen los mecanismos inmunogénicos de anafilaxia, parece existir implicación en el proceso de una molécula, el polietilenglicol, la cual está presente en las vacunas sintetizadas con ARNm, hasta la fecha Pfizer-BioNTech y Moderna. Este ARN permite al sistema inmune del organismo prepararse ante una posible infección del virus. En la consulta de Alergia de nuestro Hospital Universitario Río Hortega hemos probado excipientes similares a los contenidos en la vacuna Pfizer con el fin de, mediante un estudio descriptivo observacional, evaluar los posibles efectos adversos de la población vacunada en nuestra área de salud, para poder analizar diferentes variables implicadas y ser capaces de seleccionar el tipo de vacuna óptimo para pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, especialmente los casos de antecedentes alérgicos, reacciones a AINES o intolerancia a contrastes o polietilenglicol. Los resultados revelaron que aproximadamente el 95% de los pacientes objeto de estudio no tuvo reacciones de hipersensibilidad y de los que sí tuvieron, menos del 1% fueron graves, y ninguna mortal. Por tanto, podemos afirmar que no existen grandes limitaciones a la administración de la vacuna COVID en la población general ni en la población alérgica ni atópica. ¿Cabe esperar que exista asociación entre la presencia de fiebre y el resultado positivo de las pruebas inmunoalérgicas? Es posible, aunque aún se desconoce con certeza.

TABLA DE ABREVIATURAS

PEG	Polietilenglicol
HURH	Hospital Universitario Río Hortega
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ARNm	ARN mensajero

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ANTECEDENTES:

Los casos de reacciones adversas a las vacunas contra el coronavirus en España han sido muy reducidos y en ningún caso graves. Hasta el 14 de noviembre de 2021, se han administrado en España 71.746.002 dosis de vacunas frente a la COVID-19, habiéndose registrado 50.824 notificaciones de acontecimientos adversos, entendiéndose como tal

cualquier acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización, dé lugar a una discapacidad significativa o persistente, o a una malformación congénita, ponga en peligro la vida o resulte mortal, así como cualquier otra condición que se considere clínicamente significativa.

El 71% de las dosis administradas correspondieron a Pfizer Comirnaty, el 13% a Vaxzevria (antes COVID-19 Vaccine AstraZeneca), el 13% a Spikevax (antes COVID-19 Vaccine Moderna) y el 3% a COVID-19 Vaccine Janssen (*fuentes: Registro de Vacunación, Ministerio de Sanidad*).

Las reacciones adversas notificadas son leves, de corta duración y no todas las personas las sufren.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Emergency Use Authorization (EUA) ha considerado que una reacción alérgica grave o anafiláctica a la primera dosis de vacuna o a cualquier componente de la misma sea una contraindicación para su uso. No obstante, 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.

Esto se debe a que, pese a que aún se desconocen los mecanismos inmunogénicos de anafilaxia, parece existir implicación de esta molécula en el proceso, la cual está presente en las vacunas sintetizadas con ARNm, hasta la fecha Pfizer-BioNTech y Moderna.

Este ARNm genéticamente modificado, aporta a las células del organismo receptor de la vacuna, la información necesaria para sintetizar una sustancia, la proteína S, presente en la superficie lipídica del virus COVID19. Esto permite al organismo presentar dicha proteína a las células del sistema inmune, simulando una infección por el virus, estimulándolas para que generen anticuerpos, de manera que quede preparado para combatir una posible infección real por el virus futura.

El vector viral de la vacuna contiene Polisorbato, que está estructuralmente relacionado con el PEG, y que también parece haberse visto implicado en reacciones de tipo anafiláctico. Si bien es cierto que en la mayoría de casos registrados existían antecedentes de alergia a una gran variedad de otros alérgenos.

Los casos de anafilaxia tras la administración de estas vacunas notificados hasta la fecha giran en torno a los 5 casos por cada millón de habitantes 0,005% (Reports

of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021.)

2.2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En la consulta de Alergia de nuestro Hospital Universitario Río Hortega hemos probado excipientes similares a los contenidos en la vacuna Pfizer, particularmente hemos usado Moviprep (usado normalmente en la preparación del intestino previo a una colonoscopia), que contiene PEG. En esta línea, la vacuna Moderna contiene Trometamol, componente común al ketorolaco (un AINE) en ampollas, por lo que también se ha planteado la hipótesis de posibles asociaciones alérgicas y por ende, se ha advertido a los pacientes hipersensibles a este grupo de analgésicos.

El PEG es usado en moléculas de diferentes pesos en multitud de productos. Recientes estudios sugieren que pacientes alérgicos a esta sustancia pueden reaccionar ante nanopartículas PEGiladas, pero no frente a PEG sólo. (*In vivo and in vitro testing with PEGylated nanoparticles. Kelso JM. SO. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(3):902. Epub 2021 Jun 26.*)

Lo que se pretende con este estudio es evaluar los posibles efectos adversos de la población vacunada en nuestra área de salud. Hasta el momento, las reacciones por esta vacunación son menores a las observadas con Penicilinas (0,002%). Analizar todas las variables implicadas puede permitir obtener información objetiva y veraz acerca de la seguridad de las vacunas y, junto con los datos aportados por el Ministerio de Sanidad, seleccionar el tipo de vacuna óptimo para pacientes pertenecientes a grupos de riesgo.

Nuestro estudio está conforme con los objetivos RIS3 del proponente y/o con la Estrategia Estatal de Ciencia, Tecnología y de Innovación.

3. JUSTIFICACIÓN

Nuestro estudio pretende evaluar las reacciones de hipersensibilidad a la vacuna del COVID, concretamente a la primera dosis de la creada por el laboratorio Pfizer Comarty.

Esto es interesante desde dos puntos de vista: el médico (alergológico en nuestro caso), y desde una perspectiva social.

Por un lado, la evaluación del impacto de la vacunación sobre la población pone de manifiesto la eficiencia y riqueza de los medios de los que dispone, al mismo tiempo que permite extraer conclusiones acerca de los cambios a realizar ante una situación similar

en un escenario futuro, es decir, la aparición de una nueva enfermedad que requiera de un proceso de vacunación similar al vivido con la COVID.Sars19

Por otra parte, se necesitan indicadores objetivos de la seguridad de las vacunas, que permitan establecer unas directrices sobre las que actuar en casos de pacientes alérgicos a determinados componentes de la vacuna, o a otras sustancias. Es decir, en definitiva, evaluar la interacción entre factores relacionados con las reacciones de hipersensibilidad vacunal.

¿Por qué a la vacuna del COVID?

En primer lugar, la administración de la vacuna a una gran población en un período corto de tiempo hace que la detección de reacciones adversas adquiera un carácter especialmente importante en términos de seguridad y eficacia. Esto hace necesaria la obtención de datos objetivos y sensibles, que permitan hacer comparaciones en cualquier momento y espacio, como los que se derivan de nuestro estudio.

Al mismo tiempo, la novedad del asunto es relevante tanto por su impacto bibliométrico como asistencial, clínico y/o de desarrollo tecnológico y la hace especialmente susceptible de ser publicado en revistas de alto impacto. Los resultados son interesantes tanto a nivel de la Universidad de Valladolid, como en el ámbito de aplicación industrial de nuestra Comunidad y/u otras.

¿Por qué reacciones de hipersensibilidad?

Para empezar, el estudio desde el punto de vista inmunoalérgico permite analizar su implicación en los diferentes procesos clínicos. El estudio de pacientes vacunados en nuestra área de salud complementa a los datos recogidos por el Servicio de Farmacovigilancia y el Servicio de Vacunación del Ministerio de Sanidad, lo cual contribuye a la correcta selección de vacunas administrables a pacientes pertenecientes a determinados grupos de riesgo.

A este respecto, son de especial interés, desde el punto de vista epidemiológico y alergológico, los casos de antecedentes alérgicos, reacciones a AINES o intolerancia a contrastes o polietilenglicol, dado el potencial riesgo alergénico que padecen estos pacientes.

4. LIMITACIONES

La ausencia de notificación por parte de los pacientes objeto de estudio debido a la levedad de los mismos..

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 Pficer 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. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este proyecto de investigación se configura como un estudio descriptivo observacional de tipo transversal.

Comenzó en Enero de 2021 y ha finalizado en Octubre del mismo año.

Sujetos del estudio

La población de estudio proviene de la base de datos de los sanitarios vacunados en el HURH, con un tamaño de 459 personas (511 citados menos 52 que no acudieron.)

De los cuales se ha obtenido una muestra de 29 pacientes, diagnosticados de hipersensibilidad a la vacuna, sin diferenciación por sexos ni edad.

El grupo control, concurrente, lo conforman 29 personas sanas, que nunca han acudido a consulta de alergia, elegidos de forma aleatoria por la Unidad de Hemodonación del SACYL.

Variables

Las principales variables objeto de estudio fueron las que siguen a continuación:

- Resultado de las pruebas Prick Test
- Presencia de antecedentes de tipo inmunoalérgico, considerando como tales reacción anafiláctica a la vacuna triple vírica y alergia a contrastes.
- Presencia o ausencia de los siguientes síntomas, junto con su graduación de intensidad (de 1 a 5 en escala Likert): Linfadenopatía, Insomnio, Cefalea, Nauseas, Abdominalgia, Diarrea, Artralgia, Mialgia, Dolor punción, Inflamación, Eritema punción, Prurito punción, Braquialgia, Limitación funcional, Parestesia

mano, Astenia, Distermia, Malestar general, Febrícula, Fiebre, Parálisis facial, Pesadillas, Hipersensibilidad, Anafilaxia.

- Presencia de otros síntomas

Recogida de datos

En la recogida de datos se emplearon los programas informáticos Jimena® IV y Gestor de Informes Clínicos para acceder a la historia clínica y recopilar la información pertinente, que se organizó en una base de datos anonimizada. La realización del estudio fue aprobada por el Comité Ético correspondiente del área de salud de Valladolid Oeste.

Para el cálculo del tamaño muestral se aceptó un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%.

En primer lugar se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica (Clinical queries, SUM Search, Grade, Cochrane Library) sobre la información relevante publicada al inicio del estudio.

Se aplicaron los criterios de la normativa CONSORT de febrero 2009 y de CALIDAD 2011 del Hospital Universitario Rio Hortega, prevaleciendo siempre la seguridad y comodidad de los pacientes objeto de estudio, atendiendo a la Declaración de Helsinki y UNESCO, así como ofreciendo información verbal del proceso y un consentimiento informado por escrito.

Inicialmente, se detectaron los pacientes con hipersensibilidad a la vacuna, para proceder al diagnóstico de tipo alergológico, con técnicas avanzadas del Servicio de Alergología. Entendiendo como hipersensibilidad la clasificación de Gells y Coombs, que establece 4 tipos.

Se entiende por hipersensibilidad toda aquella respuesta del organismo exagerada, frente a antígenos extraños inofensivos para el organismo. El primer contacto con el Ag no genera ninguna reacción alérgica, pero sí células memoria.

A continuación, tras ofrecer su consentimiento informado, se realizó a los pacientes una encuesta clínico epidemiológica que incluía: datos sobre la vacuna administrada (Pfizer-Comirnaty), sobre la enfermedad pasada (fecha de inicio de sintomatología, fecha de PDIA positiva si la hubiere, y fecha de alta). Así como una lista de efectos secundarios tras la vacunación, a marcar señalando intensidad en escala Likert, tiempo transcurrido

desde la administración de la vacuna hasta la aparición de efectos adversos y de estos hasta su completa remisión.

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.

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).

Etapas de desarrollo

El trabajo se desarrolló en el Hospital Universitario Río Hortega. Unidad de Alergia, Unidad de Investigación. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Río Hortega. Una vez explicado al paciente el estudio y firmado el consentimiento informado, se realizó el siguiente protocolo:

1. Anamnesis y diagnóstico de alergia a vacuna COVID
2. Cuestionario clínico-epidemiológico
3. Selección aleatoria de pacientes y revisión de criterios de inclusión. Pruebas cutáneas en Prick con extractos de vacuna y aeroalérgenos.
4. Análisis estadístico de los datos (SPSS.15)
5. Valoración final

6. RESULTADOS

La frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de alergología del HURH se recoge en la **figura 1**. 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.

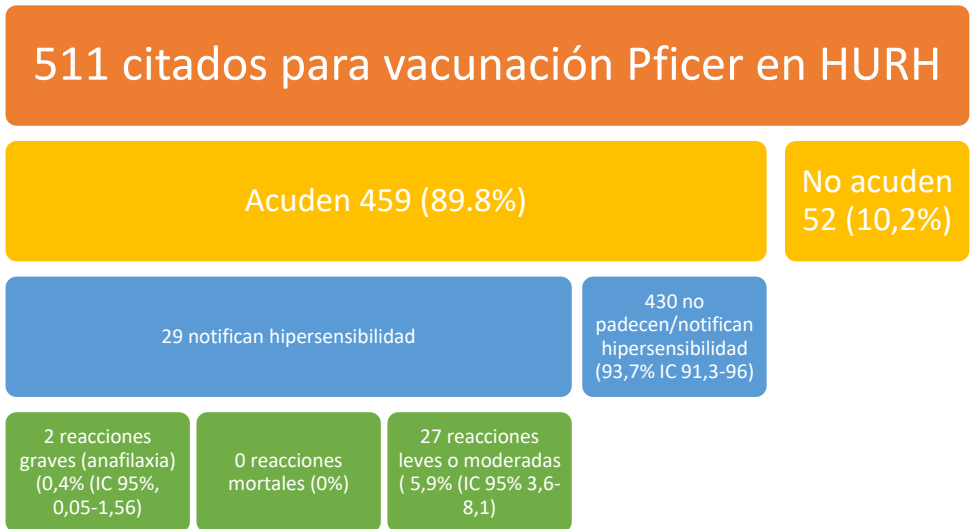


Figura 1: Frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas.

La frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de Farmacovigilancia de la provincia de Valladolid se recoge en la **figura 2**.

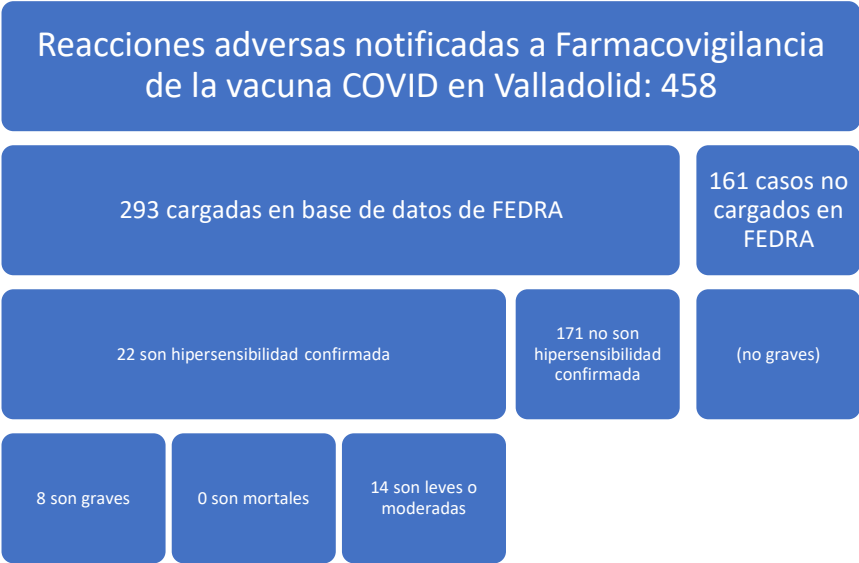


Figura 2: frecuencia absoluta y relativa de reacciones de hipersensibilidad notificadas al servicio de Farmacovigilancia

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

La mayoría de los síntomas fueron de intensidad 4.

El síntoma que más veces apareció fue el dolor en el lugar de punción, seguido de las náuseas.

El síntoma menos frecuente parestesia de la mano, de intensidad elevada (grado 4), desechando la diarrea como reacción adversa derivada de la vacuna.

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**.

Resultaron estadísticamente significativos los síntomas: Distermia, Febrícula y fiebre. De ellos, la febrícula fue más frecuente en los pacientes con Prick negativo, mientras que la fiebre lo fue en los pacientes con resultado del Prick positivo. La distermia presentó la misma frecuencia en ambos casos

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

	Prick	Prick	
	Negativo	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
Distermia	3 (12%)	3 (75%)	0,02

Malestar general	6 (24%)	3 (75%)	0,076
Febrícula	4 (16%)	3 (75%)	0,034
Fiebre	1 (4%)	3 (75%)	0,004
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 vió 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

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, comparado con los datos recogidos por el Servicio de Farmacovigilancia de Valladolid, podemos ver un mayor número de reacciones graves, junto con un menor número de reacciones leves o moderadas, posiblemente derivado de nuestro menor tamaño muestral, pero cabe destacar el valor nulo de muerte derivada de la vacuna en ninguno de los dos casos.

Toman en este punto gran relevancia las limitaciones en cuanto a recogida de información y al diagnóstico de casos, poniéndose de manifiesto los problemas sufridos por el sistema de Farmacovigilancia para hacer frente a las demandas derivadas de la pandemia.

Podría sugerir también un defecto de información o facilidad por parte de los pacientes para notificar este tipo de reacciones, no sólo en cuanto a las de la vacuna COVID, sino a todas en general. No obstante, la ausencia de notificación se dirige a favor de la levedad de los síntomas, puesto que se asume que no precisaron de atención hospitalaria.

El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue el dolor en el punto de punción, seguido de las náuseas, con una intensidad en ambos casos de nivel 4 sobre 5. Quizás convendría plantearse el tratamiento preventivo de este síntoma con metoclopramida u otro fármaco similar, con el fin de aumentar el confort de los pacientes y la adherencia a la administración de la vacuna.

Los síntomas detectados no incluidos en la encuesta epidemiológica, son de especial relevancia debido a sus posibles repercusiones a largo plazo, tales como el Herpes



Zoster o la hemiparestesia, no obstante aún no podemos relacionarlos con ningún perfil de paciente concreto ni anunciar medidas para su prevención.

Por otra parte, en cuanto a la relación entre los resultados de la prueba Prick y la sintomatología,

Imagen 1. Reacción por Herpes Zoster

obtuvimos 3 resultados estadísticamente significativos, que fueron la fiebre, la distermia y la febrícula. Hallados más

frecuentemente en pacientes con un resultado negativo de la prueba. Por este motivo cabe pensar que no haya relación entre estos síntomas y los componentes de la vacuna testados, y que esté especialmente recomendada la administración de Paracetamol concomitante a la vacuna, para paliar este efecto, tal y como recomiendan las sociedades científicas internacionales.

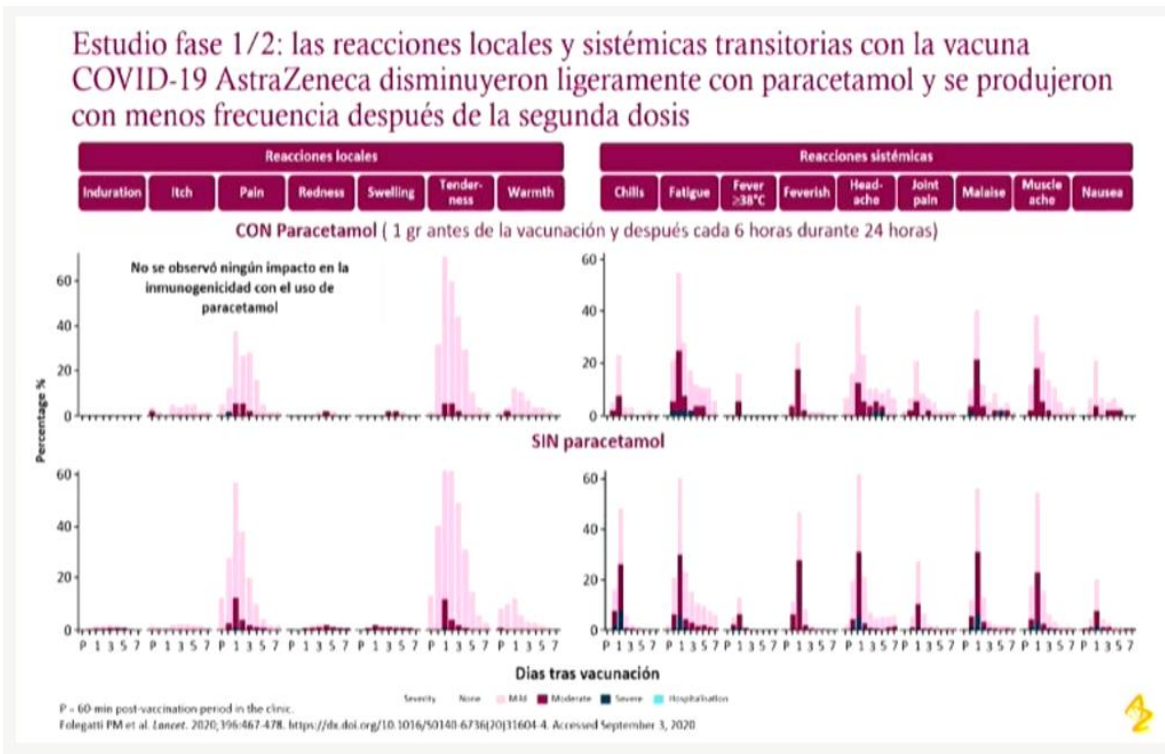


Imagen 2: Incidencia de reacciones transitorias con la vacuna COVID AstraZeneca con y sin la administración concomitante de Paracetamol

Asimismo, se ha puesto de manifiesto una tendencia hacia el malestar general, las mialgias y las parestesias en la mano, de igual manera en pacientes con resultado positivo y negativo del Prick, por lo que en este caso sí podría existir asociación con el PEG, el el Polisorbato, Trometalol etc... No obstante, esta información es concordante con las reacciones postvacunales típicas de cualquier otro microorganismo, lo cual supone un motivo de conocimiento y tranquilidad para los pacientes.

También se estudió la correlación entre la frecuencia y porcentaje de los síntomas y el tiempo transcurrido respecto de su administración y hasta su aparición, pero no se obtuvieron resultados de interés. Cabe decir que el tiempo mínimo de aparición más frecuente fueron 12 horas, y en cuanto a la desaparición, en algunos casos, lesiones de tipo dermatológico (epidermiolisis de hombro y lesiones micropapulares de predominio en frente y cuero cabelludo) persistían al finalizar el estudio. Es posible pues, que, pese a la seguridad de la vacuna, en algún caso se produzcan reacciones irreversibles.



Imagen 3: Lesión dermatológica en el lugar de punción

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.

8. 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.
- Se confirma la hipótesis de partida obtenida de la información aportada por el Ministerio de Sanidad, que afirmaba que las reacciones alérgicas mortales son inexistentes, y las graves poco frecuentes, siendo en su mayoría leves o moderadas, de tipo febrícula y malestar general fundamentalmente.
- Podemos concluir, por tanto, que no existen grandes limitaciones a la administración de la vacuna COVID en la población general ni 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 inmunoalérgicas.

9. REFERENCIAS

1. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report
Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2.
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 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020.
3. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-10) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med. Sci.35(10):e112.
4. 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)
5. Jiang X, Hou X, Tang L, Jiang Y, Ma G, Li Y. A phase trial of the oral lactobacillus casei vaccine polarizes Th2 cell immunity against transmissible gastroenteritis coronavirus infection. App. Microbiol Biotechnol 2016; 100:7457-69

6. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan Yq, Akdis CA, Gao YD. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020 Mar 20. doi: 10.1111/all.14289.
7. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan UQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
- 8, Song YG, Shin HS. COVID-19. A clinical syndrome manifesting as hypersensitivity Pneumonitis, *Infect Chemother* 2020; 2020 Mar;52(1):110-112. doi: 10.3947/ic.2020.52.1.110
9. Zheng C, Wang J, Guo H, Lu Z, Ma Y, Zhu X et al. Risk adapted treatment strategy for COVID-10 patients. *Int J Infect Dis* 2020; Mar 27. pii: S1201-9712(20)30179-X. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.047.
10. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhaharaj V, Pomes A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 409-18.
11. Fröhlich-Nowoisky J, Kampf C.J, Weber B, Huffman J.A, Pöhlker C. et al. Bioaerosols in the Earth system: Climate, health, and ecosystem interactions. *Atmospheric Research* 2016; 182: 346–376.
12. Katelaris, C. H., & Beggs, P. J. Climate change: allergens and allergic diseases. *Internal Medicine Journal* 2018, 48(2), 129–134. doi:10.1111/imj.13699
- 13, Lake, I. R., Jones, N. R., Agnew, M., Goodess, C. M., Giorgi, F., Hamaoui-Laguel, L., et al. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. *Environmental Health Perspectives* 2017, 125(3), 385–391. doi:10.1289/EHP173
14. The European Academy, of Allergy and Clinical, & Immunology (EAACI) 2015. *Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe - Concerted Policy Action Needed.* Bruselas: EAACI. http://www.eaaci.org/images/media/EAACI_Manifesto_brochure_Interactive.pdf. Accessed 18 September 2018

10. AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Daniel Arévalo Sillero del personal de enfermería, a la Dra. Aurora Sacristán Salgado del Servicio de Medicina Preventiva del HURH, a la Dra Alicia Armentia del Servicio de Alergología del HURH, al Dr Manuel González Sagrado de la

Unidad de Apoyo a la Investigación del HURH y al compañero y alumno Román Betancort por todo el interés y la ayuda aportada en la realización de este trabajo.

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 vacuna de 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

Acuden 459 (89.8%)

No acuden 52 (10,2%)

29 notifican hipersensibilidad

430 no padecen/notifican hipersensibilidad (93,7% IC 91,3-96)

2 reacciones graves (anafilaxia) (0,4% (IC 95%, 0,05-1,56))

0 reacciones mortales (0%)

27 reacciones leves o moderadas (5,9% (IC 95% 3,6-8,1))

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 prock e ID
- Trometamol
- Pruebas cutáneas con alérgenos

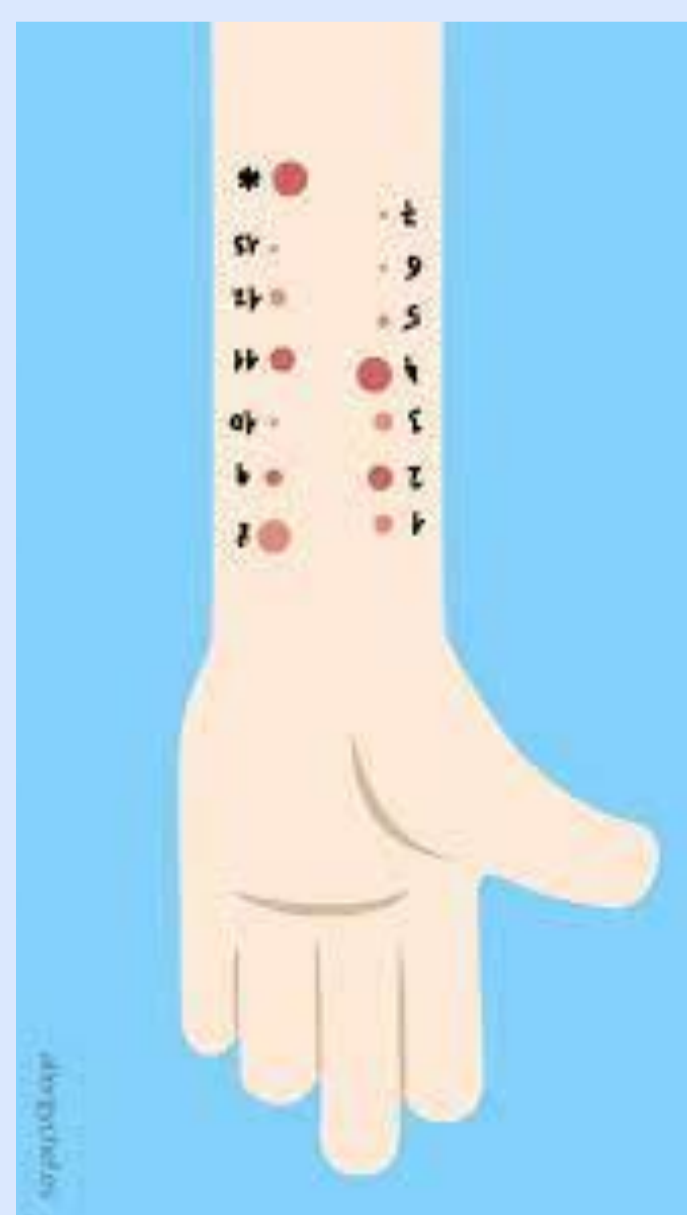


FIGURA 2. Lesión Reacción por Herpes Zoster

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 son hipersensibilidad confirmada

171 no son hipersensibilidad confirmada

(no graves)

8 son graves

0 son mortales

14 son leves o moderadas

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

Sintoma	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)
Abdominomialgia	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 4: Relación entre intensidad de síntoma 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 general ni 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 inmunoalérgicas.

REACCIONES GRAVES 0,4%

ASINTOMÁTICOS 93,7%

	Nuestro estudio	Farmacovigilancia	Grado de significación
Reacciones graves	36,4%	6,9%	P=0,23%
Reacciones mortales	0%	0%	
Reacciones leves o moderadas	63,6%	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%)	0,568
Nauseas	9 (36%)	3 (75%)	0,279
Abdominomialgia	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
Distermia	3 (12%)	3 (75%)	0,02
Malestar general	6 (24%)	3 (75%)	0,076
Febrícula	4 (16%)	3 (75%)	0,034
Fiebre	1 (4%)	3 (75%)	0,004
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 5: Relación entre presencia o no de síntoma y resultado de la prueba Prick

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

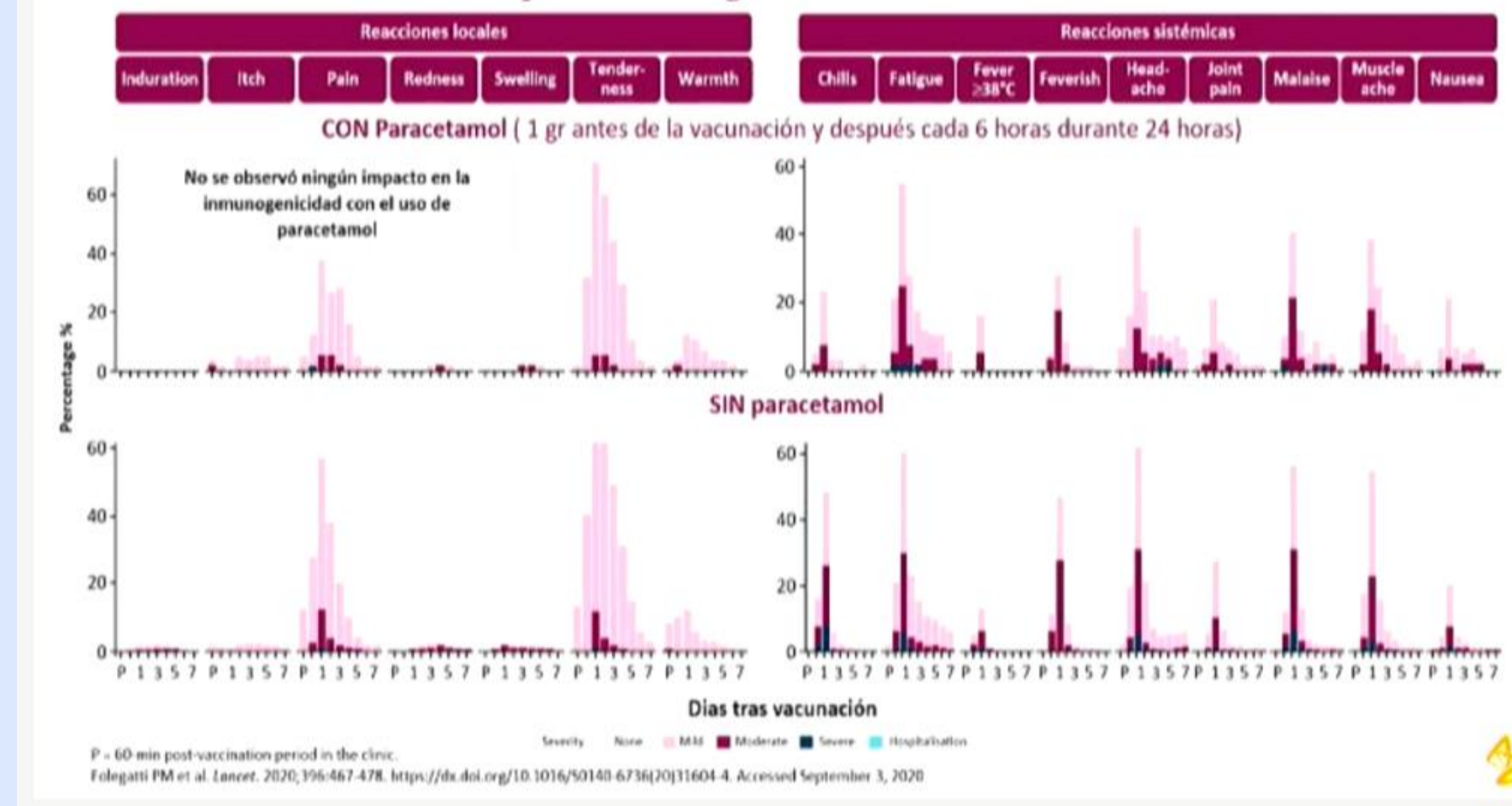


FIGURA 3. Incidencia de reacciones transitorias con la vacuna COVID AstraZeneca con y sin la administración de paracetamol

BIBLIOGRAFIA DESTACADA

- World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report
 Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_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 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020.
- Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-10) 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)