



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

“Sensibilización a polietilenglicol y polisorbato en pacientes alérgicos con esquema de vacunación completo contra COVID-19 que presentaron reacciones adversas sistémicas

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en

Alergia e Inmunología Clínica

Presenta

Dr. Edgar Flores Gonzaga
CVU1131310

Director

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López
Asesor

Dra. Aída Inés López García
Dra. Daniela Rivero Yeverino
Dr. Juan Jesús Ríos López
Dr. José Sergio Papaqui Tapia

H. Puebla de Z. Febrero 2023





BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“Sensibilización a polietilenglicol y polisorbato en pacientes alérgicos con esquema de vacunación completo contra COVID-19 que presentaron reacciones adversas sistémicas”

Tesis para obtener el Diploma de:

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dr. Edgar Flores Gonzaga CVU: 1131310

Director:

Dr. Christopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Asesores:

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 907613

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

H. Puebla de Z. Febrero 2023



Autorización de impresión tesis



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Edgar Flores Gonzaga**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Sensibilización a polietilenglicol y polisorbato en pacientes alérgicos con esquema de vacunación completo contra COVID-19 que presentaron reacciones adversas sistémicas”** desarrollada bajo la dirección del Dr. **Chrystopherson Gengyny Caballero López** asesoramiento metodológico del Dr. **Sergio Papaqui Tapia**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Alergia e Inmunología Clínica**.

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 13 de enero 2023

Dr. Fernando Navarro Tovar
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital Universitario de Puebla | 25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

Agradecimientos

A Dios, por colocarme en el momento, lugar adecuado y darme la oportunidad de disfrutar esta subespecialidad.

A mis padres, por su motivación, enseñanzas, consejos, por reglarme su tiempo, por creer en mí, apoyarme siempre, que a pesar de la distancia siempre han estado conmigo, porque gracias a ellos he llegado a este momento esperado.

A mis hermanas por todo el apoyo brindado para lograr mi objetivo, por escucharme, entenderme y creer en mí.

A mi director de tesis, mi asesor metodológico y mis profesores por asesorarme en la realización de la tesis porque gracias a su ayuda pude lograrlo y han contribuido en mi formación en esta etapa de mi vida.

Índice

Tabla de abreviaturas.....	6
Resumen	7
Introducción.....	8
Antecedentes generales	8
Antecedentes específicos	11
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Hipótesis	16
Objetivos	17
Objetivo general	17
Objetivos específicos	17
Material y métodos.....	18
Resultados	20
Discusión	21
Conclusiones	23
Fortalezas y debilidades	24
Fortalezas	24
Debilidades	24
Bibliografía.....	25
Anexos.....	27

Tabla de abreviaturas

COVID -19	Enfermedad por coronavirus 2019
SARS CoV 2	Síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus 2
MERS-CoV	Síndrome respiratorio de Oriente Medio por Coronavirus
SARS CoV	Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
PEG	Polietilenglicol
PS	Polisorbato
EAG	Eventos adversos graves
LTh2	Linfocitos T cooperadores tipo 2
NOS	Sintasa de óxido nítrico
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulinas G
PPC	Prueba de punción cutánea
IDT	Pruebas intradérmicas
CDC	Centros para el control y prevención de enfermedades
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
VAERS	Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas

Resumen

Introducción. Las reacciones alérgicas por vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se han asociado a los excipientes polietilenglicol (PEG) y polisorbato (PS), existiendo pautas para establecer sensibilización con pruebas cutáneas a concentraciones no irritantes.

Objetivos. Determinar la frecuencia de sensibilización a PEG 2000 y/o PS 80 en pacientes alérgicos, con esquema de vacunación completo contra COVID-19 que presentaron reacciones adversas sistémicas.

Material y métodos. Estudio transversal, descriptivo, observacional y prolectivo. Se incluyeron pacientes alérgicos entre 18 y 60 años, con esquema de vacunación completo contra COVID-19, con reacciones adversas sistémicas. Se realizaron pruebas de prick e intradérmicas con PEG 2000 y PS 80. Los resultados se analizaron mediante el cálculo de promedios, porcentajes y frecuencias en el programa Epi info 7.2.5.0.

Resultados. Se incluyeron 55 pacientes, 74.5% fueron mujeres, promedio de edad de 31.4 (DE 11.6), el diagnóstico alergológico más prevalente fue rinitis alérgica, las reacciones adversas posterior a vacunación fueron tardías en 54 pacientes, reportándose mialgias como la más común. Se encontró sensibilización en 40%, de estos 32.7% fueron positivos a PS 80. Las vacunas con mayor prevalencia de sensibilización fueron AstraZeneca y Sputnik. Se presentaron reacciones adversas durante las pruebas cutáneas en 5 pacientes y el evento adverso más frecuente fue cefalea.

Conclusiones. Se encontró alta frecuencia de sensibilización a PEG 2000 y PS 80. En los pacientes sensibilizados se pueden recomendar alternativas con vacunas que no contengan los excipientes a los que resultaron positivos con el fin de evitar el riesgo de eventos adversos posteriores.

Palabras clave: polietilenglicol; polisorbato; sensibilización; COVID-19.

Introducción

Antecedentes generales

En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente y se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años. El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes.¹

El virus del síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un betacoronavirus, como el Síndrome respiratorio de Oriente Medio por Coronavirus (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV). La vía de transmisión es a través de pequeñas gotas de saliva emitidas por una persona infectada al estornudar, toser o al tocarse los ojos, nariz o boca después de tener contacto con superficies contaminadas. Hasta el momento no existe tratamiento farmacológico específico. La vacunación contra esta enfermedad es la medida más costo-efectiva para controlar la pandemia y disminuir su impacto en la salud, la economía y la sociedad.²

Las vacunas contra COVID-19 reducen la gravedad, previenen muertes y frenan la propagación de la pandemia. Pfizer y Moderna utilizan tecnología basada en ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de proteína de espiga viral entregado en nanopartículas lipídicas, ambas vacunas han demostrado seguridad y eficacia con una baja incidencia de efectos adversos. Pfizer-BioNTech contiene 4 lípidos, incluido ALC-0159 lípido pegilado de 2 kilodaltons. Moderna contiene 4 lípidos, incluido el dimiristoil glicerol y polietilenglicol (PEG) 2000. La vacuna ChAdOx1 (Aztra Zeneca) utiliza un vector de adenovirus modificado con la secuencia genética de la proteína de espiga.³

Las vacunas están potencialmente asociadas con eventos adversos. Estos se definen como cualquier evento médico adverso asociado con el uso de un medicamento en humanos, ya sea que se considere o no relacionados con el fármaco. Los eventos adversos pueden presentarse como locales o sistémicos, inmediatos (de minutos a una hora posterior a aplicación de la vacuna) o no inmediatos, inmunitarios o reacciones no inmunomediadas. Si bien todas las reacciones alérgicas son inmunomediadas, no todas estas son alérgicas. ⁴

Las reacciones locales no inmediatas que no son alérgicas son comunes y pueden incluir edema y eritema en el lugar de la inyección. Estas reacciones pueden ocurrir horas o días después de la administración y no siempre están mediados por el sistema inmune. Las reacciones sistémicas no alérgicas leves incluyen: fiebre, reacciones vasovagales como hipotensión, náuseas y síncope, las cuales son relativamente frecuentes. Aunque algunas de estas reacciones son inmunomediadas, no son reacciones alérgicas. El dolor en el lugar de la inyección o la fatiga son consecuencias de la activación del sistema inmunológico innato. ⁴

Los eventos adversos, incluidos en las reacciones alérgicas, se clasifican de acuerdo con la gravedad como leves, moderados y graves. Ejemplos de reacciones alérgicas leves son edema con prurito en el lugar de la inyección, conjuntivitis o rinorrea. Ejemplos de las reacciones alérgicas moderadas son la broncoconstricción que puede ser tratada adecuadamente con beta-agonista nebulizado o urticaria generalizada que pueden tratarse con un antihistamínico. Dos ejemplos de eventos adversos graves (EAG) que son reacciones alérgicas incluyen el broncoespasmo que requiere un tratamiento intensivo y la anafilaxia potencialmente mortal. ⁴

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de inicio rápido (minutos-horas) potencialmente mortal, puede ocurrir después de la exposición a alérgenos (alimentos, venenos y medicamentos), pero después de la vacunación es rara y en algunos receptores ni siquiera está relacionada con sus componentes. Normalmente, el látex de caucho natural (en el émbolo de la jeringa y en los tapones de los viales) podría potencialmente causar anafilaxia en personas sensibles. Sin embargo, el producto de

Pfizer-BioNTech se presenta con una goma de bromobutilo sintética, que no tiene látex.⁵

Al aplicarse la vacuna contra COVID-19 las personas que más han experimentado reacciones anafilácticas han sido mujeres, este sesgo hacia el sexo femenino puede ser secundario a efectos de los estrógenos en la promoción de una respuesta de linfocitos T cooperadores tipo 2 (LTh2) o por el papel de la testosterona y la progesterona en la disminución de respuesta de LTh2, la progesterona también suprime la liberación de histamina de los mastocitos, el estrógeno aumenta la actividad de la sintasa de óxido nítrico (NOS) endotelial. Los individuos atópicos también parecen estar sobrerrepresentados en aquellos que sufren anafilaxia a estas vacunas, probablemente por la predisposición a la hiperreactividad de los mastocitos.⁶

Las reacciones alérgicas agudas después de la vacunación pueden ser causadas por el antígeno de la vacuna, la proteína residual no humana o los conservantes y estabilizadores en la formulación de la vacuna, también conocidos como excipientes. Observando los constituyentes de las vacunas COVID-19 con ARNm, existe una posible causa de estos eventos de anafilaxia inducidos por la vacuna: el PEG.⁷

El PEG forma parte de una familia de polímeros hidrófilos de óxido de etileno y está presente en miles de medicamentos, cosméticos, y productos alimenticios. Aunque es raro, se han descrito casos de anafilaxia a PEG en la literatura principalmente en pacientes que utilizan soluciones de preparación intestinal o formulaciones de depósito de esteroides. Los mecanismos de anafilaxia inducida por PEG no se comprenden completamente y puede involucrar reacciones mediadas y no mediada por IgE. El PEG está relacionado estructuralmente con el polisorbato (PS) y la hipersensibilidad de reacción cruzada entre estos compuestos puede ocurrir.⁷

Las personas que desarrollan una reacción alérgica sistémica a una vacuna no deben recibir una segunda dosis, ni una vacuna con excipientes similares. Por ejemplo, los pacientes que reaccionan con síntomas sistémicos de la vacuna Pfizer BioNTech no deben recibir una segunda dosis de esta vacuna, ni deben recibir una dosis de la vacuna Moderna, que también es una vacuna basada en ARNm que contiene PEG.⁷

Antecedentes específicos.

Las pruebas de punción cutánea (PPC) son un método confiable para diagnosticar enfermedad alérgica mediada por IgE, permiten acercarnos a una valoración más adecuada de la condición clínica y facilitan la toma de decisiones en beneficio del paciente. Son mínimamente invasivas, económicas, disponibles de inmediato y cuando son realizadas por profesionales de la salud capacitados, son reproducibles. Desde la primera publicación sobre PPC en 1959, se han utilizado como una herramienta de diagnóstico principal para detectar reacciones de hipersensibilidad tipo I.^{8, 9}

Las PPC se han utilizado con éxito para confirmar la sospecha de alergia a los laxantes o medicamentos que contienen PEG y se encuentran disponibles pautas para las pruebas cutáneas con concentraciones no irritantes de PEG 3350 y polisorbato.⁹

Se ha reportado el caso de dos pacientes con antecedentes de anafilaxia durante la preparación para la colonoscopia y después de las inyecciones de acetato de metilprednisolona, ambos pacientes se sometieron a pruebas cutáneas intradérmicas y por punción con diluciones seriadas de corticosteroides comunes, durante la prueba intradérmica de las preparaciones de esteroides, el paciente 1 desarrolló prurito faríngeo y cutáneo generalizado, con una erupción urticariana visible que se expandió desde los sitios de prueba, remitió con 10 mg de cetirizina y 300 mg de ranitidina, sin necesidad de tratamiento adicional con epinefrina; mientras que el paciente 2 tuvo una prueba de punción negativa para productos que contenían PEG 3350 y pruebas cutáneas intradérmicas negativas para acetato de metilpredisolona, tuvo pruebas positivas para acetónido de triamcinolona que contenía PS 80, tras el desafío con PEG 3350 desarrolló urticaria difusa, dificultad respiratoria e hipotensión que requirió epinefrina y traslado al departamento de urgencias.¹⁰

Se ha documentado sobre un paciente caucásico que experimentó reacciones alérgicas graves recurrentes a varios fármacos. Se realizó un extenso trabajo de diagnóstico que incluyó pruebas cutáneas por punción, pruebas intradérmicas y un desafío oral doble ciego realizado para identificar el desencadenante de la anafilaxia. En el presente caso la hipersensibilidad al aditivo polietilenglicol fue confirmado por una prueba intradérmica

que sugiere un mecanismo dependiente de inmunoglobulina E como causa de la reacción.¹¹

Se ha descrito en la literatura los primeros 15 casos de pruebas cutáneas con PEG y PS en pacientes que tenían síntomas alérgicos después de la primera dosis de las vacunas de ARNm COVID-19 o informaron una alergia a PEG o PS antes de su primera dosis de vacuna. La prueba de PEG 3350 (MiraLAX) se realizó utilizando punciones cutáneas secuenciales a 1,7 mg / ml, 17 mg / ml y 170 mg / ml, se realizaron pruebas de acetato de metilprednisolona (que contiene PEG), metilprednisolona sódica (control) y acetónido de triamcinolona (que contiene PS 80). Entre el 15 de enero de 2021 y el 1 de febrero de 2021, 15 pacientes se sometieron a pruebas cutáneas; 8 se sometieron a pruebas debido a una reacción a la primera dosis de la vacuna COVID-19 y 7 se habían hecho la prueba antes de la vacunación debido a alergias informadas al PEG o al PS. Los 8 pacientes con reacciones a la primera dosis de la vacuna tuvieron una prueba de PEG 3350 negativa. Un paciente tuvo una reacción positiva al PS 20 (administrado a una dilución 1:10 por vía intradérmica), pero con agua estéril administrada por vía intradérmica resultó en un habón y un brote idénticos en el paciente; por tanto, esta prueba se interpretó como falso positivo debido a la irritación. En los 7 pacientes con alergia previa a PEG o PS, un paciente tuvo pruebas positivas para PEG 3350 y acetato de metilprednisolona con pruebas negativas para metilprednisolona sódica, acetónido de triamcinolona y PS 20. Los otros 6 pacientes dieron negativo para PEG.¹²

Este fue uno de los primeros informes sobre el uso de pruebas cutáneas para evaluar tanto las posibles reacciones a la vacuna COVID-19 como las alergias previas al PEG o al PS antes de la vacunación. En esta cohorte, solo un paciente tuvo pruebas positivas. Ningún paciente con reacciones a su primera dosis de vacuna presentó pruebas positivas. En estos casos, puede plantearse la hipótesis de que el PEG no es el antígeno culpable o que están implicados mecanismos no mediados por inmunoglobulina E, como la pseudoalergia relacionada con la activación del complemento. Además, el breve intervalo entre la reacción y las pruebas cutáneas puede aumentar el riesgo de falsos negativos.¹²

Con las vacunas de ARNm COVID-19 actualmente disponibles, el PEG es el único componente que puede probarse mediante punción cutánea y técnicas de prueba intradérmica, por tanto, la prueba cutánea de PEG podría considerarse en la evaluación de individuos con antecedentes de alergia mediada por IgE a un inyectable que contiene PEG o una posible reacción mediada por IgE a cualquiera de las vacunas de ARNm COVID-19 actualmente disponibles. El PS tiene reactividad cruzada con PEG y es el excipiente de las vacunas COVID-19 de AstraZeneca y Johnson & Johnson. Por lo tanto, las pruebas cutáneas de PEG y PS pueden ser valiosas en la toma de decisiones compartida sobre la futura vacunación. Los valores predictivos positivos y negativos de las pruebas cutáneas a PEG en la evaluación de alergia potencial a las vacunas de ARNm COVID-19 no están claros, pero han demostrado su utilidad en la evaluación de individuos con antecedentes de anafilaxia a PEG. ¹³

La prueba de punción cutánea debe comenzar con concentraciones diluidas de PEG utilizando un enfoque gradual, esperando al menos 30 minutos antes de pasar a la siguiente concentración para reducir el riesgo de reacción. ¹⁴

La guía actual de centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) aconseja que cualquier persona con una reacción alérgica inmediata o grave a la vacuna de ARNm o componente de la vacuna como PEG o PS debe ser valorado por un alergólogo antes de recibir la vacuna. Hay casos bien descritos de alergia a PEG mediada por IgE en la literatura y estos casos tienen pruebas cutáneas positivas a PEG.

¹⁵

Se están utilizando pruebas cutáneas para asegurarse que los pacientes potencialmente alérgicos a PEG no sean excluidos innecesariamente de la vacunación, además de identificar el componente responsable de las reacciones adversas dependientes de IgE en las vacunas COVID-19 ARNm disponibles actualmente. ¹⁵

Justificación

La vacunación contra SARS-CoV-2, es la estrategia global más importante para controlar la pandemia. Después de la administración de 1,893,360 primeras dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech, se reportaron 175 casos de reacciones alérgicas graves al Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS).

Se desconoce el mecanismo de la reacción alérgica, aunque se han propuesto componentes inactivos de la vacuna como el PEG como posibles antígenos culpables.

La anafilaxia es el evento más grave de estas reacciones alérgicas, producida a tasas de 4.7 y 2.5 casos por millón de dosis a las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna respectivamente.

En este estudio se determinó a través de pruebas cutáneas con PEG y PS la sensibilización a estos componentes de la vacuna contra COVID 19 en pacientes alérgicos con esquema de vacunación completo y que presentaron reacciones adversas sistémicas atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, en donde se cuenta con personal capacitado, insumos para realizar pruebas cutáneas y el tratamiento de posibles reacciones adversas.

Planteamiento del problema.

La pandemia de COVID 19 crece y algunas autoridades han sugerido que nuestra oportunidad de control es la administración de la vacuna específica. Aunque el número de reacciones adversas a vacuna contra SARS- CoV2 es extremadamente baja, algunas entidades regulatorias sanitarias mundiales han señalado que las reacciones adversas podrían estar ocurriendo en aquellas personas con antecedente de alergia, aunque es muy probable que los eventos adversos en personas alérgicas podrían en efecto ser mediadas por IgE, pero no por las sustancias activas (componentes derivados del virus) si no por aditivos de las vacunas como el PEG o el PS. El esquema definitivo de vacunación contra SARS- Cov 2 está por resolverse, pero existe la perspectiva de requerir la administración periódica de la misma por lo que es relevante conocer que pacientes alérgicos están sensibilizados a PEG o PS y deban recibir la prescripción de alguna alternativa de inmunización que no contenga dichas sustancias. Con lo que surgió la siguiente interrogante para el estudio: ¿cuál es la frecuencia de sensibilización a PEG y PS en aquellos pacientes con reacciones adversas sistémicas con esquema completo de vacunación contra SARS- CoV-2 del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla?

Hipótesis.

Este estudio no requiere de formulación de hipótesis

Objetivos:

Objetivo general

Determinar la frecuencia de sensibilización a PEG y/o PS en los pacientes con reacciones adversas sistémicas con esquema de vacunación completo contra COVID- 19 del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de eventos adversos tanto en el grupo de sensibilizados como en el de no sensibilizados a las dos sustancias en estudio

Caracterizar a los grupos con reacciones adversas presentados posterior a la aplicación de esquema completo de vacuna COVID-19.

Material y métodos.

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional y prolectivo, en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, en el que participaron derechohabientes de ambos géneros, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, diagnosticados con alguna enfermedad alérgica, con esquema completo de vacunación contra COVID-19 y que tras la aplicación de la vacuna presentaron reacciones adversas sistémicas.

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de enfermedades neoplásicas, autoinmunidad y / o inmunodeficiencias, aquellos afectados por enfermedades en las cuales el uso de epinefrina está contraindicado, embarazadas y pacientes con esquema completo con vacunas que no contienen PEG o PS.

Durante las citas de consulta externa, se invitó a participar a los pacientes que cumplían criterios de inclusión, explicando procedimiento y previa firma de consentimiento informado. Se recolectaron los datos del paciente y se agendó cita para llevar a cabo el procedimiento.

Se realizó en primer lugar pruebas de prick con una gota del extracto (PEG 2000 y PS 80) a una concentración 1:20 p/v, control positivo (histamina) dilución 1:20 p/v y control negativo (solución glicerosalina al 50%) dilución 1:20 p/v. La lectura se realizó después de 15 minutos, se consideró prueba de prick positiva a la formación de una pápula igual o mayor a 3 mm respecto al control negativo. En los pacientes con pruebas de prick negativas se realizaron pruebas intradérmicas con 0.02 ml del extracto (PEG 2000 y PS 80) en diluciones seriadas 1:1000 p/v y 1:100 p/v respectivamente. Se llevó a cabo la lectura de estas posterior a 20 minutos de realizarlas y se registró la reactividad cutánea, considerándose una prueba intradérmica positiva aquella con una pápula igual o mayor a 3 mm respecto a la medida de la pápula inicial acompañada de eritema.

Los resultados se analizaron mediante el cálculo de promedios, porcentajes y frecuencias en el programa Epi info 7.2.5.0.

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y autorizado en octubre del 2021 con el número de registro CEIHUP 2021/013. A todos los participantes se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito, previo a su inclusión.

Resultados

Se incluyeron un total de 55 pacientes, de los cuales 41 (74.5%) fueron del sexo femenino. El promedio de edad fue de 31.4 (DE 11.6). Los diagnósticos alergológicos más prevalentes en orden decreciente fueron rinitis alérgica (92.8%), asma alérgica (66.3%) y rinoconjuntivitis alérgica (12.7%). Respecto a las reacciones adversas sistémicas presentes posterior a la aplicación de las vacunas contra COVID-19, 54 (98.1%) fueron tardías, reportándose mialgias como la reacción adversa más frecuente, presente en 48 pacientes (92.6%).

Se encontró sensibilización a alguno de los dos excipientes en 22 participantes (40%), de estos 18 (32.7%) fueron positivos a PS 80. De los pacientes sensibilizados 16 (72.3%) fueron mujeres y el promedio de edad fue de 31.3 (DE 11.08). En la tabla 1 se muestran las características de los 22 pacientes en quienes se encontró sensibilización a alguno de los excipientes.

Las vacunas con mayor prevalencia de sensibilización fueron AstraZeneca y Sputnik, cada una correspondiendo a 7 (31.8%) de los pacientes sensibilizados. En el grafico 1 se muestran los pacientes sensibilizados de acuerdo con las vacunas por las cuales presentaron reacciones adversas sistémicas, así como el excipiente correspondiente a cada una.

Se presentaron reacciones adversas durante las pruebas cutáneas en 5 pacientes (9.09%) y el evento adverso más frecuente fue cefalea. En una paciente con antecedente de hipotensión como reacción adversa sistémica inmediata posterior a la aplicación de la vacuna CanSino se presentó prurito faríngeo y rinorrea posterior a realizar las pruebas intradérmicas, se mantuvo en observación y monitoreo de signos vitales, con remisión de los síntomas al cabo de unos minutos, sin embargo, debido al antecedente de la paciente no se realizaron las pruebas intradérmicas con los excipientes a la concentración mayor (1:100). Ningún paciente desarrolló involucromultisistémico o requirió traslado al servicio de urgencias.

Discusión

Durante la pandemia de COVID-19 se ha enfatizado en la necesidad de la aplicación de vacunas para prevenir la enfermedad y sus complicaciones, por lo cual se centró la atención en sus posibles efectos secundarios; dos excipientes, PEG y PS se han identificado como posibles desencadenantes.¹⁶

Debido a que entidades regulatorias sanitarias mundiales habían señalado que las reacciones adversas podrían ocurrir con más frecuencia en pacientes alérgicos se han llevado a cabo pruebas cutáneas con PEG y PS en concentraciones no irritantes para garantizar la seguridad y mejorar la aceptación de las vacunas contra COVID-19.

En el presente estudio se encontró una alta frecuencia de pacientes sensibilizados, aunque las reacciones inmediatas posterior a la aplicación de las vacunas fueron mínimas; en contraste a lo descrito por Wolfson et al, donde se reportó sensibilización en menos de la cuarta parte de los pacientes y la mayoría de las reacciones postvacunación fueron inmediatas.¹⁷ En ambos predominó el género femenino, esto podría deberse a que los excipientes se encuentran no solo en medicamentos u otros productos farmacéuticos, sino también en cosméticos y podría existir mayor sensibilización por vía cutánea en mujeres. Del mismo modo la media de edad en los pacientes sensibilizados fue mayor a 30 años lo que podría indicar que se requiere de mayor tiempo de exposición a los excipientes para lograr la sensibilización.

En la investigación realizada el diagnóstico alergológico más prevalente fue la rinitis alérgica, de manera similar Xin Rong et al, reportaron a la rinitis alérgica y al asma como las condiciones atópicas más comunes en los pacientes sometidos a pruebas cutáneas con PEG y productos que contenían PS. En cuanto al tipo de reacciones experimentadas después de la aplicación de las vacunas en orden decreciente fueron: cutáneas, en vías respiratorias inferiores, cardiovasculares, en vías respiratorias superiores y gastrointestinales, en algunos pacientes existía el antecedente de anafilaxia.¹⁸ El hecho de que en ambos estudios predominó la rinitis alérgica como diagnóstico alergológico se podría explicar por su alta prevalencia dentro de las enfermedades alérgicas y además al ser la causa más común de atención en el servicio

de Alergia e Inmunología Clínica de nuestro hospital. A diferencia de lo reportado por Xin Rong et al, en esta investigación en ningún paciente se reportaron reacciones de vías respiratorias inferiores, cardiovasculares o gastrointestinales, posterior a la aplicación de las vacunas, lo anterior podría deberse a que ninguno de los pacientes tenía el antecedente de reacciones adversas sistémicas graves.

Este estudio reportó una baja frecuencia de reacciones adversas durante las pruebas cutáneas de manera diferente a lo reportado por Bruusgaard-Mouritsen et al, donde una tercera parte de los pacientes desarrollaron urticaria durante las pruebas cutáneas. Estos autores reportaron además que los pacientes con un intervalo más largo desde el diagnóstico dieron negativo a PEG de peso molecular más bajo y positivo principalmente a concentraciones más altas de PEG 20 000.¹⁹ La diferencia en el número de reacciones adversas durante las pruebas cutáneas podría deberse a que en este estudio se uso PEG con un peso molecular menor (2000), es importante tomar en cuenta que de acuerdo con lo reportado por los autores mencionados, la sensibilización a PEG puede disminuir en los pacientes con el paso del tiempo.

Mortz C et al, Se reevaluaron 19 de 21 pacientes diagnosticados antes del 2021, así como cuatro pacientes nuevos mediante pruebas cutáneas y liberación de histamina por basófilos para PEG, polisorbatos y vacunas COVID-19 aprobadas, se encontró como inductores primarios más frecuentes de las reacciones adversas a los esteroides de depósito y los laxantes.²⁰ Por lo que se debe tomar en cuenta que la exposición de los pacientes en estudio a estos grupos de medicamentos pudieran ser responsables de la sensibilización incluso antes de la vacunación. Al momento de iniciar con la presente investigación no se contaba con mucha evidencia respecto al uso de pruebas cutáneas con PEG o PS, del mismo modo el uso de vacunas contra COVID 19 para realizar pruebas cutáneas actualmente se ve limitado en nuestro medio.

Conclusiones

En este estudio se determinó la sensibilización a PEG 2000 y PS 80 en pacientes alérgicos con reacciones adversas sistémicas a vacunas contra COVID-19 demostrándose una frecuencia alta de sensibilización en el grupo de estudio.

Debido a que en este momento no se cuenta con un esquema definitivo de vacunación contra COVID-19 y el hecho de que aún se sigan presentando casos de esta enfermedad, la aplicación de las vacunas debe continuar, por lo cual en los pacientes sensibilizados se pueden recomendar alternativas con vacunas que no contengan los excipientes a los que resultaron positivos con el fin de evitar el riesgo de eventos adversos posteriores.

De acuerdo con la evidencia reportada hasta este momento, observamos que se pueden usar otros métodos diagnósticos tanto in vitro, ex vivo e in vivo como las pruebas cutáneas con vacunas desarrolladas contra la COVID-19, sin embargo, estas opciones son poco factibles en nuestro medio.

Fortalezas y debilidades

Fortalezas

Se corroboró en todos los pacientes que la vacuna referida en la recolección de datos correspondiera a la aplicada, esto a través de solicitar el comprobante de aplicación de esta.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas por un único operador con el fin de evitar sesgos en la técnica.

La técnica realizada para las pruebas cutáneas fue acorde a la metodología en estudios previos y los eventos adversos durante las mismas fueron poco frecuentes.

Las pruebas cutáneas con PEG y PS pueden ser útiles en la toma de decisiones en la aplicación de dosis posteriores de vacunas contra COVID-19 ya que aún no se establece un esquema definitivo.

Este estudio puede abrir pautas a futuras investigaciones cuando otros métodos diagnósticos para determinar sensibilización a PEG o PS estén disponibles en nuestro medio.

Debilidades

Al momento se ha reportado en la literatura otros métodos diagnósticos útiles en pacientes con reacciones adversas a vacunas contra COVID-19, medicamentos u otras formulaciones que contienen PEG o PS, dentro de estos se encuentran estudios in vitro, ex vivo e in vivo como las pruebas cutáneas con vacunas desarrolladas contra la COVID-19, sin embargo, en nuestro medio aun no son factibles.

Bibliografía

- 1- Díaz FJ. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y laboratorio*. 2020; 24 (3):183-205.
- 2- Aburto J, Romero J, Lucio C, et al. Mexico's response to COVID-19 epidemic (SARS-CoV-2) and the recommendations to the National Donation and Transplant Subsystem. *Rev Mex Traspl*. 2020; 9(1): 6-14.
- 3- Rutkowski K, Mirakian R, Till S, et al. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy*. 2021;1(10):1–8.
- 4- Sampath V. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76(6):1640-1660.
- 5- Moghimi SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID 19 Vaccines. *Mol Ther*. 2021; 29(3):898-900.
- 6- Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147 (6): 2075-2082.
- 7- Bianchi GP. May polyethylene glycol be the cause of anaphylaxis to mRNA COVID-19 vaccines? *World Allergy Organization Journal*. 2021; 14 (4):1-5.
- 8- Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ. Fases para determinar la utilidad clínica de las pruebas diagnósticas. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):279-285.
- 9- Heinzerling L. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013; 3 (3): 1-10.
- 10- Cosby A, Stone J. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(5): 1533–1540.
- 11- Wylon K. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12(67): 1-3.
- 12- Mitchell M, Pitlick M, Sitek A, et al. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions: Early

- report. *Ann Allergy, Asthma & Immunol*. 2021; 126(6): 735–738.
- 13-Banerji A, Wickner PG. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(4):1423-1437.
- 14-Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(2): 670-675.
- 15-Mitchell M. Reply to “PEG skin testing for COVID-19 allergy”. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(4):1765-1766.
- 16-Warren CM, Snow TT, Lee AS, et al. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9): e2125524.
- 17-Wolfson AR, Robinson LB, Li L, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Sep;9(9):3308-3320.
- 18-Lim XR, Tan JWL, Chan GYL, et al. Evaluation of Patients with Vaccine Allergies Prior to mRNA-Based COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jun 27;10(7):1025.
- 19-Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, et al. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):168-175.
- 20-Mortz CG, Kjaer HF, Rasmussen TH, et al. Allergy to polyethylene glycol and polysorbates in a patient cohort: Diagnostic work-up and decision points for vaccination during the COVID-19 pandemic. *Clin Transl Allergy*. 2022 Jan 8;12(1):1-22.

Anexos

Tabla 1. Características de los pacientes con sensibilización a algunos de los excipientes.

Tabla 1. Características de los pacientes con sensibilización

Paciente	Edad/ sexo	Diagnóstico alergológico	Vacuna aplicada	Reacción adversa	Tiempo de inicio de reacción adversa
1	31/femenino	RA	Pfizer	Cefalea, mialgias, artralgias, escalofríos, náusea, diarrea	Tardío
2	21/ masculino	RA	Sputnik	Escalofríos, náusea, diarrea, taquicardia, tos, dolor abdominal	Tardío
3	19/ femenino	RA	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
4	29/ femenino	RA y A	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
5	34/ femenino	RA	Moderna	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
6	22/ femenino	RA y A	Sputnik	Mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, taquicardia, náusea, diarrea	Tardío
7	20/ masculino	RA	Sputnik	Mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, náusea	Tardío
8	38/ masculino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
9	21/femenino	RA y A	Sputnik	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofríos, náusea	Tardío
10	51/masculino	RA y A	AstraZeneca	Fiebre y escalofríos	Tardío
11	20/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, astenia, escalofrío, náusea	Tardío

RA: rinitis alérgica. A: asma

Tabla 1. Características de los pacientes con sensibilización (continuación)

Paciente	Edad/ sexo	Diagnóstico alérgico	Vacuna aplicada	Reacción adversa	Tiempo de inicio de reacción adversa
12	39/ femenino	RA	Moderna	Cefalea, fiebre, astenia, escalofríos	Tardío
13	22/femenino	RA	Sputnik	Cefalea, mialgias, fiebre, artralgias, escalofríos, astenia, taquicardia, diarrea, pérdida de conciencia, dolor abdominal, rinorrea y vómito	Tardío
14	18/masculino	RA, A y DA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, fiebre, artralgias, escalofríos, astenia, náusea	Tardío
15	46/femenino	RA	Pfizer	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre	Tardío
16	54/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, fiebre, artralgias, escalofríos, astenia	Tardío
17	39/femenino	RA	Pfizer	Cefalea, mialgias, artralgias, astenia, escalofríos,	Tardío
18	20/femenino	RC	CanSino	Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre	Tardío
19	42/femenino	RA	CanSino	Cefalea, mialgias, fiebre, artralgias, escalofríos, astenia	Tardío
20	35/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias	Tardío
21	39/masculino	RA	Moderna	Cefalea, mialgias, artralgias, astenia, escalofríos, taquicardia, rinorrea	Tardío
22	30/femenino	RA	AstraZeneca	Cefalea, mialgias, artralgias,	Tardío

RA: rinitis alérgica. A: asma. DA: dermatitis atópica. RC: rinoconjuntivitis

Gráfico 1. Pacientes sensibilizados de acuerdo con vacuna aplicada

