



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Revisión bibliográfica de las reacciones adversas por excipientes que se encuentran en las vacunas para la COVID-19 y el uso de pruebas diagnósticas**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

**Autor:** Inmaculada Murcia Fabra

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Amelia Ramón López y José Ricardo Nalda Molina

## ÍNDICE

Resumen

1. Introducción
2. Materiales y Métodos
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Bibliografía



## RESUMEN

A finales de 2019 surgió un brote de un nuevo coronavirus en China, donde posteriormente se declaró una pandemia mundial. Debido a su elevada capacidad de transmisión, se propagó por todo el mundo de una manera rápida, esto provocó numerosas muertes.

Uno de los tratamientos que surgieron para reducir el riesgo a desarrollar la enfermedad de manera grave fueron las vacunas. Fue algo histórico ya que se desarrollaron en un período reducido de tiempo, donde además en algunas de ellas se utilizó una nueva tecnología con respecto al mecanismo de acción.

Todas las vacunas contienen algún tipo de excipiente, donde cada uno desempeña una función. Se ha visto que algunos de ellos pueden causar reacciones adversas e incluso anafilaxia de manera muy rara.

El objetivo de este trabajo es conocer los excipientes que están incluidos en la vacuna para la COVID-19, describir las posibles reacciones adversas debidas a su utilización y la utilidad de pruebas diagnósticas.

El trabajo se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica sobre los excipientes que hay en las vacunas para la COVID-19 usando la base de datos PubMed.

En referencia a los resultados, se analizaron los diferentes artículos encontrados que hacen referencia al objetivo del presente trabajo; se exponen las reacciones adversas debidas a excipientes, además del mecanismo de hipersensibilidad, la utilidad de pruebas diagnósticas para prevenir las reacciones y determinar si es posible vacunarse o no.

## INTRODUCCIÓN

Diciembre de 2019, en Wuhan (China) fue el comienzo de una pandemia, por aquel entonces, no éramos conscientes de lo que ocurriría después.

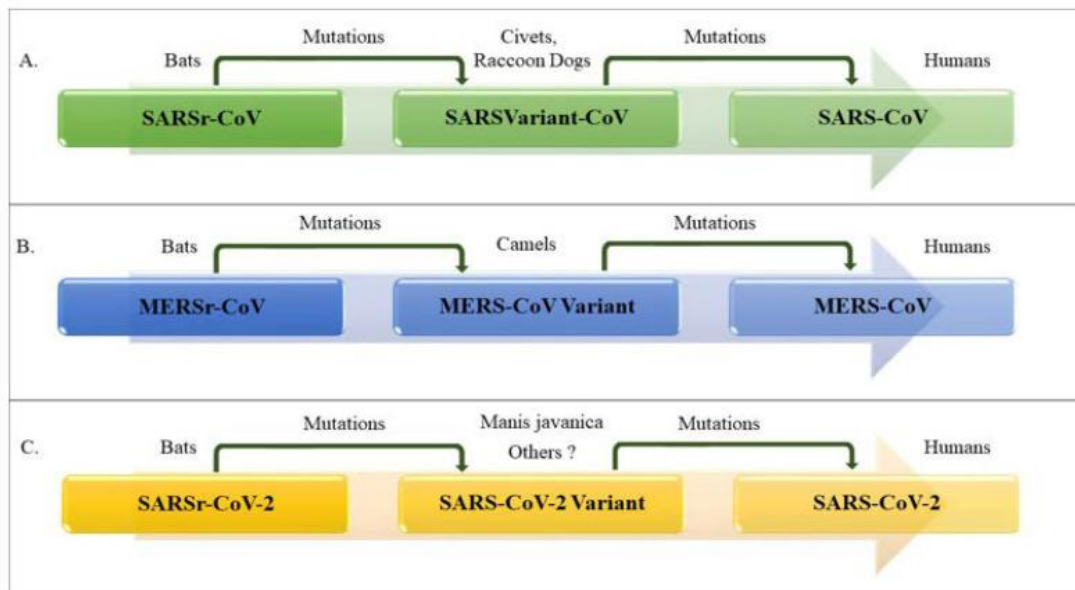
Todo comenzó cuando se notificó por primera vez un brote de un nuevo coronavirus y cuya enfermedad llamaríamos posteriormente COVID-19.

En el este de Asia y el Medio Oriente, durante las dos últimas décadas, se han notificado brotes de enfermedades como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), asociadas a los coronavirus.

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el nuevo coronavirus surgido en Wuhan, que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Esta designación la anunció oficialmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero de 2020.

Los coronavirus (CoV) pertenecen a la familia *Coronaviridae* los cuales pueden infectar a un amplio abanico de huéspedes.

El SARS-CoV-2 es uno de los siete miembros de la familia CoV que infectan a los humanos y que pertenece al mismo linaje de CoV que provoca el SARS; se comparó genéticamente el SARS-CoV-2 con el SARS-CoV original y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) donde se obtuvo una similitud del 79% y casi el 50% para el SARS-CoV y MERS, respectivamente. Por lo tanto, al SARS-CoV-2 se le consideró un nuevo *Betacoronavirus* que pertenece al subgénero *Sarbecovirus*, los cuales tienen su origen en los murciélagos. Probablemente hubo un salto de una especie a otra como en el caso de los coronavirus SARS y MERS, donde hay una especie intermediaria que hace de amplificador. Una hipótesis que se baraja en el caso del SARS-CoV-2 es que el huésped intermediario podría haber sido el pangolín, donde sufrió varias mutaciones hasta dar el salto a la especie humana (Figura 1)



**Figura 1.** Origen y evolución de (A) SARS-CoV, (B) MERS-CoV y (C) SARS-CoV-2 en los distintos huéspedes. Inicialmente todos los virus existían en diversas especies de murciélagos como virus relacionados con el CoV (SARSr-CoV, MERSr-CoV y SARSr-CoV-2); las mutaciones y recombinaciones secuenciales les permiten adaptarse a huéspedes intermedios y finalmente a los humanos. (1)

En cuanto a la estructura de los coronavirus (Figura 2), éstos presentan cuatro principales proteínas:

- Proteína Spike (S), esta proteína transmembrana está formada por dos subunidades funcionales, S1 y S2. En la subunidad S1 tiene lugar la unión del dominio de unión al receptor (RBD) al receptor huésped; a continuación, se produce la fusión de la subunidad S2 a la membrana celular. Cuando la proteína S se fusiona con la membrana de la célula huésped genera una vesícula, dando lugar a la liberación de la nucleocápside en el citoplasma, seguidamente se produce la transcripción del genoma.

Encontramos diferentes receptores de superficie celular que reconocen RBD de proteínas S, en el caso del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El receptor de ACE2 se sitúa en el tracto respiratorio bajo, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino. En el pulmón, se expresa principalmente en un subconjunto pequeño de células llamadas células

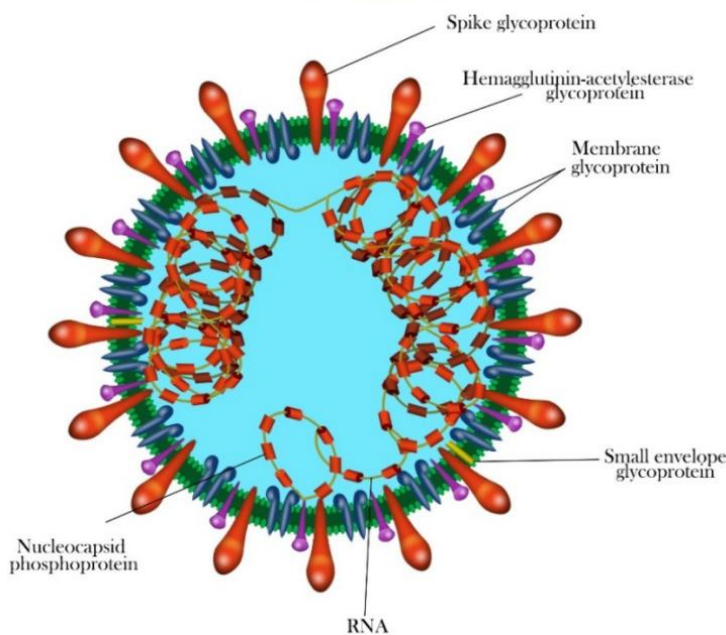
alveolares tipo 2; y en la cavidad oral, está altamente expresado en células epiteliales de la lengua. Esta enzima contribuye a la regulación de la presión arterial.

- Proteína de envoltura (E) esta proteína facilita el ensamblaje y la liberación del virus, está presente en pequeñas cantidades en la superficie del virión. Es considerada un objetivo ya que su inactivación o ausencia está relacionada con la virulencia alterada de los coronavirus por cambios en la morfología y el tropismo.

- Proteína de membrana (M), es la más abundante y da una forma definida a la envoltura viral. Esta proteína se une a la nucleocápside y actúa como organizador central del ensamblaje del coronavirus

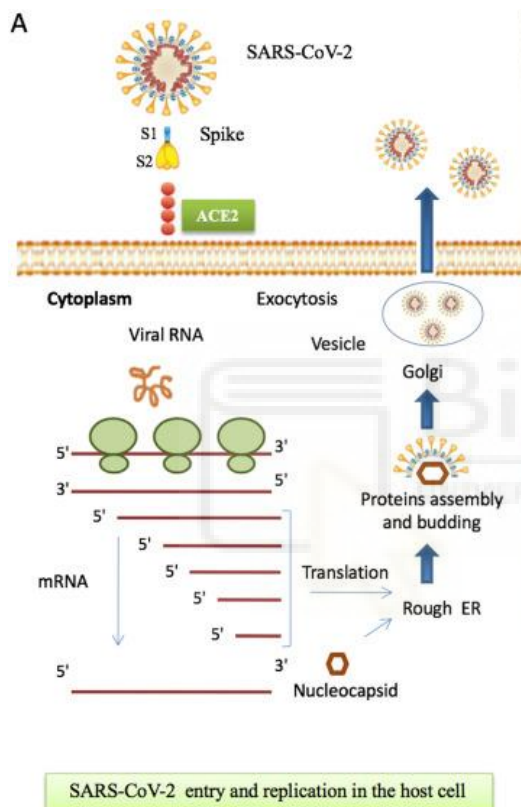
- Nucleocápside (N), estas proteínas desempeñan un papel importante en el empaquetamiento del ARN viral en la ribonucleocápside; además, interviene en el ensamblaje al interactuar con el genoma y la proteína de membrana, esto la convierte en una posible diana terapéutica. (2)

También hay que mencionar proteínas accesorias, como la hemaglutinina esterasa (HE), su actividad esterasa facilita la entrada del virus en la célula huésped, además, de ayudar en su propagación.



**Figura 2.** Estructura y proteínas típicas del virión del coronavirus. (1)

Atendiendo al mecanismo de infección del SARS-CoV-2, la proteína S se une al receptor de la ACE2 en la superficie de la célula objetivo. Después se produce la replicación y transcripción del genoma del coronavirus que tiene lugar en el citoplasma e implica procesos coordinados de síntesis de ARN tanto continua como discontinua. El ensamblaje de las proteínas virales se produce en el retículo endoplásmico rugoso y, finalmente, el virus es liberado por exocitosis por Golgi (Figura 3)



**Figura 3.** Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2. (3)

Cuando el virus accede al organismo hay un periodo de incubación de 1 a 14 días, después aparecen los síntomas, aunque se han encontrado pacientes que carecen de síntomas, es decir, asintomáticos, pero que a pesar de no tener síntomas sí pueden propagar la infección.

Los síntomas se clasificaron desde leves a críticos, siendo los más frecuentes fiebre, tos seca, fatiga y, con menos frecuencia, síntomas de producción de esputo, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgia; también se observaron hemoptisis, disnea, diarrea y linfopenia (Tabla 1) Se identificaron varios factores de riesgo, los cuales hacen que la infección pueda llegar a ser crítica

como por ejemplo la edad, a partir de 60 años, la diabetes mellitus, la hipertensión, pacientes inmunodeprimidos. Cabe aclarar que la edad no supone un criterio de exclusión para generar unos síntomas graves, es decir, personas jóvenes pueden tener síntomas graves, aunque con menor probabilidad.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas de COVID-19. (1)

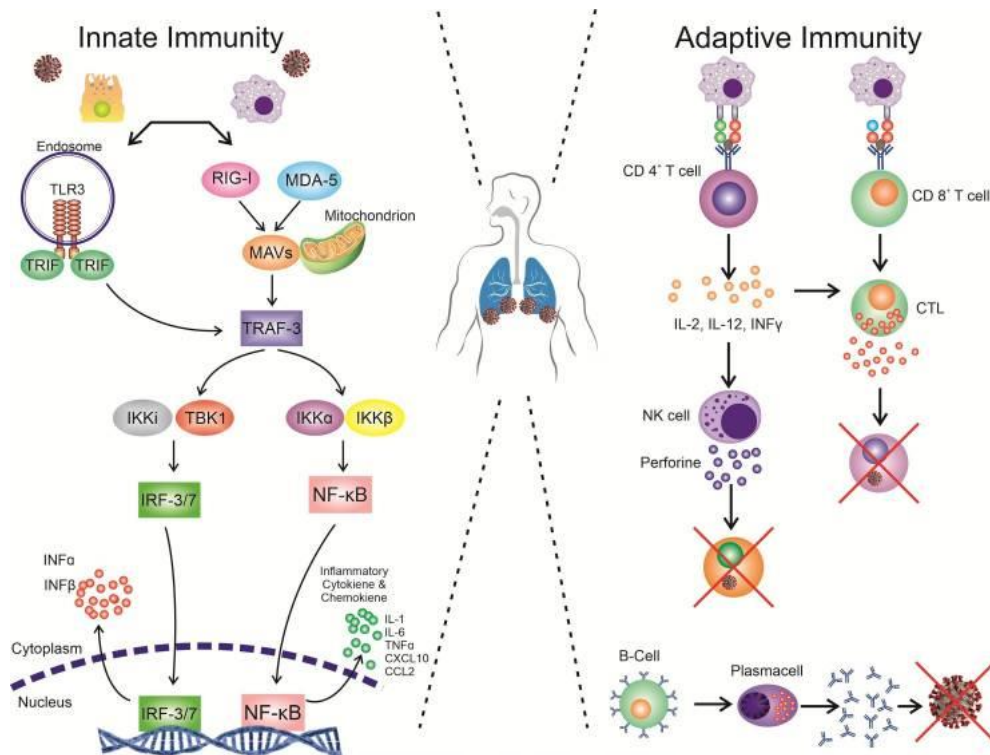
<b>Tipos</b>	<b>Síntomas</b>
Leve	En el 81% de todos los casos confirmados de COVID-19. Tos seca, fiebre leve, dolor de garganta, congestión nasal, dolor muscular, dolor de cabeza y malestar general. Ausencia de síntomas graves como disnea, así como ausencia de características radiográficas. Puede deteriorarse rápidamente en casos graves o críticos, sin neumonía o con neumonía leve.
Moderado	Tos seca, taquipnea y dificultad para respirar.
Grave	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía grave, disnea grave, sepsis o shock séptico, taquipnea (frecuencia respiratoria) $\geq 30/\text{min}$ , saturación de oxígeno en sangre (SpO <sub>2</sub> ) $\leq 93\%$ , presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado relación (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) $< 300$ , y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 h. La fiebre puede estar ausente o moderada.
Crítico	En el 5% de todos los casos confirmados de COVID-19. Insuficiencia respiratoria, shock séptico, RNAemia, lesión cardíaca y/o disfunción o insuficiencia multiorgánica. La tasa de letalidad es del 49 % (tasa de letalidad más alta para pacientes con comorbilidades preexistentes y tasa de letalidad más baja (0,9 %) para pacientes sin comorbilidades). Enfermedad cardiovascular (10,5%), diabetes (7,3%), enfermedad respiratoria (6,5%), hipertensión (6%) y complicaciones oncológicas (5,6%)



La transmisión del SARS-CoV-2 se da a través de pequeñas partículas líquidas, las cuales son expulsadas por la persona infectada ya sea por la boca o la nariz al toser, estornudar, hablar, cantar o respirar. Los estudios que se conocen, hasta ahora, manifiestan que el virus se propaga principalmente entre personas con estrecho contacto, es decir, a menos de un metro. También se ha visto que puede propagarse en espacios interiores que están mal ventilados y/o concurridos, esto es debido a que los aerosoles permanecen suspendidos en el aire. Por último, es posible infectarse al tocar superficies contaminadas y a continuación tocarse los ojos, la nariz o la boca sin haberse lavado las manos, por lo tanto, unas buenas medidas higiénicas podrían cortar esta transmisión.

Una vez producida la infección, nuestro organismo va a generar una serie de respuestas inmunes para combatirla (Figura 4)

La primera línea para defender al organismo es la respuesta inmune innata; durante la infección, los CoV son virus de ARN que son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones intracelulares (PRR). Este reconocimiento conduce a la activación de cascadas de señalización, que termina en la liberación de citocinas y quimiocinas, éstas dirigen el reclutamiento de células inmunitarias hacia el sitio de la infección. Estas células inmunitarias, dependiendo del estado de activación, participarán en la eliminación de patógenos mediante diversos mecanismos.



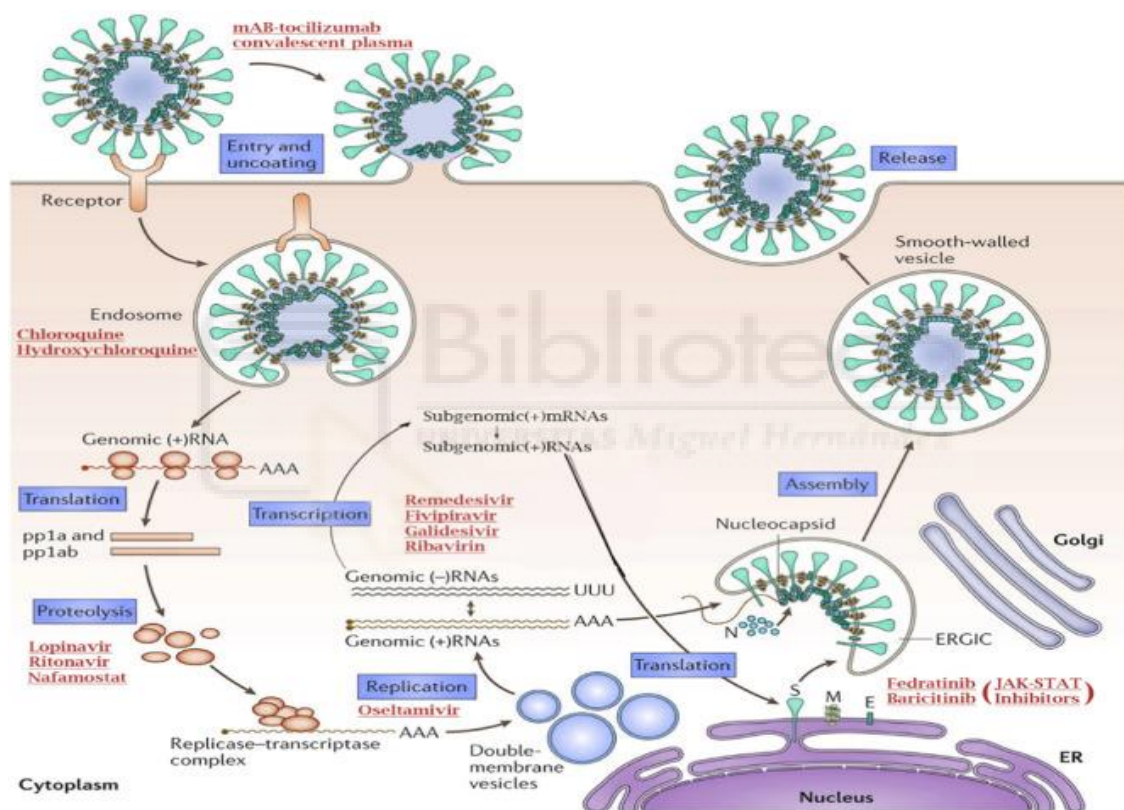
**Figura 4.** Inmunidad innata y adaptativa en la infección por SARS-CoV-2. (4)

La inmunidad adaptativa también tiene un papel importante para luchar contra la infección. Actúa a través de un subconjunto de células T diferenciadas y la activación de células B y células plasmáticas que producen anticuerpos. La activación de las células inmunitarias da lugar a una producción excesiva de quimiocinas y otras citocinas que inducen una respuesta proinflamatoria y atraen a células, como los neutrófilos y los macrófagos, a los sitios de infección. A su vez, estas células liberan moléculas de lesión, como metaloproteinasas de matriz y especies reactivas de oxígeno (ROS).

La tormenta de citocinas representa la liberación de mediadores inmunitarios que conducen a condiciones más graves. Se ha comprobado que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 muestran unos niveles más altos de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-2, IL-6, IL8, IL-17, G-CSF, GM-CSF y quimiocinas como IP-10 y MCP-1 durante la enfermedad, y pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo de la disfunción pulmonar al producir una acumulación de células inmunitarias dentro de los pulmones. Un

aumento de los niveles de IL-6 se asocia con una carga viral mayor y el reclutamiento de monocitos inflamatorios.

Se han descrito diferentes enfoques terapéuticos una vez producida la infección, como los medicamentos antivirales de amplio espectro (Figura 5). Los medicamentos pueden actuar a lo largo del ciclo de vida del virus, por ejemplo, remdesivir junto con la cloroquina inhibieron eficazmente el SARS-CoV-2 *in vitro*. La hidroxicloroquina, un derivado menos tóxico de la cloroquina, también resultó eficaz para inhibir la infección por SARS-CoV-2.



**Figura 5.** Posibles objetivos farmacológicos en la célula huésped. (5)

Desde que la secuencia genética del SARS-CoV-2 estuvo disponible, algunas empresas pusieron en marcha el desarrollo temprano de una vacuna para la COVID-19.

Normalmente el desarrollo de una nueva vacuna requiere muchos años de esfuerzo, pero esta vez ha sido una excepción, debido a la implicación de la comunidad científica y la urgencia de crear un tratamiento y prevenir más

muertes; medios y herramientas que no se disponen para un desarrollo normal. Gracias a ello, se han podido crear vacunas eficaces en un periodo muy reducido de tiempo.

Estas vacunas tratan de evitar que se produzca una infección grave en las personas, su llegada supuso una victoria ya que se evitarían numerosas muertes, hospitales colapsados, se le daría importancia a enfermedades que se dejaron de lado, un descanso para los sanitarios que durante el principio de la pandemia no daban abasto, un descanso a todas las personas, en general, ya que veníamos de un largo confinamiento, varias olas de contagios, más muertes, negocios en quiebra, entre otras cosas más. La vacuna supuso una luz al final del túnel, un paso más cerca de la normalidad. En España fue bien recibida, actualmente el 92,4% de la población mayor de 12 años tiene la pauta completa, esto supone todo un éxito.

Tras numerosos estudios varias vacunas fueron aprobadas para su uso contra la COVID-19, entre las destacadas se encuentran la producida por Pfizer-BioNTech, la producida por AstraZeneca-Oxford University y, por último, la producida por Moderna Therapeutics.

La vacuna desarrollada por AstraZeneca llamada Vaxzevria está formada por un virus (adenovirus) modificado para que contenga el gen responsable de la formación de la proteína Spike del SARS-CoV-2. Tras la administración, esta proteína se expresa localmente estimulando anticuerpos neutralizantes y respuestas de inmunidad celular, lo que contribuye a una protección contra la COVID-19. Algunas de las ventajas de esta vacuna fueron su bajo coste y facilidad de almacenamiento.

En siguiente lugar, la producida por Pfizer-BioNTech, Comirnaty, su mecanismo se basa en que el ARN mensajero (ARNm), el cual tiene nucleósidos modificados, está formulado en nanopartículas lipídicas; estas nanopartículas posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para conducir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S que se encuentra anclada a la membrana con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos

neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la Spike (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Por último, Spikevax, esta vacuna está producida por Moderna, también utiliza el ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas como mecanismo.

Actualmente, las vacunas utilizadas en España son Comirnaty y Spikevax; en el caso de Vaxzevria dejó de utilizarse en España debido a reacciones adversas como trombosis con trombocitopenia y trombosis venosa y del seno cerebrovascular, aunque tuvieran una frecuencia muy rara (<1/10.000). Los casos identificados se dieron mayoritariamente en mujeres menores de 60 años tras dos semanas después a la vacunación de la primera dosis.

Debido al distinto desarrollo de las vacunas, cada una posee una composición, y, por tanto, los excipientes que se van a utilizar difieren entre las distintas vacunas, en su mayoría.

Los excipientes son compuestos que se agregan para un propósito específico como por ejemplo conservantes para evitar la contaminación, adyuvantes para estimular una respuesta inmunitaria más fuerte y estabilizadores.

**Objetivo de la revisión:** el objetivo del presente trabajo final de grado es conocer los excipientes que están incluidos en la vacuna del COVID-19, describir las posibles reacciones adversas debidas a su utilización y la utilidad de pruebas diagnósticas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El diseño del estudio es una revisión sistemática y el posterior análisis crítico de los artículos científicos encontrados en la literatura. Se seleccionaron artículos relacionados con los excipientes que contienen las vacunas y sus posibles reacciones adversas.

La base de datos bibliográfica que se utilizó principalmente fue MEDLINE (a través de PubMed). Además, se ha llevado a cabo una búsqueda electrónica en AEMPS, FDA, EMA y Ministerio de Sanidad sobre aspectos relacionados con el trabajo.

La ecuación de búsqueda final se desarrolló en la base de datos MEDLINE utilizando los conectores Booleanos “AND” y “OR”: ("COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccine"[Title/Abstract]) AND ("Excipients"[MeSH Terms] OR "excipient"[Title/Abstract])

El conector “OR” se utilizó para encontrar aquellos artículos que contienen las palabras claves en su título o en el resumen.

La fecha de búsqueda fue el 4 de marzo de 2022.

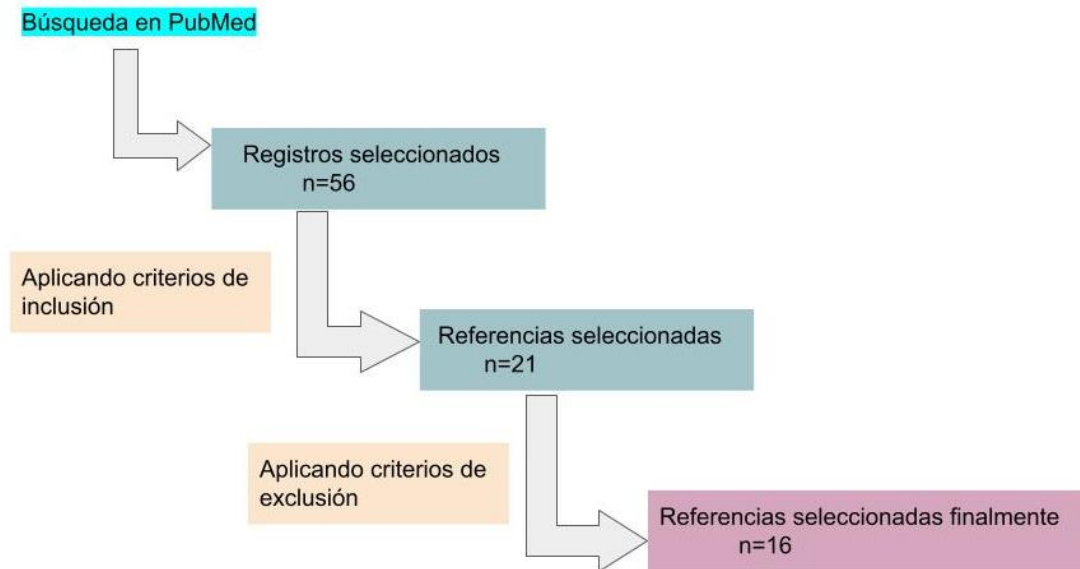
### **Criterios de inclusión**

- Artículo original indexado en una revista revisada por pares
- Mismo criterio de causalidad que el presente trabajo

### **Criterios de exclusión**

- Idioma diferente del inglés o español
- Artículos de texto completo no encontrado
- Vacunas administradas en otra patología distinta a la COVID-19

## RESULTADOS



**Figura 6.** Diagrama de flujo. Proceso de selección de artículos

Utilizando los criterios de búsqueda descritos anteriormente se recopilaron 56 referencias. Después se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, quedando, finalmente, una selección de 16 artículos.

Artículo	Año	Lugar	Tipo de estudio	Resumen
Recurrent Kounis Syndrome -a life-threatening event after COVID-19	2022	Portugal	Case Reports	Reacción de hipersensibilidad tras la administración de la vacuna
Utility and futility of skin testing to address concerns surrounding Messenger RNA coronavirus disease 2019 reactions	2022	Rochester (Minnesota), Jacksonville (Florida) EE. UU	Estudio multicéntrico	Utilidad de las pruebas cutáneas para la vacuna ARNm contra la COVID-19 en pacientes con antecedentes de alergia
Allergy to polyethylene glycol and polysorbates in a patient cohort: Diagnostic work-up and decision points for vaccination during th COVID-19 pandemic	2022	Odense y Copenhague, Dinamarca	Estudio cohorte	El objetivo era evaluar la posibilidad de vacunar a pacientes con alergia a PEG y/o polisorbato contra COVID-19
The polysorbate containing AstraZeneca COVID-19 vaccine is tolerated by polyethylene glycol allergic patients	2022	Cambridge, Reino Unido	Estudio	El objetivo fue determinar si los pacientes alérgicos a PEG podrían vacunarse con la vacuna AstraZeneca que contiene polisorbato 80
Coronavirus disease 2019 vaccine hypersensitivity evaluated with vaccine and excipient allergy skin testin	2021	Milford, Connecticut EE. UU	Estudio	Realización de pruebas cutáneas de los excipientes de vacunas ARNm a pacientes que fueron remitidos por reacciones a la primera dosis
Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols	2021	Gentofte, Dinamarca	Ensayo clínico	Evaluación de los resultados de la prueba de punción cutánea y la reactividad <i>in vitro</i> del PEG además de patrones de sensibilización cruzada en la alergia a PEG
Hypersensitivity to the Moderna COVID-19 vaccine caused by tromethamine: PEG is not always the culprit excipient	2022	Porto, Portugal	Case Reports	Paciente con reacción alérgica pasada una hora de la administración de la vacuna Moderna.
A case of Acute Interstitial Nephritis After two doses of the BNT162b2 SARS-CoV-2	2021	Coimbra, Portugal	Case Reports	Paciente que sufrió daño renal una semana después de la administración de la vacuna de Pfizer.
Safety of New mRNA Vaccines Against COVID-19 in Severely Allergic Patients	2021	Madrid, España	Ensayo clínico	El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de un nuevo protocolo para identificar a los pacientes con reacciones alérgicas alérgicas graves para que pudieran recibir las vacunas de forma segura y para detectar a los pacientes en los que deben evitarse las vacunas.



Artículo	Año	Lugar	Tipo de estudio	Resumen
Non-immunoglobulin E-mediated allergy associated with Pfizer-BioNTech coronavirus disease 2019 vaccine excipient polyethylene glycol	2021	Stanford, California, EE. UU	Case Reports	Presentación de un caso grave de reacción de hipersensibilidad a la vacuna Pfizer BioNTech
The value of the basophil activation test in the evaluation of patients reporting allergic reactions to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine	2021	Málaga, España	Estudio	Evaluar las reacciones de hipersensibilidad en pacientes con que tengan dicho historial a través de pruebas cutáneas y de activación de basófilos
CoronaVac COVID-19 Vaccine-Induced Anaphylaxis: Clinical Characteristics and Revaccination Outcomes	2021	Bangkok, Tailandia	Estudio	Reportes de 12 casos de anafilaxia después de la administración de CoronaVac, centrándose en las características clínicas y los resultados del manejo
Acute urticarial rash after COVID-19 vaccination containing Polysorbate 80	2021	Génova, Italia	Case Reports	Caso de una mujer caucásica de 48 años, que desarrolló un exantema urticariforme agudo tras la vacunación contra la COVID-19, posiblemente por sensibilización al Polisorbato 80
First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing	2021	Boston, Massachusetts, EE. UU	Estudio cohorte	Evaluar los resultados asociados con las pruebas cutáneas de excipientes después de una reacción alérgica informada a la primera dosis de la vacuna de ARNm COVID-19.
Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up	2021	Odense, Dinamarca	Estudio	El objetivo principal del estudio es investigar la incidencia y la gravedad de las reacciones alérgicas y evaluar la seguridad de la revacunación.
Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine	2021	Cambridge, UK	Case Reports	Mujer de 52 desarrolla reacción alérgica tras la administración de la vacuna Pfizer-BioNTech

**Tabla 2.** Características de los 16 estudios recopilados.

## DISCUSIÓN

Hay diferentes vacunas para la COVID-19 en el mercado, entre ellas destacan Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen.

Las vacunas Pfizer y Moderna comparten el mismo mecanismo de acción; en ambas la molécula de ARNm modificada se encuentra en el interior de nanopartículas lipídicas (LNP), consta de lípidos ionizables, auxiliares y pegilados, también contienen colesterol, se cree que contribuye a la fluidez de la nanopartícula, esto hace que aumente su capacidad de fusión con las membranas plasmáticas de las células huésped y así administrar el ARNm. Los lípidos pegilados se conjugan con polietilenglicol (PEG), una macromolécula no iónica; éstos ofrecen estabilización estérica y estabilidad fisicoquímica. Además, la pegilación de LNP es una técnica bien conocida para proteger contra el sistema de fagocitos mononucleares, lo que contribuye a mejorar la seguridad y reducir la eliminación de las nanopartículas. El lípido que se utiliza en ambas vacunas es el PEG 2000.

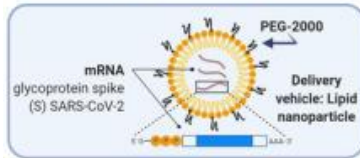
Además, se incluyen otros ingredientes como tampón, sacarosa y dispersante; en el caso de la vacuna Moderna utiliza dos tipos de tampones: el del ácido acético y el otro de trometamina y clorhidrato de trometamina. La sacarosa se utiliza como crioprotector para evitar la deformación o ruptura de las nanopartículas lipídicas.

La vacuna AstraZeneca tiene un mecanismo distinto a las dos anteriores y entre sus excipientes encontramos el Polisorbato (Pol80), el cual se utiliza de forma amplia como emulsionante y estabilizador en la industria alimentaria, también lo encontramos en medicamentos y otras vacunas, donde su función es facilitar que los componentes de la vacuna se mantengan solubles.

Además, se debe considerar el papel de otros excipientes como 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC) o EDTA, como posibles desencadenantes potenciales de reacciones de hipersensibilidad, aunque entre los artículos recopilados no se mencionan (Figura 7).

### BNT162b2 vaccine

Other names: Comirnaty; Tozinameran  
Developed by: Pfizer and BioNTech



#### Active component:

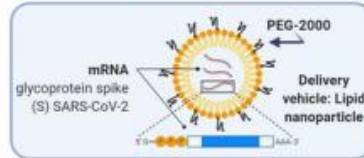
mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-Cov-2

#### Excipients:

- ALC-0315 = (4-hydroxybutyl) azanediyli)bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)
- ALC-0159 = 2-[(**polyethylene glycol**) 2000]-N,N-ditetradecylacetamide
- **1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine**
- Cholesterol
- Potassium chloride
- Potassium dihydrogen phosphate
- Sodium chloride
- Disodium hydrogen phosphate dihydrate
- Sucrose
- Water for injections

### mRNA-1273 vaccine

Other names: COVID-19 Vaccine Moderna  
Developed by: Moderna Therapeutics



#### Active component:

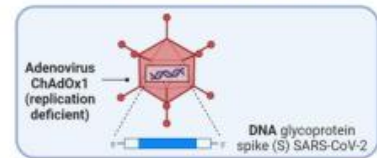
mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-Cov-2

#### Excipients:

- SM-102
- 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxy**polyethylene glycol-2000** [PEG2000 -DMG]
- **1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine**
- Cholesterol
- **Tromethamine**
- **Tromethamine hydrochloride**
- Acetic acid
- Sodium acetate
- Sucrose

### AZD1222 vaccine

Other names: ChAdOx1 nCoV-19 vaccine  
Developed by: AstraZeneca and Oxford Univ.



#### Active component:

Replication-deficient chimpanzee adenovirus vector containing the gene of the glycoprotein spike (S) antigen of SARS-CoV-2

#### Excipients:

- L-Histidine
- L-Histidine hydrochloride monohydrate
- Magnesium chloride hexahydrate
- **Polysorbate 80**
- Ethanol
- Sucrose
- Sodium chloride
- **Disodium edetate dihydrate (EDTA)**
- Water for injections

**Figura 7.** Componentes activos y excipientes enumerados en las vacunas Pfizer (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) y AstraZeneca (AZD1222). Los posibles desencadenantes de reacciones alérgicas se indican en color rojo en las listas de excipientes de cada vacuna. (6)

En cuanto a la vacuna Janssen, su mecanismo se basa en un vector de adenovirus que codifica la proteína S; entre sus excipientes destacados encontramos también el Pol80.

Actualmente, se cree que tanto el PEG como el Pol80 son los excipientes con potencial alergénico reconocido, aunque en uno de los reportes de caso (7) una paciente que recibió la vacuna de Moderna presentó urticaria una hora después de la administración, había dado positivo en las pruebas de punción cutánea (SPT) e intradérmica para el compuesto que contenía trometamina (excipiente que solo se encuentra en dicha vacuna) y negativa para los que contenían PEG. Posteriormente, recibió la vacuna de Pfizer sin ninguna reacción.

Entre las reacciones adversas más frecuentes se encontraron cefaleas, mialgias, artralgias, dolor y/o enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre, diarrea. Entre las poco frecuentes destacan reacciones de hipersensibilidad como exantema, prurito, urticaria o angioedema. Por último, la reacción más grave es la anafilaxia y se considera poco frecuente.

La anafilaxia se trata de una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave con instauración rápida y que amenaza la vida. Entre las causas más frecuentes encontramos los medicamentos, alimentos y picaduras de avispa y abejas. El tratamiento que se utiliza es la adrenalina intramuscular.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en diferentes tipos:

- Tipo I o inmediata: está mediada por Inmunoglobulinas E (IgE), puede darse a nivel local o a nivel sistémico. Las IgE se pueden encontrar en forma libre o unidas a la membrana celular de los mastocitos en los tejidos y a la membrana de los basófilos en sangre a través del receptor FcεRI. Cuando el alérgeno contacta con las IgE se produce la desgranulación del mastocito liberando mediadores como la histamina y una serie de citoquinas, las cuales darán lugar a los procesos de inflamación de la fase tardía. Esta fase suele darse de 4 a 6 horas después de la reacción inmediata y provoca un reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T CD4+.
- Tipo II o mediada por anticuerpos: participan anticuerpos IgM e IgG.
- Tipo III o mediada por inmunocomplejos. Se requiere la activación del complemento y neutrófilos debido a IgG e IgM.
- Tipo IV o mediada por células T. Aquí intervienen fagocitos mononucleares y linfocitos Th. Se dio un reporte de caso (8) donde finalmente a la paciente se le diagnosticó este tipo de hipersensibilidad, se le realizaron diferentes pruebas, entre ellas fue la prueba de transformación de linfocitos (LTT). Esta prueba determina *in vitro* si un paciente ha desarrollado una respuesta de células T específica del fármaco contra una sustancia en particular. La activación y proliferación

de las células T después de la unión directa al fármaco indica un resultado positivo y, por lo tanto, una posible sensibilización al fármaco. A la paciente se le realizó el LTT con solución vacunal y con el excipiente PEG 1500. Los resultados positivos en LTT tanto para PEG como para la solución de la vacuna respaldan la participación de las células T, en particular para las células T específicas de PEG, lo que apunta a este tipo de reacción de hipersensibilidad.

En el caso de las vacunas, las reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden explicarse por múltiples mecanismos, el más frecuente y mejor conocido es la reacción mediada por IgE, que se confirma mediante la detección de IgE específica y el aumento de los niveles de triptasa sérica. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden ser no mediadas por IgE, esto ocurre a través de la activación del sistema del complemento y la generación de anafilotoxinas, o mediante la activación directa de los mastocitos.

En un estudio (9) se identificaron 12 casos mediante una revisión retrospectiva de expedientes que tuvieron anafilaxia tras la administración de CoronaVac (vacuna desarrollada en China) cuyo mecanismo es de virus inactivado. Ninguno de los casos había tenido una reacción alérgica previa o anafilaxia a otras vacunas. Diez pacientes aceptaron y se les realizaron pruebas cutáneas. Un total de dos pacientes tuvieron resultados positivos en la prueba cutánea, de los cuales uno tuvo una prueba cutánea positiva (vacuna sin diluir) y el otro tuvo resultados positivos tanto para la prueba cutánea como para la prueba intradérmica. Con respecto a la readministración de la vacuna, cuatro casos decidieron cambiar a la vacuna de AstraZeneca, mientras que cinco aceptaron CoronaVac pero en dosis graduadas. En pacientes con pruebas cutáneas negativas se realizó en dos veces y en pacientes con pruebas cutáneas positivas se hizo en cinco pasos. Tres de los cinco casos tuvieron una reacción adversa a la vacuna en la revacunación con CoronaVac con signos y síntomas que incluyen náuseas, urticaria en la cara, palpitaciones y prurito generalizado. El paciente 1 tenía síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad inmediata durante la administración graduada. La mayoría de las reacciones se

manejaron con éxito con antihistamínicos y antieméticos. En los pacientes con pruebas cutáneas negativas no había elevación de triptasa, ésta es un marcador útil en el diagnóstico de anafilaxia. En esta vacuna en concreto ni el PEG ni el Pol80 forman parte de los excipientes, aquí encontramos el aluminio y es el que ha sido propuesto como posible alérgeno debido a su mayor potencial para estimular una reacción de hipersensibilidad tipo I. Sin embargo, ningún estudio previo ha demostrado IgE específica de aluminio de pacientes alérgicos a la vacuna. Otro mecanismo propuesto de hipersensibilidad al aluminio es la activación del sistema del complemento, que está respaldado por un estudio *in vitro*. Los fragmentos del complemento, como C3a y C5a, pueden activar los mastocitos y provocar la desgranulación.

Hay diferentes pruebas que se utilizan para el diagnóstico de alergias:

- ***In Vivo***

- Pruebas cutáneas: consideradas uno de los métodos de elección para la detección de IgE. La mayoría de los estudios recopilados utilizaron este tipo de pruebas para el diagnóstico de alergia a los excipientes. Cabe destacar que cuando el resultado de la prueba es negativo no excluye que haya un riesgo de reacción. (10) En esta cohorte, los pacientes con resultados positivos de la prueba cutánea de PEG toleraron una dosis posterior de la vacuna de ARNm sin síntomas, pero algunos pacientes con resultados negativos de la prueba cutánea tuvieron síntomas con las dosis posteriores de la vacuna. Una prueba negativa puede deberse a la relación de sensibilidad y especificidad. (11) En este estudio 39 pacientes fueron a consulta de alergia por posible hipersensibilidad a la vacuna COVID-19. Se les realizaron pruebas cutáneas percutáneas e intradérmicas con las vacunas Moderna y Pfizer. De los 39 pacientes 4 dieron positivo en pruebas intradérmicas, sin embargo, la posterior dosis de la vacuna la toleraron. De todos los pacientes, 37 toleraron la siguiente dosis de la vacuna sin reacciones alérgicas serias. Un paciente con reacción inicial a Moderna experimentó náuseas y prurito durante la prueba cutánea, similar pero

más leve que la reacción inicial. A pesar de que los resultados de esta prueba cutánea fueron negativos, fue necesario administrar epinefrina intramuscular. Posteriormente, el paciente toleró la vacuna de Janssen sin incidentes en lugar de la segunda dosis de Moderna. Los hallazgos de este estudio, según los investigadores, no revelaron una patogénesis mediada por la IgE para la hipersensibilidad a la vacuna COVID-19 de tipo inmediato, dados los resultados ampliamente negativos de las pruebas cutáneas. (12) Se inscribió a 17 pacientes con un historial clínico de reacciones de hipersensibilidad para la vacuna Pfizer-BioNTech, el estudio incluyó pruebas de punción cutánea, en caso negativo de éstas se haría una prueba intradérmica con PEG y la vacuna. En las pruebas cutáneas solo un caso fue positivo; en cinco casos negativos se informaron síntomas alérgicos después de la primera dosis. Finalmente, 11 de 17 pacientes toleraron la segunda dosis de Pfizer-BioNTech, otro paciente recibió la vacuna de Janssen con buena tolerancia. (13) Se reclutaron a 80 personas que tuvieron una reacción alérgica a la primera dosis de la vacuna ARNm para la realización de pruebas cutáneas. En las pruebas cutáneas, a 33 solo se les realizaron pruebas de PEG y a 47 se realizaron pruebas de PEG y polisorbato 80. En total, 14 tuvieron una prueba cutánea positiva: PEG solo ( $n = 2$ ), PEG y polisorbato 80 ( $n = 3$ ) y polisorbato 80 solo ( $n = 9$ ). Dos pacientes informaron antecedentes de ser alérgicos a PEG (informaron después de la reacción de la vacuna de ARNm COVID-19 de la primera dosis), curiosamente ambos dieron negativo en la prueba cutánea de PEG. Una parte de los pacientes con pruebas cutáneas negativas tuvieron reacciones a la segunda dosis de la vacuna mRNA COVID-19, aunque la mayoría tuvo reacciones fácilmente tratables. (14) 61 pacientes fueron derivados al Allergy Center en Dinamarca después de un caso de reacción alérgica a una vacuna COVID-19. Tres pacientes dieron positivo en la prueba SPT a excipientes de fármacos: el primero toleró la segunda dosis de la vacuna; el segundo sufrió reacción tras la segunda dosis y desarrolló enrojecimiento/eritema

generalizado, molestias, náuseas, mareos e hiperactividad, el nivel de S-triptasa durante el ataque no estaba elevado, las pruebas SPT fueron positivas a DMG-PEG-2000 y ALC-0159 PEG 2000 después de 2 h; el último paciente no se revacunó ya que habían resultados positivos convincentes para todos los excipientes de medicamentos y vacunas, está a la espera de una vacuna que contenga excipientes distintos.

(15) En este estudio se incluyó a 10 pacientes diagnosticados con alergia a la PEG de  $\geq 18$  años, cuyo diagnóstico fue entre 2010 y 2019 por antecedentes de una o más reacciones alérgicas a productos que contienen PEG combinadas con un SPT positivo a uno o más PEG de bajo peso molecular. Se evaluó la reactividad de la prueba cutánea a lo largo del tiempo y los patrones de sensibilización cruzada en los pacientes con alergia confirmada al PEG. En siete pacientes, la reactividad disminuyó con el tiempo con pérdida de reactividad a un PEG de peso molecular más bajo, mientras que la reactividad aumentó con el tiempo en dos pacientes y se mantuvo estable en uno. Dos pacientes habían perdido reactividad a los PEG de peso molecular más bajo, pero dieron positivo a las concentraciones más bajas de PEG 20000. (16) En esta cohorte también comparan las SPT en el momento del diagnóstico con SPT en la reevaluación en 2021, la mitad de los pacientes habían perdido su reactividad a la prueba cutánea, sin embargo, algunos reaccionaron con urticaria sistémica después de SPT.

- **In Vitro:** Una de las ventajas de este tipo de pruebas es que carecen de riesgo y son más rápidas, pero la sensibilidad es menor.
  - Pruebas serológicas: donde se puede determinar la IgE específica o también marcadores como la histamina o la triptasa.
  - Pruebas celulares como el test de activación de basófilos (BAT) que cuantifica la desgranulación de basófilos después de la estimulación específica del fármaco. Los basófilos están implicados en la IgE y otros mecanismos de hipersensibilidad inducida por fármacos de tipo



inmediato. También encontramos el test de transformación de linfocitos (LTT)

(16) Este estudio se trata de una cohorte de 25 pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos, vacunas y productos de consumo que contienen PEG o polisorbato. Se les realizan diferentes tipos de pruebas y determinan qué vacuna podrían tolerar mejor. Con respecto a los datos de la tabla 3, se dividen en varios grupos:

- Grupo con ciertas alergias al PEG y al polisorbato: 2 de los 8 pacientes se vacunaron completamente antes de la evaluación y toleraron la vacuna, a pesar de que las pruebas de punción cutánea (SPT) dieron positivas para los excipientes de las distintas vacunas, uno de ellos dio positivo en la prueba de liberación de histamina (BaHR). A los otros 6 no se les ofreció la vacuna para la COVID-19, éstos tenían historial de alergias, además dieron positivo en SPT para excipientes de las vacunas y otros PEG de diferente peso molecular. Algunos de ellos presentaron una prueba positiva para la BaHR y valores superiores de IgE para PEG 2000 y 10000.
- Grupo con cierta alergia a PEG e improbable alergia al polisorbato: de los 11 pacientes, 1 estaba vacunado completamente antes de la evaluación y toleró bien la vacuna, en las pruebas se registró una reacción retardada después de las pruebas de punción cutánea a dos de los excipientes de las vacunas (DMG-PEG 2000 y ALC-0159 PEG 2000). A los 10 restantes se les ofreció la vacuna de Johnson-Johnson, pero solo tres de ellos la aceptaron, los cuales la toleraron bien.
- Posible alergia al PEG e improbable alergia al polisorbato: este paciente tiene antecedentes de alergia al PEG y no al polisorbato, se le ofreció la vacuna Johnson-Johnson y la toleró bien.
- Posible alergia al polisorbato e improbable alergia al PEG: tiene antecedentes de alergia al polisorbato, en este caso se le ofrece la vacuna de Pfizer-BioNTech y la tolera bien.
- Alergia improbable a PEG y alergia improbable a polisorbato: estos dos casos son de antecedentes inciertos de alergia a PEG, sin antecedentes de

**Tabla 3.** Resultados de las pruebas relacionadas con COVID-19 para vacunas, polietilenglicoles y polisorbatos en la reevaluación en 2021 y vacuna ofrecida en función de la evaluación de riesgos. (16)

ID	Positive skin prick tests (SPT) vaccines: Pfizer (BioNTech (Pf)), Moderna (M), Astra-Zeneca (AZ), Johnson-Johnson (JJ) <sup>1</sup>	Positive SPT excipients in vaccines (PEG-2000, DMG-PEG 2000, ALC-0159 PEG-2000, polysorbate 80) <sup>1</sup>	Positive SPT other PEGs, polysorbate 20, poloxamer 407	Registered delayed reaction after SPT #	Registered systemic reaction after SPT	Specific IgE PEG 2000 /10.000	Positive Histamine Release (BAHR) vaccines and excipients	Vaccine offered/given (J/Pf) (red no vaccine available, blue vaccinated before evaluation, white abstained J, green vaccinated successfully J/Pf)
<b>Certain PEG allergy and certain or possible polysorbate allergy (based on history, previously testing (Table 1), together with retesting)</b>								
12	Negative <sup>1,2</sup>	DMG-PEG 2000 (20%)	PEG 20.000 (0.01%)	No	No	0.11/0.63	Negative	Vaccine without PEG, PS
14	Negative <sup>1,2</sup>	PEG 2000 (50%) DMG-PEG 2000 (20%)	PEG 20.000 (0.01%) PEG 6000 (50%) Poloxamer 407 (10%)	No	No	<0.10	Negative	Vaccine without PEG, PS
16	Positive <sup>1,3</sup> Negative <sup>1</sup>	PEG 2000 (50%) DMG-PEG 2000 (20%) Polysorbate 80 (100%)	PEG 20.000 (0.1%) PEG 6000 (50%) PEG 3000 (50%) PEG 300 (100%) Polysorbate 20 (100%) Poloxamer 407 (10%)	No	No	<0.10	Moderna, Astra-Zeneca Pfizer/BioNTech	Vaccine without PEG, PS
24	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	Vaccine without PEG, PS
8	Negative <sup>1,2</sup>	PEG 2000 (50%) DMG-PEG 2000 (20%) Polysorbate 80 (100%)	PEG 20.000 (0.01%) PEG 6000 (50%) PEG 3350 (100%) PEG 3000 (50%) Poloxamer 407 (10%)	PEG 6000 (50%) PEG 3000 (50%) Poloxamer 407 (10%)	No	22.70/39.1 D	Negative Pfizer/BioNTech, Moderna	Vaccine without PEG, PS Vaccine without PEG, PS
18	Positive <sup>1</sup> Negative <sup>1</sup>	PEG 2000 (50%) DMG-PEG 2000 (20%) Polysorbate 80 (100%)	PEG 20.000 (0.01%) PEG 6000 (50%) PEG 3350 (100%) PEG 3000 (50%) Polysorbate 20 (100%) Poloxamer 407 (10%)	No	No	1.24/2.11	Pfizer/BioNTech, Moderna	Vaccine without PEG, PS
10	Negative <sup>1,2</sup>	DMG-PEG 2000 (20%) ALC-PEG 2000 (20%) Polysorbate 80 (100%)	PEG 20.000 (0.1%) PEG 6000 (50%) Poloxamer 407 (10%)	PEG 20.000 (0.1%) PEG 6000 (50%) PEG 2000 (50%)	No	0.27/0.53	Pfizer/BioNTech, Moderna DMG-PEG 2000 (20%) ALC-159 2000 PEG (20%)	Fully vaccinated, tolerated PB x2 before evaluation
17	Negative <sup>1,2,3</sup>	ALC-PEG 2000 (20%) Polysorbate 80 (100%)	Negative	DMG-PEG 2000 (20%)	No	<0.10	Negative	Fully vaccinated, tolerated M x2 before evaluation
<b>Certain PEG allergy and unlikely polysorbate allergy (based on history, previously testing (Table 1), together with retesting)</b>								
15	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	DMG-PEG 2000 (20%) ALC-0159 PEG 2000 (20%)	No	<0.10	Negative	Fully vaccinated, tolerated PB x2 before evaluation
1	Negative <sup>1</sup>	Negative	Negative	No	Urticaria after 2 hours	<0.10	Negative	J: abstained (CV disease)
2	Negative <sup>1</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	J: abstained (CV disease)
3	Negative <sup>1</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10/0.11	Macropol 3000 (50%)	J: abstained (CV disease)
4	Negative <sup>1,1</sup>	Negative	Negative	No	Urticaria during SPT	<0.10	Negative	J: abstained
11	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	Urticaria after 1 hour	<0.10	Negative	J: abstained
13	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	PEG 20.000 (1%)	Poloxamer 407 (10%)	No	<0.10	Negative	J: abstained (Covid-19 in 2020)
19	Negative <sup>1</sup>	Negative	PEG 20.000 (10%)	PEG 300 (100%)	No	<0.10	Negative	J: abstained (Covid-19 in 2020)
6	Negative <sup>1,2,4</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	Jh1: tolerated
7	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Polysorbate 80 (100%)	Jh1: tolerated
9	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Moderna	Jh1: tolerated
<b>Possible PEG allergy and unlikely polysorbate allergy or possible polysorbate allergy and unlikely PEG allergy (based on history, previously testing (Table 1), together with retesting)</b>								
21	Negative <sup>1,2,4</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	Jh1: tolerated
5	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	PB x2: tolerated
<b>Unlikely PEG allergy and unlikely polysorbate allergy (based on history, previously testing (Table 1), together with retesting)</b>								
20	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	PB x2: tolerated
23	Negative <sup>1,2</sup>	Negative	Negative	No	No	<0.10	Negative	PB x2: tolerated

alergia al polisorbato además de SPT negativas y prueba de IgE negativas. Ambos casos toleraron la vacuna.

Dos casos de mujeres diferentes (17 y 18) en ambas fue debida al PEG de la vacuna Pfizer. (17) En este caso se dio una reacción de hipersensibilidad no mediada por IgE que resultó en una reacción de tipo inmediato a la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19. Se trató de una mujer de 56 años que recibió su primera dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer-BioNTech, 5 minutos después de la administración se sintió mareada, aturdida, disneica, con opresión en la garganta y dolor abdominal. Requirió un ingreso y fue dada de alta 5 días después. Se realizaron pruebas de alergia en una visita clínica de seguimiento después de 21 días. La paciente recibió una prueba de punción cutánea para la vacuna Pfizer sin diluir, PEG y polisorbato 80. Se obtuvo sangre y se midieron *in vitro* los marcadores de activación, como lo basófilos que aumentan durante una reacción de hipersensibilidad. Además, se realizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para detectar anticuerpos anti-PEG. En los resultados, la prueba de punción cutánea resultó negativa en todas, se detectaron basófilos en las muestras de la paciente y los basófilos activados se clasificaron como positivos para CD63 (CD63+), positivos para CD123 y negativos para HLA-DR. Las muestras analizadas con anti-PEG dieron como resultado valores por debajo de los de corte, esto nos dice que la reacción parece ser una anafilaxia no mediada por IgE.

En el otro caso (18) la mujer desarrolló constricción de la garganta, tos y luego pérdida del conocimiento inmediatamente después de recibir la vacuna Pfizer/BioNTech COVID-19. Ella tenía historial de reacciones alérgicas a múltiples productos, incluida la anafilaxia por medicamentos. Nunca había recibido productos como laxantes u otros que contenían PEG 3500, también reaccionó al PEG en geles de ducha, champús, pasta de dientes y enjuague bucal. No se sabía que fuera alérgica a PEG antes de la vacunación, pero debido a la gravedad de su reacción y antecedentes, sospecharon alergia a PEG. Se le realizaron pruebas de punción cutánea con diferentes pesos moleculares y concentraciones de PEG, con polisorbato 80 y además se probó con la vacuna Pfizer, sus excipientes y la vacuna AstraZeneca. La prueba fue positiva solo para PEG 4000 al 1 % de la concentración, desarrolló una reacción sistémica con prurito generalizado, urticaria y tos. Era inusual que las

pruebas de punción cutánea fueran positivas solo para PEG 4000 y no para pesos moleculares más altos. Las pruebas de punción cutánea con PEG pueden volverse positivas un poco más tarde, entre 10 y 30 minutos. Por lo tanto, es posible que las pruebas para los PEG de mayor peso molecular se volvieran positivas si se hubiera leído más tarde o si se hubiera probado a una concentración más alta del 10 % de no haber ocurrido la reacción. No había evidencia de que hubiera un alérgeno alternativo al PEG ya que las pruebas cutáneas para otros excipientes dieron negativo.

Es el caso de una mujer (19) pero esta vez fue con la vacuna AstraZeneca, desarrolló un exantema urticariforme agudo tras su administración, posiblemente por sensibilización al Polisorbato 80 (Pol80). Previamente, tras la primera dosis, había tenido una erupción maculopapular pero menos generalizada y con una resolución espontánea, a la cual la paciente no le dio importancia. Se le realizó una prueba de punción cutánea con Pol80, que dio positiva, además de exámenes de laboratorio para analizar los parámetros inflamatorios, químicos y físicos: los valores estaban dentro de la normalidad, excepto el valor de inmunoglobulina E total de 234 KU/L (el rango normal, 0-100 KU/L). Consideran que la erupción puede representar una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo 1. Ellos destacan que los excipientes sensibilizantes que hay en las vacunas contra la COVID-19 se usan habitualmente en productos de uso diario y una sensibilización preexistente puede causar una reacción alérgica a la vacuna, esto destaca la necesidad de realizar una consulta sobre alergias tras la administración de la vacuna.

Caso reportado (20) de un hombre que acude al servicio de urgencias con síndrome coronario agudo, al cual se le denomina Síndrome de Kounis (SK), ya que ocurre en el contexto de una reacción de hipersensibilidad; es consecuencia de la desgranulación de los mastocitos y la activación de las plaquetas. Refiere dolor precordial, cuyo comienzo fue 20 minutos después de la administración de la vacuna contra la COVID-19, en concreto la producida por AstraZeneca. El paciente tenía antecedentes de artritis reumatoide, fibrilación auricular y era exfumador; cuatro meses antes ingresó por un infarto

de miocardio. Se le realizó un recuento de eosinófilos, el cual mostró un patrón de aumento-disminución durante los días de ingreso en el hospital. En ese tiempo no volvió a presentar dolor precordial, síntomas de insuficiencia cardíaca ni arritmias. Entrando en más detalle en su historia clínica, se encontró que el primer síndrome coronario agudo ocurrió 12 horas después de la administración de la vacuna antigripal (Influvac Tetra), aunque los síntomas que presentó no los asoció a un síndrome coronario agudo. Una semana después acudió al hospital con síntomas de insuficiencia cardíaca debido a una disfunción del ventrículo izquierdo. Estas vacunas tenían un excipiente en común: PS80. El PS80 es el único componente común entre estas vacunas. Finalmente, se admitió una reacción de hipersensibilidad no mediada por IgE a PS80 como el diagnóstico más probable.

Otro tema que se sugiere es la posibilidad de que existan reacciones cruzadas del PEG con polímeros estructuralmente similares como es el caso del Pol80 y los poloxámeros, aunque la evidencia de esto es escasa actualmente. En un estudio (21) donde 8 pacientes, que previamente habían sufrido respuestas alérgicas al PEG, mostraron que 8/8 pacientes alérgicos a PEG toleraron la vacuna AstraZeneca, incluso en 2 pacientes en los que la prueba cutánea a PS80 fue positiva, en uno de los casos la administración se hizo en dosis divididas debido a que la prueba dio positivo tanto al Pol80 como a la vacuna. A 6 de los 8 pacientes se les administró dos dosis de la vacuna AstraZeneca para COVID-19 sin reacción, los otros dos fueron vacunados antes de entrar en el estudio con la misma vacuna. Un paciente había tenido una reacción de anafilaxia tras la administración de la vacuna Pfizer-BioNTech, el cual sí toleró las dos dosis de AstraZeneca. Siete de los ocho pacientes tenían alergia al PEG con la prueba de punción cutánea positiva; a pesar de ello, cuatro de los ocho alérgicos al PEG estaban tomando medicamentos que contenían este excipiente y lo toleraban. Esto deja ver que para cada sujeto puede haber un umbral, dependiendo del peso molecular y la cantidad de PEG que contenga, aunque también puede haber otros factores.

Al principio de la vacunación se dieron casos de anafilaxia tras la administración de las vacunas en pacientes que tenían un historial conocido de alergias graves. (22) En este estudio, a través de un cuestionario, se seleccionaron a personas con enfermedades alérgicas graves, con el objetivo de identificar a pacientes con reacciones alérgicas para que pudieran recibir la vacuna de una forma segura y detectar a los pacientes en los que se debe evitar. Antes de la administración de la vacuna, se les realizó una prueba de punción cutánea; a los pacientes que recibían Pfizer fue con PEG-3350 y los que recibieron la vacuna de Moderna fue con PEG 3350 y trometamol. Las pruebas se leyeron 20 minutos después. Se administró la primera dosis de la correspondiente vacuna y, a continuación, observaron al paciente durante 30 minutos. Al final, reclutaron un total de 131 pacientes, en los que el principal cuadro alérgico fue la anafilaxia (121/131), desencadenada por fármacos en la mayoría de los casos, otros experimentaron reacciones alérgicas a alimentos, látex y otros alérgenos. Algunos pacientes padecían enfermedades respiratorias, cardiovasculares, inmunodepresión o enfermedades crónicas de la piel. Las pruebas de punción cutánea para la vacuna ARNm y trometamol resultaron negativas en todos los casos. En las pruebas de punción cutánea para PEG 3350 fue positiva en dos pacientes, uno de ellos con antecedentes de anafilaxia inducida por fármacos que contenía el excipiente poloxámero 407, el cual es un derivado del PEG con reactividad cruzada con el PEG; el otro paciente tenía antecedentes de shock anafiláctico. En ambos, la vacuna ARNm fue contraindicada, el resto recibió la primera dosis; solo en una paciente se registró una reacción inmediata leve después de la administración de Pfizer-BioNTech, los síntomas se resolvieron en 60 minutos con antihistamínicos. Finalmente, el 99,22% de los pacientes con enfermedades alérgicas graves previas toleraron la vacunación con ARNm sin ninguna reacción.

Una estrategia que podría minimizar los riesgos de reacciones adversas a esos excipientes es la elaboración de algoritmos de manejo. Diversos estudios proponen ejemplos de actuación (12, 13, 15, 21)

## CONCLUSIÓN

1. Tras realizar una búsqueda sistemática sobre los excipientes que están incluidos en la vacuna del COVID-19 y sus posibles reacciones adversas se seleccionaron 16 artículos en Medline.
2. En términos generales, las reacciones alérgicas a las vacunas son raras, pero el hecho de que las vacunas para la COVID-19 se apliquen a una mayoría considerable de la población mundial hace que sea importante se investigue sobre el potencial alérgeno de los excipientes.
3. Aunque no se puede descartar la alergia al PEG, no se debe pasar por alto el impacto de los otros compuestos, como la trometamina o DSPC, el cual es un sustrato para las fosfolipasas A2 (PLA2) y juegan un papel fundamental en la liberación de mediadores proinflamatorios.
4. En cuanto a las pruebas cutáneas, se debe tomar ciertas precauciones con los resultados, ya que se han visto casos en pacientes con resultados negativos que padecen reacciones. Habría que valorar la sensibilidad de la prueba, además de determinar el diagnóstico junto con otras pruebas adicionales.
5. Se sugiere una sensibilización preexistente a los excipientes (PEG y Pol80) debido a que éstos se utilizan ampliamente en productos alimenticios, cosméticos, fármacos; lo que da lugar a una reacción a las vacunas. Se requieren más investigaciones.
6. En distintos estudios se valora la posibilidad de reacciones a PEG de pesos moleculares más altos, además es posible que cada paciente tenga un umbral para desencadenar una reactividad tanto para la dosis como para el peso molecular (4, 6)
7. En cuanto al mecanismo de hipersensibilidad no está del todo claro y se necesitan más investigaciones. Algunos autores defienden que está mediado por IgE debido a pruebas positivas de BAT y BaHR, otros sostienen que podría ser independiente de IgE y se dé una activación del complemento y la generación de anafilotoxinas, o mediante la activación directa de los mastocitos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hozhabri H, Picci Sparascio F, Sohrabi H, Mousavifar L, Roy R, Scribano D, et al. The global emergency of novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An update of the current status and forecasting. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5648
2. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4)
3. Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, Ghayda RA, Hong SH, Li H, et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int J Biol Sci*. 2020;16(15):2906–23
4. Molaei S, Dadkhah M, Asghariazar V, Karami C, Safarzadeh E. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. *Int Immunopharmacol*. 2021;92(107051):107051
5. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165878
6. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. COVID-19 vaccines and the role of other potential allergenic components different from PEG. A reply to: “Other excipients than PEG might cause serious hypersensitivity reactions in COVID-19 vaccines”. *Allergy*. 2021;76(6):1943–4
7. Rama TA, Coutinho RM, Mota D, Moreira A, Cernada J. Hypersensitivity to the Moderna COVID-19 vaccine caused by tromethamine: PEG is not always the culprit excipient. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;32(5)
8. Mira FS, Costa Carvalho J, de Almeida PA, Pimenta AC, Alen Coutinho I, Figueiredo C, et al. A case of acute interstitial nephritis after two doses of the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021;14:421–6.



9. Laisuan W, Wongsas C, Chiewchalerm Sri C, Thongngarm T, Rerkpattanapipat T, Iamrahong P, et al. CoronaVac COVID-19 vaccine-induced anaphylaxis: Clinical characteristics and revaccination outcomes. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1209–15
10. Pitlick MM, Sitek AN, D’Netto ME, Dages KN, Chiarella SE, Gonzalez-Estrada A, et al. Utility and futility of skin testing to address concerns surrounding messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(2):153–60
11. Kohli-Pamnani A, Zapata K, Gibson T, Kwittken PL. Coronavirus disease 2019 vaccine hypersensitivity evaluated with vaccine and excipient allergy skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(1):97–8
12. Labella M, Céspedes JA, Doña I, Shamji MH, Agache I, Mayorga C, et al. The value of the basophil activation test in the evaluation of patients reporting allergic reactions to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Allergy*. 2021
13. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. First-dose mRNA COVID-19 vaccine allergic reactions: Limited role for excipient skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3308-3320.e3
14. Rasmussen TH, Mortz CG, Georgsen TK, Rasmussen HM, Kjaer HF, Bindslev-Jensen C. Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(5): e12044
15. Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):168-175.e4
16. Mortz CG, Kjaer HF, Rasmussen TH, Rasmussen HM, Garvey LH, Bindslev-Jensen C. 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;12(1): e12111

17. Jiang SY, Smith EM, Vo V, Akdis C, Nadeau KC. Non-immunoglobulin E-mediated allergy associated with Pfizer-BioNTech coronavirus disease 2019 vaccine excipient polyethylene glycol. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(6):694–6
18. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):861–3
19. Burlando M, Herzum A, Cozzani E, Parodi A. Acute urticarial rash after COVID-19 vaccination containing Polysorbate 80. *Clin Exp Vaccine Res.* 2021;10(3):298–300
20. Fialho I, Mateus C, Martins-Dos-Santos G, Pita J, Cabanelas N, Batista SB, et al. Recurrent Kounis Syndrome - a life-threatening event after COVID-19 vaccine administration. *J Cardiol Cases.* 2022
21. Sellaturay P, Gurugama P, Harper V, Dymond T, Ewan P, Nasser S. The Polysorbate containing AstraZeneca COVID-19 vaccine is tolerated by polyethylene glycol (PEG) allergic patients. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(1):12–7
22. Rojas-Pérez-Ezquerria P, Crespo Quirós J, Tornero Molina P, Baeza Ochoa de Ocariz ML, Zubeldia Ortuño JM. Safety of new mRNA vaccines against COVID-19 in severely allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(2):180–1